

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik Innere Medizin II
(Direktor Prof. Dr. med. M. Girndt)
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und der Klinik für Innere Medizin II
(Chefarzt PD Dr. med. habil. W. Schütte) des Städtischen Krankenhauses
„Martha-Maria“ Halle-Dölau

**PROGNOSTISCHE FAKTOREN, STADIEN – UND METASTASENABHÄNGIGES
ÜBERLEBEN BEI PATIENTEN MIT KLEINZELLIGEM BRONCHIALKARZINOM**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: **Katrin Schössow**
geboren am: **23.Februar 1975** in: **Weimar**

Gutachter:

1. PD Dr. med. W.Schütte
2. Prof. Dr. J. Haerting
3. Prof. Dr. med. Reck

Verteidigung am 03.11.2010 in Halle

Das Bronchialkarzinom gehört zu den prognostisch ungünstigsten Tumorentitäten. Es stellt in Deutschland derzeit die häufigste Krebstodesursache beim Mann dar und liegt nach dem Mamma- und Kolonkarzinom auf Platz drei bei der Frau, wobei eine kontinuierliche Zunahme der Inzidenz, insbesondere bei den Frauen, zu beobachten ist. Etwa 20% davon sind SCLC mit einer besonders schlechten Prognose.

Grundlage dieser Arbeit sind Daten der HALLUCA-Studie, im Rahmen dieser epidemiologischen Feldstudie wurden zwischen 1995 und 2000 im ehemaligen Bezirk Halle alle Patienten mit einem Bronchialkarzinom erfasst. Insgesamt 1696 Erkrankungsfälle konnten so identifiziert werden, wovon 372 Patienten den histologischen Typ eines Kleinzelligen Bronchialkarzinoms aufwiesen und hier im Speziellen hinsichtlich prognostischer Faktoren in Bezug auf die Überlebenszeit untersucht wurden. Dabei galt dem Einfluss des Tumorstadiums zum Diagnosezeitpunkt besonderes Interesse, wobei die Einteilung entsprechend dem TNM Stadium nach UICC erfolgte. Des Weiteren wurde die Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Metastasenlokalisierung bei Patienten im Tumorstadium IV, dem Geschlecht, dem Alter, dem klinischen Leistungszustand (ECOG) und der Behandlung mit einer Chemotherapie in dieser Arbeit herausgearbeitet.

Für die Faktoren Alter, Geschlecht, ECOG und Chemotherapie konnte eine prognostische Signifikanz in der univariaten Analyse nachgewiesen werden, Gleiches gilt für die in dieser Arbeit zusammengefassten TNM Tumorstadien I-IIb, III, IV. Außerdem ergaben sich für die Metastasenlokalisierung die besten Überlebenszeiten für Patienten mit intrapulmonalen Metastasen sowie Nebennierenmetastasen. In der multivariaten Analyse bestätigt sich der prognostische Einfluss des Tumorstadiums und der Chemotherapie als Primärtherapie auf das Überleben bei Patienten mit SCLC.

Die im Rahmen dieser Analysen gewonnenen Daten sprechen für die Notwendigkeit des genauen Patienten- und Tumorstaging bei Vorliegen eines Kleinzelligen Bronchialkarzinoms im klinischen und ambulanten Alltag, da sich hieraus prognostische Aussagen zum Überleben ableiten lassen und ein therapeutischer Nutzen durch individuelle Behandlungskonzepte möglich erscheint.

Schössow, Katrin: Prognostische Faktoren, stadien- und metastasenabhängiges Überleben bei Patienten mit Kleinzelligem Bronchialkarzinom.

80 Seiten, 21 Tabellen, 9 Abbildungen; 2009

Halle/Saale, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät, Dissertation.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	THEORETISCHER HINTERGRUND	2
2.1	Epidemiologie des Bronchialkarzinoms	2
2.2	Ätiologie des Bronchialkarzinoms	3
2.3	Karzinogenese des Bronchialkarzinoms	5
2.4	Klinik des Kleinzelligen Bronchialkarzinoms	5
2.5	Diagnostik- Früherkennung und Tumormarker des Kleinzelligen Bronchialkarzinoms	6
2.6	Typendiagnostik des Kleinzelligen Bronchialkarzinoms	9
2.7	Stadiendiagnostik und Einteilung des Kleinzelligen Bronchialkarzinoms	11
2.8	Stadienabhängige Therapieformen beim Kleinzelligen Bronchialkarzinom	14
2.9	Prognosefaktoren beim Kleinzelligen Bronchialkarzinom allgemein, Primäre Metastasenlokalisierung als Prognosefaktor	16
3	PATIENTEN UND METHODEN	20
3.1	Studiendesign	20
3.2	Patientenauswahl	21
3.3	Statistische Methoden	22
3.3.1	Darstellung der Ergebnisse	22
3.3.2	Durchführung der Regressionsrechnung	23
4	ERGEBNISSE	25
4.1	Patientencharakteristik	25
4.2	Univariate Analysen des parameterabhängigen Überlebens	27
4.2.1	Tumorstadien	27
4.2.2	Alter	30
4.2.3	Geschlecht	33
4.2.4	Chemotherapie	35
4.2.5	ECOG	37
4.2.6	Metastasenabhängiges Überleben	39
4.3	Multivariate Analyse des parameterabhängigen Überlebens	43
4.4	Fehlerbetrachtung	47
5	DISKUSSION	49
5.1	Diskussion der Daten	49
5.2	Stadium, Alter und Geschlecht	50
5.3	Chemotherapieabhängiges Überleben	51

5.4	Allgemeinzustand und Metastasenlokalisierung	51
5.5	Multivariate Analyse	54
6	ZUSAMMENFASSUNG	56
7	LITERATURVERZEICHNIS	60
8	ANLAGEN	76
8.1	Übersichten	76
8.1.1	TNM-Staging nach Mountain et al	76
8.1.2	Stadieneinteilung nach Mountain	77
8.1.3	Charakterisierung nach ECOG	77
9	Thesen	78
10.1	Lebenslauf	
10.2	Eidesstattliche Erklärung	
10.3	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
10.4	Danksagung	

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ABKÜRZUNG	Erläuterung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AP	Alkalische Phosphatase
APUD	Amine and precursor uptake and decarboxylation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CEA	Carcino-embryonales Antigen
CR	Complete Remission
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT	Computertomographie
cTNM	klinisches TNM (Tumorstadium)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Extensive Disease
HALLUCA	Hallische Lungenkarzinom-Studie
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
KM	Kontrastmittel
LD	Limited Disease
LDH	Lactatdehydrogenase
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NSCLC	Non Small-Cell Lung Cancer= Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PET	Positronenemissionstomographie
pTNM	pathologisches TNM (Tumorstadium)
SCLC	Small-Cell Lung Cancer= Kleinzelliges Bronchialkarzinom
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
UICC	Union internationale centre le Cancer
VALG	Veterans Administration Lung Cancer Study Group
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

Im Jahr 2000 stellte der Lungenkrebs in Deutschland, den geschätzten Neuerkrankungen zufolge, sowohl bei Männern als auch bei Frauen die dritthäufigste Erkrankung dar. Mit einem aktuellen Anteil von 16% aller Krebsneuerkrankungen bei den Männern ist seit dem Ende der 80er Jahre in Deutschland zwar ein rückläufiger Trend der Inzidenz zu beobachten, bei den Frauen dagegen steigt die Inzidenz des Lungenkrebses weiterhin kontinuierlich an und macht mit mittlerweile 10400 Neuerkrankungen 5,4% aller bösartigen Neubildungen aus. Jährlich erkranken damit ca. 40000 Menschen in Deutschland an einem Bronchialkarzinom.

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate wird für beide Geschlechter ähnlich mit etwa 13% bei Männern und 14% für Frauen angegeben. Der Anteil des Lungenkrebses an allen Krebstodesfällen liegt bei Männern bei 26,8 % und steht damit an erster Stelle. Mit 9,8% ist das Bronchialkarzinom bei Frauen die dritthäufigste Krebstodesursache in Deutschland. Der Lungenkrebs gehört zu den prognostisch ungünstigsten Krebsformen, die Heilungsrate beträgt weniger als 10% über alle histologischen Typen und Tumorstadien hinweg (121).

Histopathologisch werden vier Typen des Bronchialkarzinoms unterschieden. Neben Adenokarzinomen, Plattenepithelkarzinomen und Großzelligen Karzinomen finden sich mit einem Anteil von ca. 20% Kleinzellige Bronchialkarzinome, wobei im Verlauf der letzten Jahre ein Shift des Histologieverhältnisses mit Zunahme des Anteils Kleinzelliger Bronchialkarzinome beobachtet werden konnte (242).

Kleinzellige Bronchialkarzinome haben ihren Ursprung in endokrinen Zellen des Respirationstraktes und der signifikante Unterschied zu den Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen besteht in der hohen Mitoserate mit einer ausgesprochen kurzen Tumorverdopplungszeit von nur 29 Tagen (79). Hieraus ergibt sich sowohl eine gute Radio- und Chemosensibilität, aber auch die Potenz, chemoresistente Zelllinien zu entwickeln (200). Klinisch imponiert das SCLC damit durch eine rasche Progredienz, frühe hämatogene Metastasierung sowie hohe lokoregionäre Rezidivneigung (35). Das aggressive biologische Profil des Kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit kurzer symptomatischer Periode und früher Dissemination erklärt die Notwendigkeit einer frühestmöglichen Therapieeinleitung, welche nach genauer Typen- und Stadiendefinition festgelegt und an die individuelle Situation des Patienten angepasst werden sollte. In 66% der Fälle liegt zum Zeitpunkt der Diagnose jedoch bereits eine Metastasierung vor, womit kein kurativer Therapieansatz mehr gegeben ist (195).

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms

Das Bronchialkarzinom stellt sowohl weltweit als auch in Deutschland die häufigste Krebstodesursache dar. Die Inzidenz des Bronchialkarzinoms liegt in Deutschland bei 55 pro 100 000, der Anteil Kleinzelliger Karzinome wird mit einer Inzidenz von 11 pro 100 000 angegeben. Damit ist das Bronchialkarzinom, was die Krebsneuerkrankungen betrifft, der dritthäufigste maligne Tumor bei beiden Geschlechtern (7, 31, 60, 61, 71, 144, 168). Als einer der wenigen malignen Tumoren nahm seine Inzidenz in den Ländern der westlichen Welt weiter zu. Diese steigt jährlich um 0,5% und ist damit größer als die von kolorektalen Karzinom, Mammakarzinom und Zervixkarzinom zusammengenommen. Insbesondere bei den Frauen ist eine steigende Tendenz der Erkrankung zu beobachten, der mittlere jährliche Zuwachs betrug 1998 3,5% und war mit 6,3% in der Altersgruppe der 45-bis 60-jährigen Frauen besonders stark (87).

Regionale Unterschiede finden sich für Nordamerika, hier besteht die höchste Inzidenz für Frauen, gefolgt von Nordeuropa. Für Männer sind die meisten Neuerkrankungen in Osteuropa zu verzeichnen, gefolgt von Nordamerika und Westeuropa (158, 171). Im EU-Vergleich liegt Deutschland mit der Inzidenz für Lungenkrebs für Männer und Frauen im mittleren Bereich (121).

In den USA verursachte das Bronchialkarzinom bereits 1993 34% der Krebstodesfälle beim Mann und 22% der bei der Frau und stand damit bei beiden Geschlechtern an erster Stelle der Krebstodesursachen (214). Farbige der Vereinigten Staaten haben sowohl die höchsten Inzidenz- als auch Sterberaten am Bronchialkarzinom und die in den USA in den letzten Jahren zu beobachtende, abflachende Sterberate beim Mann trifft auf Farbige nicht zu (158, 214). Ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Raucherprävalenz und Sterberate ist bewiesen. Noch bis Ende der 30er Jahre stieg die Raucherprävalenz, eine permanente Zunahme der Lungenkrebsmortalität bei beiden Geschlechtern bis in die 80er Jahre war die Folge (234).

2002 konnte in Deutschland das Bronchialkarzinom als Todesursache unter allen Tumorerkrankungen bei ca. 30% der Männer und einem Zehntel der Frauen identifiziert werden, wobei ein progredienter Anstieg der Sterberate bei den Frauen auffällt (215).

Demographische Beobachtungen in der Zeit von 1972 bis 1986 an über 1500 amerikanischen Patienten mit einem Bronchialkarzinom ergaben ebenfalls einen Anstieg der Anzahl weiblicher Patienten, außerdem konnte eine Zunahme der Metastasenzahl im Sinne mehrerer Lokalisationen beobachtet werden. Der klinische Leistungszustand der Patienten besserte sich in dieser Studie hingegen über alle Tumorstadien hinweg (213).

2.2 Ätiologie des Bronchialkarzinoms

Die Hauptursache des Bronchialkarzinoms stellt zu 85-90% das inhalative Zigarettenrauchen dar (12, 93, 183, 200). Auch das Rauchen von Pfeife oder Zigarren zeigt ein dem Zigarettenrauchen ähnliches Wirkungsprofil (19). Es besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, das heißt, das relative Risiko an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, steigt mit dem kumulativen Nikotin-Index. So hat sich nach 20 Jahren Nikotinabusus das relative Erkrankungsrisiko bereits mehr als verzehnfacht (12, 22, 126). Über 90% der Patienten mit Bronchialkarzinom sind langjährige Raucher (93, 144, 159). In den USA steht das Bronchialkarzinom an erster Stelle der durch das Rauchen verursachten Todesfälle und hat damit arteriosklerotische Erkrankungen auf Platz 2 verdrängt (208). Ebenso geht das Passivrauchen mit einem erhöhtem Risiko einher, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken. Dieses Risiko wird gegenüber dem Nichtexponierten um 20-24% erhöht angegeben (98, 99). Passivrauchen ist durch die Exposition von ca. 20% exhalierendem Hauptstromrauch und 80% Seitenstromrauch charakterisiert, welcher besonders reich an Karzinogenen und toxischen Substanzen ist (140). Die durch passives Rauchen verursachten Todesfälle werden in Deutschland auf ca. 500-600 Fälle, in den USA auf 3000 Fälle jährlich geschätzt (87, 228).

Das Bronchialkarzinomrisiko sinkt nach Aufgabe des Rauchens in einer Zeitspanne von 5 bis 10 Jahren wieder ab, erreicht jedoch nicht das der Nichtraucher sondern bleibt mit einem Risiko um den Faktor 2,0 erhöht.

Sowohl aktives als auch passives Rauchen hat eine chronische oxidative Belastung der Lunge zur Folge. Diese wird zum einen durch reaktive Sauerstoffspezies verursacht, welche mit jedem Zigarettenzug inhaliert werden (101, 179). Zum anderen kommt es durch den inhalierten Zigarettenrauch zu einer Akkumulierung von Entzündungszellen im Alveolarraum durch den Einstrom von neutrophilen Granulozyten sowie Steigerung der Alveolarmakrophagen durch Rekrutierung von Blut-Monozyten, die

ihrerseits reaktive Sauerstoffspezies generieren. Die Alveolarmakrophagen von Rauchern weisen eine gesteigerte oxidative Aktivität auf (163).

Neben dem Zigarettenrauch werden Berufsstoffe, d.h. Arbeitsstoffe mit nachgewiesener lungenkrebsfördernder Wirkung für maximal 8% der Lungenkrebstodesfälle verantwortlich gemacht (47). So ist unter anderem für Asbest, Arsen, Chromverbindungen, Ether, Nickelmetall, Dichlordiäthylsulfid ein erhöhtes Risiko, an Tumoren des Atemtraktes aufgrund beruflicher Exposition zu erkranken, gesichert (14).

Große Bedeutung hat hier Asbest, welches synergistisch mit dem Rauchen wirkt. Das Karzinomrisiko von Asbest in Kombination mit Zigarettenrauchen wird um das 60-fache (83), sogar um das 90-fache erhöht angegeben, wobei eine Latenzzeit von 25 Jahren angenommen wird (186).

Ebenso ist ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko nach Benzo(a)pyrenexposition nachgewiesen, was 1998 zur Einführung der Berufskrankheit „Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe“ geführt hat (173). Auch für Radionuklide wie Uran oder Radon ist die strahlenbedingte Steigerung der Lungenkrebshäufigkeit gesichert, in Deutschland wurden bis 1990 über 5000 Bronchialkarzinome als eine durch Radon verursachte Berufskrankheit anerkannt (149).

Das Risiko, ein Bronchialkarzinom zu entwickeln, potenziert sich in der Kombination aus beruflicher Exposition und Rauchen erheblich (125).

Etwa 10-15% der Patienten mit Lungenkrebs sind Nichtraucher. Aufgrund einer bekannten familiären Häufung von Lungenkrebs wird auch eine genetische Komponente diskutiert (199). So wird in der Literatur ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Bronchialkarzinomrisiko und Mutationen von Tumorsuppressorgenen angegeben (187). Wobei besonderes Interesse der bisherigen Untersuchungen dem p53-Supressorgen galt, dessen physiologische Funktion die Hemmung des Zellwachstums ist. Eine Mutation im Chromosom 17 führt zur Funktionsstörung von p53, welche bei Bronchialkarzinomen gehäuft nachgewiesen werden konnte. Bei Kleinzelligen Bronchialkarzinomen wurde im Vergleich zu Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen eine signifikant höhere p53-Mutationsrate gefunden (120). Eine prognostische Aussage konnte dem Supressorgen p53 jedoch nicht nachgewiesen werden (185).

Bei Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen konnte zu 20% die K-ras-Onkogen-Familie, sowie erB-1 und erB-2 nachgewiesen werden, mit scheinbar negativer Prognose.

Die Überexpression der Myc-Familie (Myelocytomatosis-Virus) oder von Myb (Avian Myeloblastosis) scheint bei Kleinzelligen Bronchialkarzinomen typisch zu sein (235).

2.3 Karzinogenese des Bronchialkarzinoms

Die Entwicklung einer malignen Erkrankung als Folge unterschiedlicher exogener und endogener Faktoren über mehrere Schritte wird als Karzinogenese definiert (47). In der Entstehung eines Bronchialkarzinoms spielen exogene Noxen die entscheidende Rolle. In Abhängigkeit der Inhalationstiefe und Molekülgröße der inhalierten Substanz kommt es zu einer chronischen Schädigung des Bronchialepithels beziehungsweise der Alveolen. Die Folgen können sich in einer chronischen Bronchitis, Zelldysplasien und Metaplasien beziehungsweise in einem invasiven Lungenkarzinom, nach Überschreiten der Basalmembran, äußern. Diese Prozesse verlaufen aufgrund des häufig vorhandenen, regenerativen Potenzials von Epithelanomalien, Plattenepithelmetaplasien und Plattenepitheldysplasien jedoch nicht kontinuierlich. Ein direkter Zusammenhang zwischen rezidivierender toxischer Epithelschädigung und Karzinogenese konnte nachgewiesen werden, jedoch ohne darstellbaren zeitlichen Zusammenhang (188).

Zwei größere Studien wurden zum Einfluss protektiver Substanzen in Risikopopulationen durchgeführt. Sowohl die ATBC-Studie mit der Gabe von Alpha-Tocopherol und β -Carotin als auch die CARET-Studie mit Gabe von β -Carotin und Retinol erbrachten keinen Nutzen bezüglich des Auftretens von Bronchialkarzinomen. Vielmehr trat in der β -Carotingrouppe eine erhöhte Inzidenz für Bronchialkarzinome und Myokardinfarkte auf. Derzeit wird die protektive Wirkung von N-Acetylcystein geprüft (14). Die Möglichkeit der Chemoprävention besteht aktuell nicht.

2.4 Klinik des Kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Kennzeichnend für das Bronchialkarzinom ist das Fehlen von Frühsymptomen. Dies trägt unter anderem dazu bei, dass zur Primärdiagnose eines Kleinzelligen Bronchialkarzinoms bereits zu 66% eine Metastasierung (195), und damit kein kurativer Therapieansatz, vorliegt. Neben Allgemeinsymptomen wie Gewichtsverlust, Leistungsinuffizienz und Anämie können klinische Symptome in Form von Husten, Hämoptysen, Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Heiserkeit, Schluckbeschwerden, rezidivierende Pneumonien oder ein Vena cava superior-Syndrom auf das Vorliegen eines Bronchialkarzinoms hindeuten. Für Letzteres allein konnte kein Einfluss auf die Prognose bzw. Überlebenszeit beim Kleinzelligen Bronchialkarzinom nachgewiesen werden (141, 227). In Bezug auf das Tumorstadium ergab sich in Zusammenhang mit dem Auftreten

von Gewichtsabnahme, Husten und Dyspnoe eine Verminderung der 5-Jahres-Überlebensrate von 56% auf 25% (207).

Kleinzellige Bronchialkarzinome treten aufgrund der Fähigkeit zur Polypeptidhormonsynthese häufig in Verbindung mit paraneoplastischen Syndromen auf. Deren Symptome verlaufen in der Regel synchron zur malignen Erkrankung, können ihr aber auch bis zu 2 Jahre vorausgehen, bzw. nach Remission der Krankheit persistieren oder sich zurückbilden. Eine Aussage über eine Metastasierung der Grunderkrankung kann hierbei nicht getroffen werden. Typisch für das Kleinzellige Bronchialkarzinom ist das Cushing Syndrom via überschießender ACTH-Produktion. Der schlechte prognostische Einfluss des Cushing-Syndroms bei Patienten mit Kleinzelligen Bronchialkarzinom, vorwiegend bedingt durch gehäufte opportunistische Infektionen, konnte nachgewiesen werden (49). Aber auch die Hyponatriämie als Folge einer inadäquaten ADH-Sekretion und die Thrombophilie gehören zu den typischen SCLC-assoziierten paraneoplastischen Syndromen. Hierzu zählen auch eine Reihe neurologischer Syndrome, u.a. das Lambert-Eaton-Syndrom, über den Mechanismus antineuronaler Autoimmunantikörper.

2.5 Diagnostik-Früherkennung und Tumormarker des SCLC

Ideale Screeningprogramme entdecken bei asymptomatischen Patienten Tumorfrühstadien, von denen man annimmt, dass sie besser auf eine Therapie ansprechen und ein längeres Überleben für die Patienten herauskommt. Im Gegensatz zum Screening des Cervix- und Mammakarzinoms sind die bisherigen Screeningprogramme zur Früherkennung des Bronchialkarzinoms weit von dieser Zielgabe entfernt (140). Mehr als 35.000 Patienten wurden in den 1970er Jahren in vier große Studien eingeschlossen, welche die 4-, 6- und 12-monatige Röntgenkontrollen des Thorax mit oder ohne zusätzliche Sputumzytologie gegen eine 1-jährige Röntgenkontrolle verglichen (64, 68, 122, 150). In allen Studien wurden mehr Tumore in der gescreenten als in der Kontrollgruppe entdeckt. Die Tumore waren klein, ein niedriges Tumorstadium häufiger, die Resektionsrate und die 5-Jahresüberlebensrate höher. Die Gesamtmortalität war dennoch nicht verbessert. In dieser Studie wurden jedoch erhebliche statistische Schwächen in späteren Reanalysen nachgewiesen (63). Auch haben Untersuchungen zur konventionellen Röntgendiagnostik und Sputumzytologie bei Rauchern im Alter über 45 als Screening sowohl in den USA (n= 10.900, 6 Jahre, 3 Jahre Nachbeobachtungszeit) als auch in einer tschechischen Studie (n=6.300, 3

Jahre, 3 Jahre Nachbeobachtungszeit) keinen Überlebensvorteil für die gescreente Gruppe erbringen können (118).

Derzeit laufen experimentelle Untersuchungen zur Bedeutung neuer Ansätze der Sputumzytologie zur Früherkennung. Unter anderem stellt die geringe Spezifität des Verfahrens mit 20-30% ein Problem dar. Durch den Einsatz immunhistochemischer Methoden, der Zytometrie, der Polymerasekettenreaktion und dem Nachweis von Überexpression von A2/B1 konnten die Sensitivität und Spezifität für Adenokarzinome auf 85% in zwei großen Kohortenstudien gesteigert werden (175, 212).

Die Darstellung früher Metaplasien ermöglicht die Fluoreszenzbronchoskopie. Die prognostische Bedeutung dieser Veränderungen ist bisher nicht evaluiert, der hohe Aufwand des Verfahrens spricht gegen den Einsatz als primäre Screeningmaßnahme.

Der Stellenwert des Spiral-CT im Screening des Bronchialkarzinoms wurde in 5 Kohortenstudien an über 8000 rauchenden, über 40 Jahre alten Probanden untersucht. Hierbei wurden 101 Bronchialkarzinome durch Resektion diagnostiziert, fast alle im Stadium I. Daten zum 5-Jahresüberleben und zur Gesamtsterblichkeit fehlen (46, 88, 112, 212, 219).

Die Low-dose Spiralcomputertomographie hat gegenüber der Röntgenaufnahme des Thorax eine um 80-85% höhere Sensitivität, ein Bronchialkarzinom im Stadium I zu diagnostizieren und könnte damit eine sensitive und schnelle (30sec) initiale Screeningmethode darstellen (112). Zur Reduktion falsch positiver Befunde ist die Verbindung mit weiteren wenig invasiven Verfahren (PET, Bronchoskopie, Sonographie) sinnvoll und könnte ein innovativer, praktikabler Ansatz für Früherkennung bei Risikogruppen sein (200). Der Positronenemissionstomographie konnte eine aussagekräftige diagnostische Option im Therapie-Monitoring des Bronchialkarzinoms nachgewiesen werden.

Der serologische Tumormarkernachweis ist weder ausreichend spezifisch noch sensitiv für Screeninguntersuchungen für das Bronchialkarzinom, vielmehr liegt die entscheidende klinische Bedeutung in der Verlaufskontrolle nach Operation bzw. unter Radio-oder Chemotherapie. Im günstigsten Fall spiegeln regelmäßige Messungen der Tumormarker mit einer Vorzeitigkeit von einem bis sechs Monaten vor anderen Methoden das Tumorverhalten wieder. Weiterhin sind sie in der Einengung des möglichen histologischen Types, der Definition des Ausmaßes der Erkrankung und damit der Prognose sowie der Therapieresponse-Überwachung mit Hinweisen auf ein Rezidiv oder Metastasen von Bedeutung (216).

Tumormarker

Der Einsatz serologischer und immunologischer Untersuchungen speziell der Tumormarker beim Bronchialkarzinom basiert auf dem immunhistologischen Nachweis entsprechender Substanzen im Tumor. Hierzu zählen unter anderem Keratin, Desmin, Membranantigene, CEA, neurales Antigen S-100, Surfactant-Apoprotein und Clara-Zell-Antigen. In den neuroendokrinen Lungentumoren lassen sich histologisch generelle neuroendokrine Marker (NSE, Chromogranin A) oder Tumorprodukte wie Peptidhormone nachweisen, zusätzlich als autokrine Wachstumsfaktoren Gastrin-releasing Peptide (GRP), Insulin-like Growth Factor, Transferrin und Epidermal Growth Factor.

Beim Kleinzelligen Bronchialkarzinom konnten durch Cluster-Charakterisierung mittels monoklonaler Antikörper als wesentliche Antigene das Cluster 1-Antigen als NCAM, Cluster w6-Antigen sowie Cluster w8-Antigen identifizieren. Die bisher verfügbaren serologischen Marker beim SCLC sind die neuroendokrinen Marker L-DOPA-Decarboxylase (DDC), die neuronenspezifische Enolase, Creatinkinase BB (CK-BB) sowie die Peptidhormone Bombesin, Gastrin-releasing Peptide (GRP) bzw. ProGRP, Neurotensin, Synaptophysin und Chromogranin A. Wichtigste Bedeutung haben der Zytokeratinmarker CYFRA 21-1, die NSE, das ProGRP und das CEA erlangt.

CYFRA 21 zeigte in Pilotstudien eine Sensitivität von 47% in einem Sammelkollektiv verschiedener histologischer Bronchialkarzinomtypen mit der höchsten Rate beim Plattenepithelkarzinom (60-68%) und der niedrigsten Rate beim SCLC (34-46%), hier wiederum 33% bei Limited und 84% bei Extensive Disease.

Neuronenspezifische Enolase stellt ein glykolytisches Enzym aus Hirngewebe oder APUD-Zellen wie dem SCLC dar. Beim Kleinzelligen Bronchialkarzinom weist die NSE zusammen mit ProGRP von allen Tumormarkern die höchste Sensitivität auf.

In ca. 70-85% finden sich beim neu diagnostizierten SCLC eine Erhöhung der NSE, es besteht eine enge Korrelation der Werte zum klinischen Stadium. Ein temporärer Anstieg der NSE nach Chemotherapie innerhalb von 24-72 h wird als positiver prognostischer Faktor gewertet, eine effektive Chemotherapie führt immer zu einem kontinuierlichen Abfall von NSE (216). Verschiedene Studien zeigten die signifikante Korrelation zwischen Tumormasse des SCLC sowie dem NSE-Wert unter Chemotherapie auf. Hingegen hatte CYFRA 21 im Therapiemonitoring des SCLC keine Bedeutung. Auch zum Ausmaß der Erkrankung korrelierte NSE im Gegensatz zu CYFRA (77). Als ein bedeutender prognostischer Faktor wurde NSE in Zusammenschau mit Performance Status und Stadium der Erkrankung nachgewiesen (109), aber auch eine alleinige prognostische Aussage des NSE ist beschrieben (21).

ProGRP ist ein längerlebiger Vorläufer des Gastrin-releasing Peptides. Es wurde mehrfach darüber berichtet, das GRP durch Zellen des SCLC freigesetzt wird, bzw. in der Zellkultur das Wachstum von SCLC-Zellen sogar stimulieren kann (216). Eine signifikant höhere Sensitivität des ProGRP bezüglich der Erstdiagnose SCLC gegenüber der NSE im Stadium der Limited disease wird beschrieben. Eine prognostische Aussage ließ jedoch nur NSE zu (206). Weiterhin gibt es Hinweise, das proGRP ein Krankheitsrezidiv bei Patienten mit SCLC widerspiegelt (162). Eine additive Empfindlichkeit von ProGRP und NSE zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf über 60% kann erreicht werden (216).

2.6 Typendiagnostik des Bronchialkarzinoms

Für die adäquate Therapieentscheidung ist die histomorphologische Diagnosesicherung zwingend. Diese erfolgt anhand von Gewebsverbänden durch konventionelle Lichtmikroskopie, zunehmend setzen sich immunhistochemische und ultrastrukturelle Analysen durch. Letztere finden keine Anwendung in der zytologischen Untersuchung, welche den Nachweis einzelner Tumorzellen z.B. aus Spülflüssigkeiten oder Feinnadelpunktionen zulassen. Präanalytische Fehler treten häufiger bei zytologischen Präparaten auf, die diagnostische Sicherheit ist bei histologischen Verfahren deutlich besser.

Goldstandard der Typendiagnostik stellt die flexible Bronchoskopie dar, und sollte bei allen therapiefähigen Patienten eingesetzt werden (9, 30, 75). Die histologische Diagnosesicherung gelingt zumeist bei zentral wachsenden Tumoren, peripher gelegene werden häufig nicht erreicht. Die diagnostische Sicherheit der Bronchiallavage beträgt 75%, die der endobronchialen Zangenbiopsie hingegen ca. 90%, wenn mindestens 3 Proben aus dem Randbereiches des Tumors entnommen werden. Die transbronchiale Zangenbiopsie führt bei Tumoren über 4 cm in 80% der Fälle zur Diagnosesicherung, ein Bürstenabstrich ist in 25-65% diagnostisch weiterführend (200).

Weitere Verfahren zur Materialgewinnung stellen die sonographisch, bzw. röntgenologisch oder CT-gestützte perkutane Feinnadelbiopsie sowie die Mediastinoskopie dar. Die Thorakoskopie ermöglicht die indirekte Inspektion des Pleuraraumes mit gezielter Gewebeentnahme und ist effektiv bei malignen Pleuraerguss oder Pleurakarzinose.

Bei fehlender histologischer oder zytologischer Materialgewinnung zur Diagnosesicherung mittels voran genannter Untersuchungen wird die explorative Thorakotomie nach Klärung der funktionellen und lokalen Operabilität empfohlen. Wenn aufgrund einer fehlenden therapeutischen Konsequenz eine palliative Therapie im Vordergrund

steht, sollte zunächst das Staging erfolgen, in Einzelfällen gilt bei „best supportive care“ die klinische Diagnosesicherung als ausreichend (200).

Entsprechend der WHO gibt es vier häufige histopathologische Typen des Bronchialkarzinoms, nämlich Adenokarzinome mit einem Anteil von 35%, Plattenepithelkarzinome mit 25%, Kleinzellige Bronchialkarzinome finden sich zu 20% und zu 12% Großzellige Karzinome. Zusammengefasst werden Kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC) und Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC), diese Einteilung ist für die Therapieentscheidung zumeist ausreichend (200). Zytologische und histologische pathologische Befunde werden nach der Art des analysierten Materials unterschieden. Weiterhin kann der Grad der Differenzierung, so genanntes Grading, angegeben werden, welches beim Bronchialkarzinom für die Prognose bislang eine nur untergeordnete Rolle spielt (10, 51).

Häufig liegt bei Nichtkleinzelligen Karzinomen keine histologische Heterogenität vor, so enthalten Adeno- bzw. Plattenepithelkarzinome nicht selten großzellige Komplexe. In ca. 3% der Fälle werden gleichzeitig kleinzellige und nichtkleinzellige Tumoranteile beschrieben (34, 91).

Innerhalb der Gruppe der Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome hat sich die Histologie allein nicht als signifikanter prognostischer Faktor hinsichtlich der palliativen Therapieformen gezeigt (4, 194).

Plattenepithelkarzinome entstehen aus Plattenepithelmetaplasien, ihr typisches Merkmal ist die Verhornung (29). 60% dieser Karzinome wachsen in den zentralen Atemwegen (223), hier vorzugsweise in den Segment- und Lappenbronchien und breiten sich intraluminal, häufig exophytisch wachsend aus (151). Die laryngotracheale Papillomatose gilt als Risikofaktor, auch bei anderweitig nicht exponierten Patienten (27).

Adenokarzinome entstehen aus bronchialen oder alveolären Drüsenzellen, auch „Narbenkarzinome“ gehören nicht selten zu dieser Gruppe (11).

Das Bronchoalveoläre Karzinom stellt eine Sonderform dar, welches entlang der Alveolarsepten wächst, diese aber nicht zerstört. Ein adenosquamöses Karzinom liegt bei einer Zusammensetzung von Plattenepithel- als auch Adenokarzinomanteilen zu je mindestens 5% vor.

Eine Ausschlussdiagnose stellt das Großzellige Karzinom dar, hier gelingt bei einem soliden, schlecht differenzierten Karzinom weder der Nachweis kleinzelliger noch adeno- bzw. plattenepithelkarzinomtypischer Zellkomplexe (43).

Dieser Arbeit zugrunde liegende Daten wurden bei Patienten mit Kleinzelligem Bronchialkarzinom erhoben. Ursprung dieser Karzinome sind endokrine Zellen des Respirationstraktes, welche die Fähigkeit der Polypeptidhormonsynthese besitzen.

Damit erklärt sich die hohe Koinzidenz mit paraneoplastischen Syndromen. Ebenso wurden Merkmale epithelialer Differenzierung nachgewiesen. Nichtkleinzellige Anteile wurden bei 15-45% aller Kleinzelligen Bronchialkarzinome nachgewiesen (203).

Das Tumorstadium ist lymphangisch und häufig submukös. Der Großteil aller SCLC präsentieren sich als zentrale, mediastinale Masse. Hauptmerkmal der SCLC liegt in der sehr kurzen Tumorerwachstumszeit von nur 29 Tagen aufgrund der hohen Mitoserate. Hieraus ergibt sich eine gute Radio- und Chemosensibilität, andererseits besteht die Gefahr der Entwicklung chemoresistenter Zelllinien. Klinisch steht die rasche Progredienz, frühzeitige hämatogene Metastasierung sowie hohe lokoregionäre Rezidivneigung im Vordergrund (35, 79).

2.7 Stadiendiagnostik und Einteilung des SCLC

Die konventionelle Röntgen-Thorax-Aufnahme in zwei Ebenen ist als Basis der Röntgendiagnostik durch ihre hohe Verfügbarkeit zur Verlaufsbeobachtung des Bronchialkarzinoms gut geeignet, diese Untersuchung ist jedoch weder sensitiv noch spezifisch (233). Ein unauffälliger Thorax-Befund schließt ein Bronchialkarzinom nicht aus (119).

Das Computertomogramm ist der konventionellen Röntgendiagnostik deutlich überlegen. Ein CT-Thorax ist für das Staging unerlässlich und sollte um ein CT-Abdomen erweitert werden (174). Bezüglich der Tumorgröße besteht für das CT eine diagnostische Sensitivität zwischen 54% und 83%, bei einer Spezifität um 85% (24, 73, 180, 184). Die Schwierigkeit liegt in der Differenzierung zwischen Kontakt vs. Infiltration von Nachbarstrukturen. Zur Einschätzung des Lymphknotenbefalls liegt die Sensitivität der Computertomographie für hiläre Lymphknoten zwischen 21% und 73%, hinsichtlich der mediastinalen Lymphknoten bei ca. 67% (72, 73, 129, 130, 148). Derzeit kann bei negativer CT bezüglich N von Operabilität ausgegangen werden, der Einsatz weiterer Verfahren ist bei positiver CT für den N-Status bzw. bei möglicher Operabilität notwendig (74, 129, 184). Zur Beurteilung verschiedener Fernmetastasierungsorte wird ein CT zur weiteren Diagnostik bei suspekten Befunden in der Skelettszintigraphie unter dem Verdacht auf Knochenmetastasen empfohlen, weiterhin als Screening für die Leber und Nebennieren. Ein kraniales CT gehört zur Basisdiagnostik beim Kleinzelligen Bronchialkarzinom (10), da eine cerebrale Metastasierung in 30% der Fälle zum Zeitpunkt der Primärdiagnose berichtet wird (231).

Sensitivitäten zwischen 85% und 100% erreicht die MRT hinsichtlich Infiltration von Wirbelkörper, Thoraxwand und für Pancoast-Tumore und hat damit für diese Fragestellungen diagnostischen Gewinn. Kein Diagnostikvorteil wird für die übrigen Fragestellungen bezüglich des T-Deskriptor erreicht (169). Gute Ergebnisse werden für die MRT in der Diagnostik von Knochenmetastasen angegeben. Für Hirnmetastasen erbringt die MRT eine höhere Genauigkeit und ist infolge der bessern Auflösung im potenziell kurativen Ansatz der CT vorzuziehen (54).

Im palliativen Ansatz hat die MRT zur CT keine prognostische Relevanz (239).

Nebennierenvergrößerungen können ebenfalls infolge des besseren Auflösungsverhaltens früher mittels MRT diagnostiziert werden, sichere Rückschlüsse auf die Dignität ergeben sich nicht (172, 201).

Die FDG-PET besitzt aufgrund der schlechten Lokisationsauflösung bezüglich des T-Deskriptor auch in Kombination mit dem CT keine diagnostische Relevanz (58, 238). Zur Beurteilung der N-Situation verfügt die PET jedoch über eine hohe Sensitivität (ca.83%) sowie Spezifität (ca.78%) und ist erheblich genauer als die CT. Eine besondere Bedeutung gilt der PET in der präoperativen Diagnostik aufgrund des hohen negativen Vorhersagewertes von mindestens 90%. Der diagnostische Gewinn des PET-Einsatzes vs. CT liegt bei 14% (15, 81, 82, 217). Signifikante diagnostische Vorteile von PET in der Beurteilung des Mediastinums konnten nachgewiesen werden (53), aber auch hinsichtlich der Remissionsbeurteilung zeigte sich die PET der CT deutlich überlegen (26). Auch zur Beurteilung von Nebennierenveränderungen belegen Daten der Literatur einen sehr hohen prädiktiven Wert der negativen PET-Untersuchung, so dass perspektivisch die chirurgische Exploration in den Hintergrund treten wird (20, 59, 86). Zur Detektion asymptomatischer Metastasen beweisen aktuelle Daten die hohe diagnostische Sicherheit des Ganzkörper-PET (26, 53, 146). Hohe Kosten sowie die unzureichende Verfügbarkeit dieses Verfahrens stellen ein Problem dar.

Der Stellenwert der Pleurasonographie hinsichtlich der Pleurainfiltration ist derzeit noch nicht belegt. Die ösophago-gastroskopische Endosonographie sowie die endobronchiale Ultraschalluntersuchung stellen derzeit zur Beurteilung der Lymphknotensituation noch experimentelle Ansätze dar, deren Wert als adjuvante diagnostische Verfahren zur Dignitätsbeurteilung bzw. Einschätzung der Operabilität bei zentralen Prozessen zu sehen sein wird (17, 67, 78, 123).

In der Diagnostik von Lebermetastasen verfügt die Sonographie über eine höhere Spezifität als die CT, die Sensitivität wird als gleich bzw. geringer angegeben. Bei unklaren fokalen Leberveränderungen stellt die ultraschallgestützte Biopsie zum histologischen Nachweis das Mittel der Wahl dar (10).

Mit einer in der Literatur angegebenen Sensitivität von maximal 90% und Spezifität von 100% vs. offener Thorakotomie stellt die Mediastinoskopie zur Diagnostik mediastinaler Lymphknoten die Referenzmethode dar (48, 74, 84). Aussagen bezüglich N1 können nicht getroffen werden.

Die Durchführung einer Skelettszintigraphie wird nur bei Angabe von Knochenschmerzen, Thoraxschmerz, bzw. bei bestehen einer erhöhten alkalischen Phosphatase, Hyperkalzämie oder pathologischen Fraktur empfohlen, bei suspektem Befund sollte die weitere Diagnostik erfolgen (10).

Zentraler Punkt dieser Arbeit ist die Einschätzung der Prognose des SCLC entsprechend dem Tumorstadium. Die tumorstadiendefinierende TNM-Formel nach der UICC (1997) (165) findet dazu Anwendung. Die für das Kleinzellige Bronchialkarzinom primär vorgenommene Einteilung in „limited disease“ und „extensive disease“ nach VALG (1, 85, 240) bzw. nach IASLC (218) und später in „very limited disease“, „limited disease“, „extensive disease I, IIa, IIb“ nach Marburger Klassifikation (236) ist entsprechend den Angaben der Literatur prognostisch heterogen und lässt eine adäquate Verlaufsbeurteilung nicht zu (200). Diese Klassifikationen fanden jedoch häufig noch zur Charakterisierung von Patienten innerhalb von Studien Anwendung (35, 191).

Problematisch ist die Genauigkeit der klinischen Tumorstadiumsangabe, welches entsprechend der Genauigkeit der angewandten Untersuchungsverfahren erstellt wird. Daten belegen eine nur 50%ige Übereinstimmung des klinischen Tumorstadiums (nach TNM-Stadieneinteilung nach Mountain 1997) mit dem postoperativ festgelegten Tumorstadium, weitere Analysen erbrachten eine daraus resultierende Änderung des therapeutischen Regimes in nur noch 5% der Fälle (200). 1991 konnten Untersuchungen von Shepherd et al. an operierten Patienten mit SCLC einen höheren prognostischen Aussagewert für das postoperativ festgelegte, pathologische Tumorstadium im Vergleich zum klinischen Tumorstadium nachweisen. Letzteres gestattete trotzdem differenziertere Aussagen als die Einteilung nach VALG (204).

2.8 Stadienabhängige Therapieformen beim Kleinzelligen Bronchialkarzinom

Im Gegensatz zu den verschiedenen Formen des Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms stellt die systemische Chemotherapie beim Kleinzelligen Bronchialkarzinom die entscheidende Behandlung dar und ist integraler Bestandteil des Therapiekonzeptes. Langzeitüberleben und Heilung werden nur selten, eine Symptomenlinderung und Besserung der Lebensqualität hingegen häufig erreicht (103). Für eine Reihe von Substanzen sind seit den 1980ern Remissionsraten von wenigstens 20% bekannt (134, 135, 155, 161).

Derzeit bietet die Polychemotherapie mit 40 bis 60% kompletter Remission einen eindrucksvollen Prognosevorteil (200, 140). Eine Dosisintensivierung oder eine Steigerung der Zykluszahl über 6 Zyklen hinaus führt zu keinem Überlebensvorteil, ebenso wenig die Gabe von Wachstumsfaktoren (140). Zu den etablierten Chemotherapeutika mit objektiven Responseraten von mehr als 30% gehören Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Epirubicin, Etoposid, Ifosfamid, Vincristin und Vindesin (96).

Die seit den 1990ern verfügbaren, so genannten neuen Chemotherapeutika zeigen eine beachtliche Monoaktivität in der first-line-Therapie und in der second-line-Therapie. Hierzu gehören Docetaxel (25, 211), Gemcitabin (36, 229), Irinotecan (41, 127), Paclitaxel (105, 210), Topotecan (197) und Vinorelbin (44, 102). Der Stellenwert für den Einsatz als Kombinationspartner dieser neuen Chemotherapeutika in der Initialtherapie des SCLC ist derzeit noch nicht abschätzbar (117). Trotz aktiver Substanzen in der first-line Monochemotherapie ist für die Polychemotherapie ein besseres Überleben gezeigt worden (117, 18, 137). Zum heutigen Zeitpunkt kann keine Polychemotherapie als Standard für das SCLC bezeichnet werden, häufige Kombinationen sind Cyclophosphamid, Doxorubicin oder Epirubicin und Vincristin (ACO bzw. EpiCO). Oder Cisplatin bzw. Carboplatin mit Etoposid und wahlweise Vincristin.(PE(V) bzw. CE (V)). Auch die Kombination von Ifosfamid mit Carboplatin und Etoposid findet Anwendung. In einigen Studien schien die etoposidhaltige Chemotherapie einen Vorteil zu bringen (62, 94, 100, 155). Ein optimales Therapieregime kann Response-Raten von 60-90% erreichen, der Großteil der Patienten erleidet jedoch ein Rezidiv (108). Bei Vorliegen von Hirnmetastasen wird Topotecan in Kombination mit der Radiatio empfohlen (200).

Eine primäre Operation mit adjuvanter Radiochemotherapie kann in den Tumorstadien I und II unter Umständen einen prognostischen Vorteil erbringen (55, 70).

Das SCLC ist ein strahlensensibler Tumor. Die frühe Generalisation und hohe Metastasierungsrate dieser Tumorentität lässt der alleinigen Strahlentherapie jedoch weder einen kurativen noch palliativen Ansatz in der Primärtherapie (2, 51). Die

Strahlentherapie hat einen festen Platz im Rahmen der multimodalen Therapie mit potenziell kurativem Ansatz bei Patienten im Stadium I bis IIIa. So bewiesen verschiedene Studien, dass die simultane Radiochemotherapie Überlebenszeiten bei Patienten mit SCLC signifikant verbesserte und damit der alleinigen Chemotherapie überlegen ist (132, 225, 232). Damit ist die Radiochemotherapie bei lokalisierten Tumorstadien Therapie der Wahl.

Aufgrund der erhöhten pulmonalen Toxizität wird derzeit beim SCLC die sequenzielle Radiochemotherapie als Routineverfahren empfohlen (51, 128, 131, 196). Cisplatin und Etoposid sind als Chemotherapiekombinationen für die simultane Radiochemotherapie erprobt.

Im Rahmen der konsolidierenden Bestrahlung wird eine Gesamtdosis am Mediastinum von über 60 Gy empfohlen (2, 107).

Die konsolidierende Radiatio kann im Tumorstadium IIIb die Lokalrezidivrate verbessern, ein Überlebensgewinn konnte aber nicht erzielt werden (132).

Patienten im nicht metastasierten Stadium und kompletter Remission profitieren von einer zusätzlichen Strahlentherapie des Mediastinums, hierbei ist eine frühe Strahlentherapie im ersten Zyklus günstiger als eine nach 5 Zyklen, die Hyperfraktionierung erreichte bessere Ergebnisse. Weiterhin profitieren Patienten mit kompletter Remission von einer adjuvanten prophylaktischen Hirnschädelbestrahlung, da hier die Abnahme der Inzidenz für Hirnmetastasen um 50% beobachtet wurde und sich das mediane Überleben verlängerte (8, 40, 140, 225). Im Tumorstadium IV kommt der Strahlentherapie die Bedeutung der Symptomkontrolle zu.

Liegt ein Tumorstadium IV ausschließlich durch synchrone Hirnmetastasen vor, so kann die Radiatio in Verbindung mit neurochirurgischen Verfahren und systemischer Therapie gleiche Überlebenszeiten wie im Tumorstadium III erreichen (42, 76).

Ca. 50% aller Hirnmetastasen treten multipel auf, hier ist ein neurochirurgischer Ansatz nicht indiziert. Die Responserate der therapeutischen Ganzhirnbestrahlung wird mit über 60% angegeben (28, 76, 95, 202). Symptomatische als auch asymptomatische metachrone Hirnmetastasen unterliegen einem therapeutischen Effekt der stereotaktischen bzw. postoperativen Ganzhirnbestrahlung. Ist die Hirnmetastase die einzige Rezidivmanifestation, ergibt sich eine günstigere Prognose (42, 76).

Palliative Therapieoptionen im Tumorstadium IV ergeben sich aus der klinischen Symptomatik, neben der genannten Chemotherapie und perkutanen Strahlentherapie kommen die Lasertherapie, Afterloadingtherapie und Stentimplantation bei trachealen bzw. bronchialen Stenosen in Betracht. Für symptomatische Hirnmetastasen ergibt sich zum einen die Behandlung mit Corticosteroiden bei Hirnödem, zum anderen der

sofortige Beginn der perkutanen Radiatio. Bei bis zu 4 Metastasen sollte die stereotaktische Bestrahlung diskutiert werden. Die obere Einflusstauung stellt eine dringende Bestrahlungsindikation dar, Knochenmetastasen werden bei vorliegender Hyperkalziämie mit Biphosphonaten behandelt, auch hier kommt die Radiatio aufgrund des guten analgetischen Effektes zum Einsatz.

Therapeutische Pleurapunktionen sind Mittel der Wahl bei malignem Pleuraerguß, bei Versagen dieser Behandlung stehen Thoraxsaugdrainage und Pleurodese zur Verfügung.

Genannte Therapiemaßnahmen kommen bei Patienten mit fortgeschrittenen SCLC zum Einsatz und werden als „best supportive care“ definiert (145). Diese Therapie der tumorassoziierten Symptome beinhaltet außerdem die antiobstruktive, antibiotische und antiemetische Therapie. Hierunter fällt auch die Durchführung einer Hormontherapie (z.B. Megestrolacetat) bei persistierender Inappetenz und Performance-Verfall (13).

2.9 Prognosefaktoren des SCLC allgemein, primäre Metastasenlokalisierung als Prognosefaktor

Die Prognose des SCLC ist nach wie vor schlecht (69) und wird bezüglich des Langzeitüberlebens neben einer hohen Rezidivrate durch zunehmende Inzidenz von Zweitumoren beeinträchtigt (89).

Eine entscheidende Rolle konnte dem Tumorstadium für die Prognose der Patienten mit einem Kleinzelligen Bronchialkarzinom bereits in alten Studien nachgewiesen werden (57). Somit betrug die mediane Überlebenszeit ohne eine spezifische Therapie im Stadium der „limited disease“ 11-14 und im Stadium der „extensive disease“ nur 5-7 Wochen (134), wobei im Stadium der „extensive disease“ dem Ansprechen auf die Chemotherapie eine wichtige prognostischen Aussage nachgewiesen werden konnte (1, 154, 221).

Ein signifikanter Überlebensvorteil zeigte Manegold 1998 für Patienten mit Kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium I, unabhängig von der Art der Primärtherapie (143). Der prognostische Einfluss des TNM beim Kleinzelligen Bronchialkarzinom wird auch in einer Reihe anderer Studien belegt (113, 124, 193, 204, 205).

Eine Vielzahl weiterer Studien untersuchten unabhängige prognostische Faktoren für Patienten mit Kleinzelligen Bronchialkarzinom. Hier stellte sich neben dem Tumorstadium, als ein signifikanter Faktor für das Überleben, eine Reihe serologischer Parameter als unabhängige prognostische Faktoren heraus.

So wird einem erhöhten LDH-Spiegel zum Zeitpunkt der Diagnose eine ungünstige prognostische Funktion zugeschrieben (6, 139, 142, 165). Gleiches fanden Untersuchungen zur alkalischen Phosphatase heraus (92, 115, 116, 182). So belegt eine britische Studie eine gleiche prognostische Rolle für die alkalische Phosphatase und die LDH (181). Daten bestätigen einen Zusammenhang zwischen dem Serum LDH-Spiegel und dem Stadium der Erkrankung beim SCLC sowie der Ansprechrate und Überlebenszeit (190). Auch wurde die Korrelation zwischen Serum LDH-Spiegel und Lebermetastasen wird in verschiedenen Studien belegt (176, 190, 221). Im Vergleich zur neuronenspezifischen Enolase unterlag die LDH in ihrer prognostischen Aussagekraft als auch bezüglich des Therapiemonitoring (110, 111).

Des Weiteren konnte dem Serum Ferritin eine prognostische Bedeutung nachgewiesen werden, so verblieb Patienten mit hohen Serum Ferritinwerten (>300 microg/l) eine kürzere Überlebenszeit, außerdem fand sich bei Patienten mit SCLC ein höherer medianer Ferritinspiegel als bei Patienten mit NSCLC (37, 153).

Die prognostische Rolle des klinischen Leistungszustandes des Patienten , angegeben als Karnofsky-Index (ECOG) oder Performance-Status, bestätigen Daten der Literatur (6, 92, 115, 116, 142, 182), damit konnten Patienten mit einem guten Leistungszustand bessere Überlebenszeiten nachgewiesen werden.

Weiterhin konnte das Alter der Patienten als prognostischer Faktor identifiziert werden. So belegte u.a. eine polnische Studie an 5404 Patienten mit Lungenkrebs eine deutlich bessere Prognose für Patienten im Alter unter 50 Jahren. Hier stellten sich auch geschlechtsspezifische Unterschiede dar, so fanden sich in der jüngeren Gruppe (<50 Jahren) deutlich mehr Frauen (24% vs. 12%) mit einer entsprechend besseren Prognose (178). Ebenso konnte eine deutsche, multizentrische Studie konnte an 766 Patienten mit SCLC einen deutlichen prognostischen Vorteil für das weibliche Geschlecht nachweisen. Auch hier waren Frauen in der jüngeren Gruppe (<60 Jahre) häufiger vertreten. Weibliche Patienten hatten eine höhere Rate an kompletter Remission und eine längere mittlere Überlebenszeit (237).

Eine ebenfalls längere Überlebenszeit der Frauen mit SCLC gegenüber den männlichen Patienten unter gleicher Therapie wird von Johnson et al. in einer älteren Studie beschrieben (106). Auch in einer Reihe nordamerikanischer Studien bestätigte sich für das weibliche Geschlecht eine deutlicher prognostischer Vorteil (3, 191, 213). Bremnes et al. kam in einer Studie von 2002 zu dem gleichen Ergebnis (23).

Eine statistisch signifikant längere Überlebenszeit für Frauen als auch für jüngere Patienten < 60 Jahre war ebenfalls Ergebnis einer japanischen Studie an über 2800 Patienten (114).

Einer Reihe weiterer Faktoren werden ein negativer prognostischer Aussagewert beim SCLC zugeschrieben. So der tumorale Expression von Metalloproteinasen (152), der Expression von DNA-Topoisomerase II alpha und Topoisomerase II beta Genen (50) sowie der tumorale Expression von Integrin beta1 (166). Die Assoziation intratumoraler T-Zellen und CD8-Zellen mit geringer TumorgroÙe (<3cm) und niedrigem Tumorstadium (I-II) wird in einer finnischen Studie belegt (56).

VEGF ist ein multipotentes Protein und rückte in den letzten Jahren als wichtigster Wachstumsfaktor in der Neoangiogenese und damit als Grundvoraussetzung invasiven und metastasierten Tumorwachstums ins Zentrum der Forschung zur Kanzerogenese (39, 52, 160). Hohe Serum VEGF-Konzentrationen geben Hinweis auf eine schlechte Prognose bezüglich der Überlebenszeit sowie der Ansprechrate auf Chemotherapie bei Patienten mit SCLC (138, 192). Gleiche Ergebnisse erbrachten Untersuchungen für den basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), ein starkes Mitogen für Endothelzellen, dessen wichtigsten Funktionen die Stimulation der Zellproliferation und die Angiogenese sind (65, 189).

Als „Signum malum“ ist das Auftreten eines paraneoplastischen Syndroms zu werten. So starben Patienten mit einem SCLC, bei denen sich ein paraneoplastisches Cushing Syndrom manifestiert hatte, im Mittel bereits 90 Tage nach Einleitung der Chemotherapie (49).

Wie aus den genannten Untersuchungen ersichtlich, stellt einen der wichtigsten prognostischen Faktoren das klinische Tumorstadium dar. Bei circa 2/3 der Patienten mit SCLC liegt zum Zeitpunkt der Diagnose eine Metastasierung vor, mittlere Überlebenszeiten von 8-11 Monaten im metastasierten Stadium im Gegensatz zu 14-18 Monaten bei „limited disease“ werden angegeben (221). Somit kommt dem Vorhandensein eines metastasierten Stadiums bezüglich der Prognose besondere Bedeutung zu.

Hauptmetastasierungslokalisationen für das SCLC sind Leber, Gehirn, Lunge, Nebenniere und Knochen, seltener Knochenmark, Pleura, Muskulatur und Haut.

Der Nachweis hämatogener Metastasierung ist sowohl mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose als auch mit dem Verlust des kurativen Therapieansatzes verbunden (164).

Eine türkische Studie fand für die Metastasenlokalisation keine prognostische Aussagekraft heraus, jedoch konnte eine signifikant kürzere Überlebenszeit für Patienten mit multiplen Metastasenlokalisationen im Vergleich zu Patienten mit isolierten, unifokalen Metastasen nachgewiesen werden (221). Für Letztere scheint die Überlebenszeit gleich der bei „limited disease“ zu sein. Dies bestätigen Angaben der Literatur

für isolierte Hirnmetastasen (38, 76, 230), Knochenmetastasen (147) und pleuraler Beteiligung (42, 136).

Andere Studien belegen eine schlechte Prognose bezüglich der Überlebenszeit für Hirn- oder Lebermetastasen (1, 154), sowie zusätzlich für die Zahl der Metastasen (23). Eine negative prognostische Aussagekraft für Hirn- und Knochenmetastasen sowie der Metastasenanzahl bestätigte Sagmann et al. (191). In verschiedenen Studien wurden bei Patienten mit Knochenmarksmetastasen signifikant häufiger weitere Metastasen in drei oder mehr Organen nachgewiesen, insbesondere Lebermetastasen. Ebenso ergab sich für diese Patienten im Vergleich zu anderen „extensive disease“ Patienten eine deutlich kürzere Überlebenszeit sowie eine kürzere Zeit bis zum Progress (16, 33, 66, 90, 97, 167, 241). In einer Studie von Christodoulou et al. ergab sich in der multivariaten Analyse für das weibliche Geschlecht im nichtmetastasierten Stadium höhere Raten an kompletter Remission unter Therapie. Bei Stadium IV Patienten waren Leber-, Knochen und Nebennierenmetastasen ein schlechter Predictor sowohl für CR als auch für die Dauer der Remission. Leber- und Hirnmetastasen stellten sich als schlechter prognostischer Faktor dar (32).

Quoix et al. fanden einen negativen prognostischen Einfluss für die mediastinale Lymphknotenbeteiligung heraus, im Gegensatz dazu konnte dies weder für die ipsi- noch kontralaterale supraclavikuläre Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen werden (176, 205, 213, 226).

3. Patienten und Methodik

3.1 Studiendesign

In einer vom Bundesministerium für Gesundheit geförderten, epidemiologisch orientierten Feldstudie wurden zwischen 1995 und 2000 im ehemaligen Bezirk Halle alle Patienten mit Bronchialkarzinom erfasst. Dazu wurde ein Meldesystem aufgebaut, dass jeden Erkrankungsfall an eine Studienzentrale melden ließ. Die entsprechenden meldenden Ärzte bekamen daraufhin Bögen zugeschickt, mit denen alle relevanten Daten wie Diagnosezeitpunkt, Histologie, vorhergesehene Therapieform, Stadium, Alter, Metastasenlokalisierung, Allgemeinzustand und Geschlecht des Patienten erfragt wurden. Weiterhin wurden die Patienten im gesamten Verlauf ihrer Erkrankung nachbeobachtet, so dass die verschiedensten Therapieformen, aber ganz besonders auch das Überleben der Patienten erfasst werden konnte. Als weiterer wichtiger Punkt war in dieser Studie die Erfassung der Lebensqualität durch Fremd- und Selbsteinschätzung vorgesehen. Zur Sicherheit der Datenlage erfolgte ein Abgleich mit den Totenscheinregistern um einen möglichst hohen Anteil der Patienten mit Bronchialkarzinom in dem genannten Zeitraum und der genannten Region zu erfassen. Bei einzelnen Patienten wurden auch retrospektive Erhebungen durchgeführt, falls zum Beispiel durch eine Therapieform wie Bestrahlung oder Chemotherapie eine Meldung erfolgte, aber in der diagnostizierenden Einrichtung die Meldung nicht eingegangen war. Mit dieser Methodik konnte insgesamt eine 65%-ige Erfassungsrate aller in dem Zeitraum vermuteten Patienten mit Bronchialkarzinom erreicht werden. Im Gegensatz zu den meisten zitierten Publikationen und anderen Untersuchungen ist der epidemiologische Ansatz hervorzuheben. Es sind nicht Patienten evaluiert worden, die an ein bestimmtes Zentrum wegen ihrer Krankheit überwiesen worden sind und somit die entsprechenden Ergebnisse als monozentrische, selektionierte Ergebnisse aufgefasst werden müssen, sondern hier ist ein streng bevölkerungsbezogener, epidemiologischer Ansatz erfolgt, der Patienten aus Zentren, aus Kreiskrankenhäusern, aus Praxen, Schwerpunktpraxen und hausärztlichen Praxen erfasst und weiterverfolgt hat. Damit kann man man trotz einer Rekrutierungsrate von nur etwa 65% davon ausgehen, dass ein epidemiologischer Fehler eher von nachgeordneter Bedeutung im Rahmen dieser Studie anzusehen ist. Einschlusskriterien für die Studie waren ausschließlich eine Einwilligung des Patienten, die dann zur Erfassung und Auswertung aller genannten Patientendaten führte.

3.2 Patientenauswahl

Im Rahmen dieser HALLUCA-Studie wurden zwischen 1995 und 2000 insgesamt 1696 Patienten erfasst. Von diesen 1696 Patienten hatten 1220 Patienten ein Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom und 372 Patienten ein Kleinzelliges Bronchialkarzinom (Tabelle 1a). Von der genannten Patientenzahl mit Kleinzelligen Bronchialkarzinom hatten 189 Patienten ein metastasiertes Stadium IV (Tabelle 1b).

Tabelle 1a: Patientenauswahl aller erfassten Patienten

	n	%
gesamt	1696	100
NSCLC	1223	74
SCLC	372	22
fehlend	101	6

Tabelle 1b: Patientenauswahl aller erfassten Patienten

	n	%
NSCLC gesamt	1223	100
Stadium I -IIIb	831	68,2
Stadium IV	339	27,7
fehlend	53	4,1
SCLC gesamt	372	100
Stadium I -IIIb	124	33,3
Stadium IV	189	50,8
fehlend	59	15,9

Von den 372 Patienten mit SCLC sind das Alter, das Geschlecht, der klinische Leistungszustand, die vorgesehene Primärtherapie , und für die 189 Patienten, bei den zum Diagnosezeitpunkt bereits ein Stadium IV vorlag, die Metastasenlokalisierung, erfasst und mitgeteilt worden. Die Tumorstadien Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb und IV entsprechen den klinischen, aus dem TNM hervorgehenden Tumorstadien nach Mountain (156) und sind nach klinischen und apparativen Befunden entsprechend der Genauigkeit der angewandten Untersuchungsverfahren erstellt. In dieser Arbeit fand

eine Gliederung in 3 Gruppen statt, es wurden Tumorstadium Ia-IIb, IIIa/b und IV untersucht. Serologische Prognoseparameter wie Tumormarker, LDH oder AP sind im Rahmen dieser epidemiologischen Feldstudie nicht mit erfasst worden, so dass sie in diese Auswertung nicht eingehen können. Weiterhin wurden von allen Patienten die Sterbedaten mittels Totenscheinabgleich verifiziert, so dass die Überlebensdaten als hart anzusehen sind.

3.3. Statistische Methoden

3.3.1 Darstellung der Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen erfolgt in der folgenden Form:

Darstellung der deskriptiven Statistiken für die Gesamtstichprobe bzw. jeden Faktor: Mittelwert und Median der Überlebenszeit – jeweils mit Angabe von Standardfehler und 95% Vertrauensintervall.

Darstellung der Überlebenskurven:

Hier ist über die Zeit die kumulative Rate der überlebenden Personen abgetragen jeweils als Anteil von 1.

In die Kurve sind jeweils auch die zensierten Fälle eingetragen, d.h. diejenigen Fälle, bei denen das kritische Ereignis zum Stichtag nicht eingetreten ist.

Bei den Analysen mit Faktoren: Signifikanzberechnungen zur Überprüfung der H_0 , dass die Probanden der verschiedenen Faktorstufen in der Grundgesamtheit gleiche Kurven haben, alle Unterschiede in den Kurven also reine Zufallsschwankungen oder Effekte der Stichprobenziehung sind.

Die Signifikanzprüfung erfolgte an folgenden Testformen, die Signifikanzwerte werden für alle drei Formen berichtet, die Interpretation begründet dann jeweils eine Variante des Kennwertes und stützt sich darauf.

Die Varianten der Signifikanzprüfung sind:

Der Log-Rank Test

Dieser Test gewichtet nicht nach einem frühen oder späten Eintreten des kritischen Ereignisses, alle Zeiträume werden gleich stark gewichtet

Der Breslow-Test

Bei diesem Test werden früher eintretende kritische Ereignisse stärker gewichtet als später eintretende. In aller Regel ist dieser Test dem Log-Rank-Test vorzuziehen, da er über eine deutlich bessere Teststärke verfügt.

Ausnahmen sind zu machen, wenn die Teilstichproben der Faktoren hinsichtlich des N sehr ungleich verteilt sind oder sich um einen mehrfachen Faktor in der Anzahl der kritischen Ereignisse oder der zensierten Fälle unterscheiden. In diesem Fall führt die Gewichtung zu einer großen Verzerrung, so dass hier der Log-Rank-Test vorzuziehen ist.

Der Tarone-Ware-Test

Ähnlich wie beim Breslow-Test wird hier gewichtet nach dem Eintretenszeitpunkt des kritischen Ereignisses, früher eintretende Ereignisse gehen stärker ein als spätere. Allerdings ist die Gewichtung weniger stark ausgeprägt als beim Breslow-Test.

3.3.2 Durchführung der Regressionsrechnung

Es werden nur diejenigen Patienten für die Regressionsrechnung verwendet, die innerhalb des Beobachtungszeitraums verstorben sind. Hier ist die Überlebensdauer bestimmbar. Die abhängige Variable, die Überlebensdauer in Monaten, ist eindeutig intervallskaliert.

In die Regressionsrechnung werden folgende Prädiktorvariablen eingeführt:

Geschlecht

Tumorstadium: I-IIb, III, IV , fehlende Angaben

Therapieformen: Chemotherapie , best supportive care, andere Therapie

Metastasenlokalisierung: Nebenniere, Hirn, Leber, Lunge, multiple Lokalisationen, andere Lokalisationen, fehlende Lokalisation

ECOG: 0 -2, 3 -4, fehlende Angaben

Das verwendete Statistikprogramm SPSS überprüft vor der Aufnahme eines Prädiktors in das Modell, ob dieser Prädiktor geeignet ist, also etwas Signifikantes zur Verbesserung der Vorhersage der Überlebenszeit beitragen kann. Wenn das nicht der Fall ist, wird dieser Prädiktor aus der Berechnung ausgeschieden.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristik

Insgesamt wurden im Rahmen der HALLUCA Studie 372 Patienten mit Kleinzelligen Bronchialkarzinom erfasst. Bei diesen Patienten handelte es sich bei 270 Patienten um Männer und bei 98 Patienten um Frauen. Bei 4 Patienten waren keine Angaben zu finden (Tabelle 2).

Die Zahl der unter 60jährigen lag bei 132, 236 Patienten waren über 60 Jahre alt. Der Allgemeinzustand konnte nur bei 204 Patienten sinnvoll erfasst werden, bei 168 Patienten war er fehlend. Im ECOG 0-2 befanden sich 180 Patienten, in Gruppe 3-4 hingegen 24 Patienten.

Die Haupttherapieform der Chemotherapie war bei 285 Patienten eingesetzt worden, bei 87 Patienten wurden andere Therapieformen oder best supportive care gewählt. Von den 372 Patienten mit Kleinzelligen Bronchialkarzinom befanden sich zum Diagnosezeitpunkt 23 Patienten im Stadium I oder II, 101 Patienten im Stadium III und 189 Patienten im Stadium IV. Bei 59 Patienten konnte das Stadium aufgrund der Dokumentationsunterlagen nicht evaluiert werden.

Als Primärtherapie wird die Art der Therapie bezeichnet, welcher der Patienten zuerst nach Diagnosestellung, entsprechend dem vorliegenden Tumorstadium und weiterer klinischer Patientencharakteristika unter der Option maximaler therapeutische Effekte bei vertretbarem Nebenwirkungsrisiko, zugeführt wird. Dabei spielt die Festlegung eines kurativen bzw. palliativen Therapieansatzes eine bedeutende Rolle. Insgesamt erhielten von den 372 Patienten 15 Patienten als Primärtherapie eine Operation, bei 285 Patienten wurde eine Chemotherapie eingeleitet, bei 26 Patienten eine Radiatio und bei 45 Patienten fand best supportive care als Primärtherapie Anwendung. Bei einem Patienten war die Therapieform nicht evaluierbar (Tabelle 3).

Von der Gesamtzahl der Patienten befanden sich 189 Patienten im Stadium IV, das heißt, bei 189 Patienten muss von einem metastasierten Stadium ausgegangen werden. Die Verteilung der Metastasen findet sich in Tabelle 4. Bei 15 Patienten fanden sich Nebennierenmetastasen, bei 9 Hirnmetastasen, bei 29 Lebermetastasen, bei 15 intrapulmonale Metastasen, bei 54 Patienten mehrere Lokalisationen. Bei einem Patienten Knochen-, bei 2 Patienten Pleurametastasen. Bei 64 Patienten war die Metastasenlokalisierung als fehlend in der Dokumentation zu finden.

Tabelle 2: Patientencharakteristik

Faktor	n	%	MÜLZ
SCLC	372	100,0	-
Alter			
< 60 Jahre	132	35,6	13,55
> 60 Jahre	236	63,4	11,71
fehlend	4	1,0	-
Geschlecht			
männlich	270	72,6	11,36
weiblich	98	26,4	14,86
fehlend	4	1,0	-
ECOG			
0-2	180	48,4	13,70
3-4	24	6,5	6,55
fehlend	168	45,2	-
Chemotherapie			
ja	285	76,6	13,26
nein	87	23,4	8,62
Stadium			
I-II	23	6,2	19,71
III	101	27,2	15,84
IV	189	50,8	8,21
fehlend	59	15,9	-

MÜLZ = mediane Überlebenszeit in Monaten

Tabelle 3: Art der Primärtherapie

Therapieform	n	%	Kumulierte Prozente
Operation	15	4,0	4,0
Chemotherapie	285	76,6	80,6
Radiatio	26	7,0	87,6
best supportive care	45	12,1	99,7
offener Verlauf	1	0,3	100,0
Gesamt	372	100,0	

Tabelle 4: Metastasenlokalisierung

Lokalisation	N	%	MÜLZ	1 -J-ÜLR (%)
Stadium IV	189	100	8,21	
Nebenniere	15	7,9	11,77	40,00
Hirn	9	4,8	5,76	11,11
Leber	29	15,3	8,88	13,79
intrapulmonal	15	7,9	13,04	46,67
mehrere Lokalisationen	54	28,6	7,41	14,81
Knochen	1	0,5	-	-
Pleura	2	1,1	-	-
keine Lokalisation	64	33,9	6,21	36,21

MÜLZ = mediane Überlebenszeit in Monaten

1 – J – ÜLR = 1-Jahres-Überlebensrate in %

4.2 Univariate Analysen des parameterabhängigen Überlebens

Entsprechend der im Kapitel 4.1 dargestellten Differenzierungsparameter der Patienten wurde für die einzelnen Faktoren das abhängige Überleben ermittelt.

4.2.1 Tumorstadium

Für die Stadiensituation zeichnet sich die günstigste Überlebenskurve für die Patienten im Stadium I bis II ab. Patienten im Stadium III haben eine mittlere Überlebenskurve und ein signifikant schlechteres Überleben liegt für Patienten im Stadium IV vor (Abbildung 1.1). Für die Patienten, deren Angaben als fehlend festzustellen war, fand sich eine Überlebenskurve genau in der Mitte der anderen Kurven, so das man hier davon ausgehen darf, das sich die fehlende Stadieneinteilung aus Patienten aller Gruppen zusammensetzt.

Tabelle 5: Überlebensanalyse für den Faktor Tumorstadium

Stadium	n gesamt	n zensiert		n verstorben	MÜLZ	Standard- fehler	95% Vertrauensintervall	
		n	%				von	bis
Ia bis IIb	23	5	21,74	18	19,71	2,99	13,85	25,57
IIIa bis IIIb	101	19	18,81	82	15,84	1,75	12,42	19,26
IV	189	8	4,23	181	8,21	0,55	7,13	9,29
fehlend	55	9	16,36	46	15,09	2,04	11,09	19,09

MÜLZ = mediane Überlebenszeit in Monaten

Vertrauensintervall in Monaten

Für die 23 Fälle der Stadien I und II liegt die mittlere Überlebenszeit bei 19,71 Monaten mit einem 95% Vertrauensintervall von 13,85 bis 25,57 Monaten. Bei den 101 Fällen mit Stadium III (a und b) liegt sie bei 15,84 Monaten mit einem 95% Vertrauensintervall zwischen 12,42 und 19,26 Monaten. Die 189 Fälle mit dem Stadium IV liegen in der mittleren geschätzten Überlebenszeit mit 8,21 Monaten und einem 95%-Vertrauensintervall zwischen 7,13 und 9,29 Monaten deutlich darunter. Von den 59 Personen ohne Angabe des Tumorstadiums verbleiben aufgrund fehlender oder negativer Werte in der Variable zur Überlebenszeit noch 55 Fälle in der Auswertung. Hier ergibt sich eine mittlere geschätzte Überlebenszeit von 15,09 Monaten mit einem Vertrauensintervall zwischen 11,09 und 19,09 Monaten.

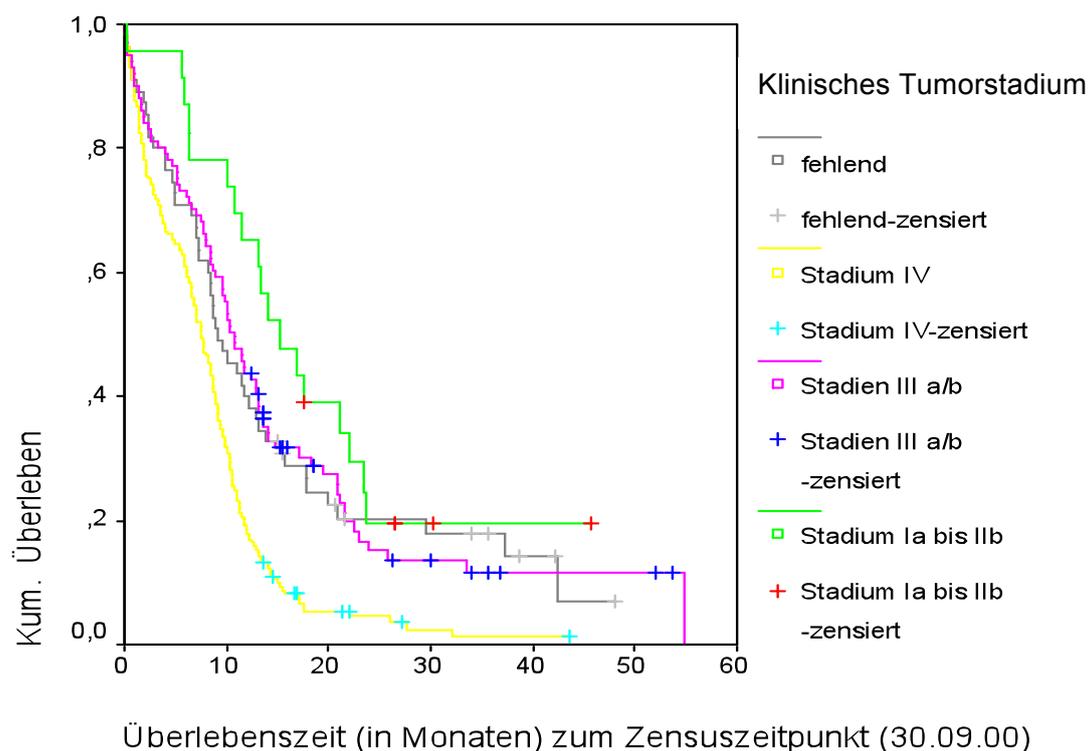


Abbildung 1.1.: Überlebensfunktion klinisches Tumorstadien

Die vier Kurven zeigen – wie schon die mittleren Überlebenszeiten – dass die Personen mit dem Tumorstadium IV eine deutlich geringere Überlebenszeit haben. Die beiden Gruppen mit keiner Angabe und mit den Stadien III a/b unterscheiden kaum, die Stadien Ia bis IIb haben in den ersten 20 Monaten den besseren Überlebensverlauf.

Tabelle 6: Signifikanzprüfung für den Faktor Tumorstadium

Varianten	Signifikanz
Log Rank	0,0000
Breslow	0,0000
Tarone-Ware	0,0000

Die Unterscheide sind höchstsignifikant, egal welchen Kennwert man zur Berechnung der Signifikanz heranzieht. Selbst wenn man den „konservativsten“ Test, den Log-Rank-Test, heranzieht, bleibt das Ergebnis eindeutig auf dem 0,1%-Niveau, d.h. die Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner als 0,1%.

Aufgrund der Mittelwerte für die durchschnittliche Überlebenszeit und aufgrund der Grafiken kann man sehr sicher sagen, dass der vorliegende signifikante Unterschied sich daraus ergibt, dass die Personen mit dem Stadium IV sich deutlich von den drei anderen Gruppen unterscheiden.

4.2.2 Alter

In Bezug auf das Alter wurden die Patientinnen und Patienten unter und über 60 Jahre eingeteilt. Dabei fand sich für Patienten unter 60 Jahren ein medianes Überleben von 13,55 Monaten, während das mediane Überleben für Patienten über 60 Jahre 11,71 Monate betrug. Der Unterschied muss als signifikant betrachtet werden. In der Überlebenskurve zeigt sich, dass ganz besonders im ersten Jahr ein Vorteil für die unter 60-jährigen zu verzeichnen ist, und das auch bei den Langzeitüberlebenden mehr Patienten bei den unter 60 Jahren waren. Zwischen ein und zwei Jahren sieht man ein Übereinanderliegen der Kurven, so dass hier kein wesentlicher Prognoseunterschied festzustellen ist (Abbildung 1.2.).

Der Erkrankungsgipfel liegt in der Altersgruppe der 60 bis 65 jährigen. Hier befinden sich 19,9% Patienten des Gesamtkollektives. Ungefähr gleich stark sind die Patienten der Altersgruppe der 55 bis 60 jährigen mit 18,5 % sowie die Patienten zwischen dem 65. und 70. Lebensjahr mit 17,5 % vertreten (Tabelle 8).

Tabelle 7: Überlebensanalyse für den Faktor Alter

Alter	n gesamt	n zensiert		n verstorben	MÜLZ	Standard- fehler	95% Vertrauensintervall	
		n	%				von	bis
unter 60	132	17	12,88	115	13,55	1,26	11,08	16,02
über 60	236	24	10,17	212	11,71	0,93	9,90	13,52

Alter in Jahren

MÜLZ = mediane Überlebenszeit in Monaten

Vertrauensintervall in Monaten

Die über 60jährigen sind fast doppelt so oft vertreten, sie haben im Mittel eine um fast zwei Monate kürzere Überlebensfunktion.

Die Anzahl der zensierten Fälle unterscheidet sich prozentual ausgedrückt nicht erheblich.

Tabelle 8: Altersgruppenverteilung

Altersgruppen (Jahre)	n	%	Kumulierte Prozente
20 bis 25	2	0,5	0,5
30 bis 35	3	0,8	1,3
35 bis 40	2	0,5	1,9
40 bis 45	9	2,4	4,3
45 bis 50	17	4,6	8,9
50 bis 55	31	8,3	17,2
55 bis 60	69	18,5	35,8
60 bis 65	74	19,9	55,6
65 bis 70	65	17,5	73,1
70 bis 75	59	15,9	89,0
75 bis 80	32	8,6	97,6
80 bis 85	5	1,3	98,9
85 bis 90	4	1,1	100,0
Gesamt	372	100,0	

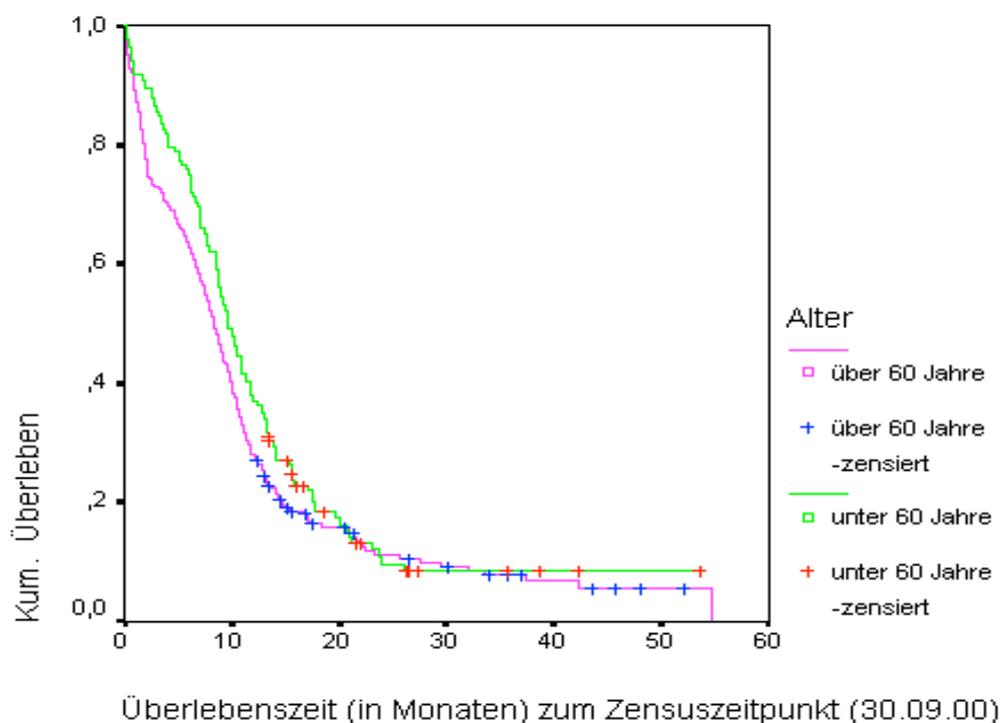


Abbildung 1.2.: Überlebensfunktion Alter

Tabelle 9: Signifikanzprüfung für den Faktor Alter

Varianten	Signifikanz
Log Rank	0,1162
Breslow	0,0199
Tarone-Ware	0,0394

Interessanterweise erweist sich hier der Log-Rank-Test als nicht signifikant, die beiden Kennwerte mit Gewichtung von früh erfolgenden kritischen Ereignissen sind jedoch beide auf dem 5%-Niveau signifikant.

Da die beiden Teilstichproben sich zwar in n etwa um den Faktor 2 unterscheiden, sonst aber recht ähnlich sind, erscheinen hier die gewichteten Kennwerte eher angemessen.

Man muss also davon ausgehen, dass die älteren eine nachgewiesenen kürzere Überlebensdauer haben im Vergleich zu der jüngeren Alterskategorie.

4.2.3 Geschlecht

In Bezug auf das Geschlecht fand sich für Männer ein medianes Überleben von 11,4 Monaten, während es für Frauen 14,9 Monate beträgt. Damit ist für Frauen eine signifikant günstigere Überlebenssituation zu evaluieren. Das zeigt sich auch in der Überlebenskurve. In der Kurve wird deutlich, dass über dem gesamten Therapiezeitraum weibliche Patienten eine günstigere Prognose haben (Abbildung 1.3.).

Tabelle 10: Überlebensanalyse für den Faktor Geschlecht

Geschlecht	n gesamt	n zensiert		n verstorben	MÜLZ	Standard- fehler	95% Vertrauensintervall	
		n	%				von	bis
männlich	270	23	8,52	247	11,36	0,80	9,80	12,92
weiblich	98	18	18,37	80	14,86	1,69	11,55	18,17

MÜLZ = mediane Überlebenszeit in Monaten

Vertrauensintervall in Monaten

Die Frauen sind nur etwa mit 1/3 der Anzahl im Vergleich zu den Männern vertreten. Ihr durchschnittliches Überleben liegt um ca. 3,5 Monate höher, der Anteil der zensierten Fälle ist mit knapp 20% fast doppelt so hoch.

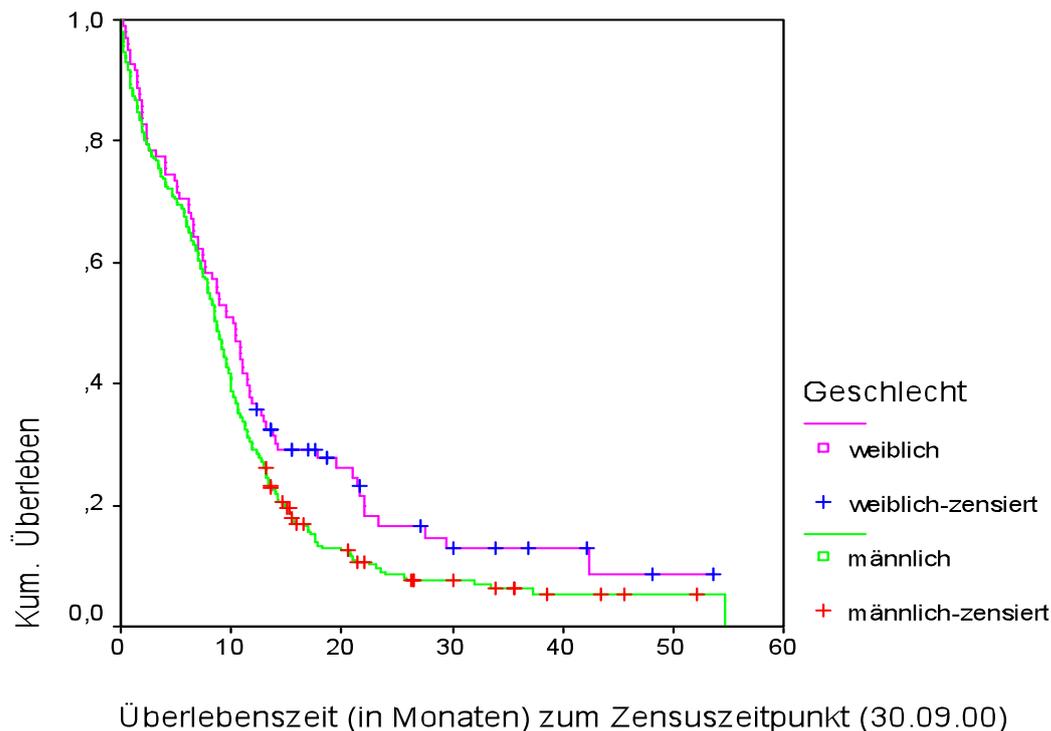


Abbildung 1.3. Überlebensfunktion Geschlecht

Die Überlebenskurve zeigt den sich schon in den Mittelwerten andeutenden Effekt, dass die Sterbensrate bei den Frauen etwas niedriger ist.

Der Kurvenverlauf zeigt aber auch, dass der relative Abstand zwischen den Geschlechtern im Bereich zwischen gut 10 bis gut 20 Monaten Überlebenszeit am größten ist, bei den längeren Überlebenszeiten nähern sich die Geschlechter wieder an.

Tabelle 11: Signifikanzprüfung für den Faktor Geschlecht

Varianten	Signifikanz
Log Rank	0,0308
Breslow	0,1019
Tarone-Ware	0,0557

Die konservativeren Breslow und Tarone-Ware Tests zeigen keine signifikante Abweichung zwischen den Geschlechtern. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten beim Verwerfen der H_0 liegen mit 5,6% bzw. 10,2% jenseits (wenn in einem Fall auch nur knapp jenseits) des konventionellen 5%-Niveaus.

Der Log-Rank-Test wiederum ergibt eine Signifikanz auf dem 5%-Niveau. Man kann argumentieren, dass aufgrund der ungleichgroßen Stichproben in diesem Fall der Log-Rank-Test angemessen für die Signifikanzüberprüfung ist und von daher ein Unterschied zwischen den Geschlechtern zugunsten der Frauen auf dem 5%-Niveau gesichert ist.

4.2.4 Chemotherapie

In Bezug auf die Primärtherapie wurde in dieser Analyse der Einfluss der Chemotherapie untersucht, weil für die anderen Therapieformen die Patientenzahlen zu klein sind und weil man davon ausgehen darf, dass in der Biographie einer Kleinzellererkrankung auch die Patienten die primär eine Operation oder Strahlentherapie hatten, eine Chemotherapie angesetzt wurde, so dass es hier sinnvoll ist, nur die Chemotherapie zu betrachten. Dabei ist das mediane Überleben für Patienten die keine Chemotherapie hatten 8,6 Monate, während das mediane Überleben für Patienten mit Chemotherapie 13,26 Monate beträgt. In der univariaten Analyse ist hier ein hochsignifikanter Vorteil zugunsten der Chemotherapiegruppe zu verzeichnen. Bei Betrachtung der Überlebenskurve zeigt sich auch ein ähnliches Verhalten wie bei dem Parameter des Alters (Abbildung 1.2. und 1.4.). Im ersten Jahr zeigt sich für die chemotherapierten Patienten ein sehr guter Vorteil, zwischen dem ersten und dritten Jahr ist kein wesentlicher Unterschied in der Kurve zu finden, während im Bezug auf Langzeitüberleben Patienten mit einer initialen Chemotherapie scheinbar eine günstigere Situation haben. Allerdings muss hier an dieser Stelle schon einschränkend gesagt werden, dass Patienten die keine Chemotherapie bekommen haben, möglicherweise in einem schlechteren, ungünstigeren Allgemeinzustand waren, und dass die Gabe einer Chemotherapie schon ein Selektionskriterium ist. Aus diesem Grund muss daraus der Aspekt Chemotherapie in der multivariaten Analyse erneut betrachtet werden.

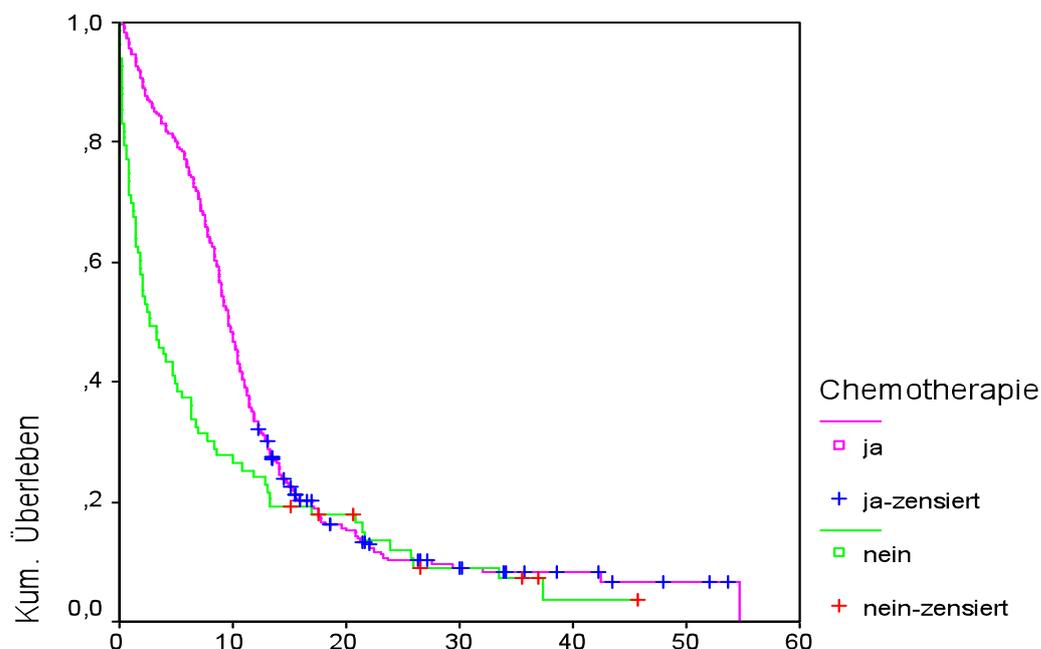
Tabelle 12: Überlebensanalyse für den Faktor Chemotherapie

Chemotherapie	n gesamt	n zensiert		n verstorben	MÜLZ	Standard- fehler	95% Vertrauensintervall	
		n	%				von	bis
ja	285	34	11,93	251	13,26	0,85	8,87	10,41
nein	83	7	8,43	76	8,62	1,35	5,98	11,26

MÜLZ = mediane Überlebenszeit in Monaten

Vertrauensintervall in Monaten

Die durchschnittliche Überlebenszeit ist mit Chemotherapie knapp 4,5 Monate länger. Mit Chemotherapie findet sich auch ein höherer Prozentsatz von zensierten Fällen, die also den Stichtag überlebt haben.



Überlebenszeit (in Monaten) zum Zensuszeitpunkt (30.09.00)

Abbildung 1.4. Überlebensfunktion Chemotherapie

Ohne Chemotherapie steigt die Sterberate in den ersten Monaten stärker an als mit Chemotherapie. Im Bereich zwischen etwa 15 bis 35 Monaten unterscheiden sich die Kurven praktisch nicht. Ab etwa 40 Monaten Beobachtungszeit führt die Chemotherapie wiederum zu einer leicht verringerten Rate von kritischen Ereignissen.

Tabelle 13: Signifikanzprüfung für den Faktor Chemotherapie

Varianten	Signifikanz
Log Rank	0,0009
Breslow	0
Tarone-Ware	0

Alle drei denkbaren Kennwerte führen zu identischen Ergebnissen: Der Unterschied ist höchst signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unterhalb von einem zehntel Promille.

4.2.5 ECOG

Für den Allgemeinzustand, der hier als ECOG angegeben wurde konnte bei 180 Patienten ein Stadium 0-2 und bei 24 Patienten ein Stadium 3-4 diagnostiziert werden. Bei 168 Patienten war kein Allgemeinzustand festzustellen. Für Patienten im Stadium 0-2 war das mediane Überleben 13,7 Monate und für Patienten im Stadium 3-4 6,5 Monate (Tabelle 12) Auch in der Überlebensfunktion zeigte sich ein deutlicher Vorteil für die Patienten im günstigeren ECOG-Stadium (Abbildung 1.5.).

Tabelle 14: Überlebensanalyse für den Faktor ECOG

ECOG	n gesamt	n zensiert		n verstorben	MÜLZ	Standard- fehler	95% Vertrauensintervall	
		n	%				von	bis
0 bis 2	180	24	13,33	156	13,70	1,08	11,58	15,81
3 bis 4	24	2	8,33	22	6,55	1,47	3,67	9,43

MÜLZ = mediane Überlebenszeit in Monaten

Vertrauensintervall in Monaten

Die mittleren Überlebenszeiten in Monaten liegt bei der Gruppe mit einem ECOG-Wert von 0-2 bei 13,70 Monaten mit einem 95%-Vertrauensintervall im Bereich zwischen 11,58 und 15,81 Monaten. Diese Werte ergeben sich aus 180 gültigen Fällen in dieser Gruppe.

Deutlich kleiner ist das N bei der Gruppe mit einem Wert von 3 – 4 mit 24 Fällen. Der geschätzte Mittelwert liegt bei 6,55 Monaten Überlebenszeit bei einem 95%-Vertrauensintervall zwischen 3,67 und 9,43 Monaten. Aufgrund der geringeren Fallzahlen ist

das Vertrauensintervall hier deutlich größer, die Unsicherheit der „bestmöglichen Schätzung“ dementsprechend größer.

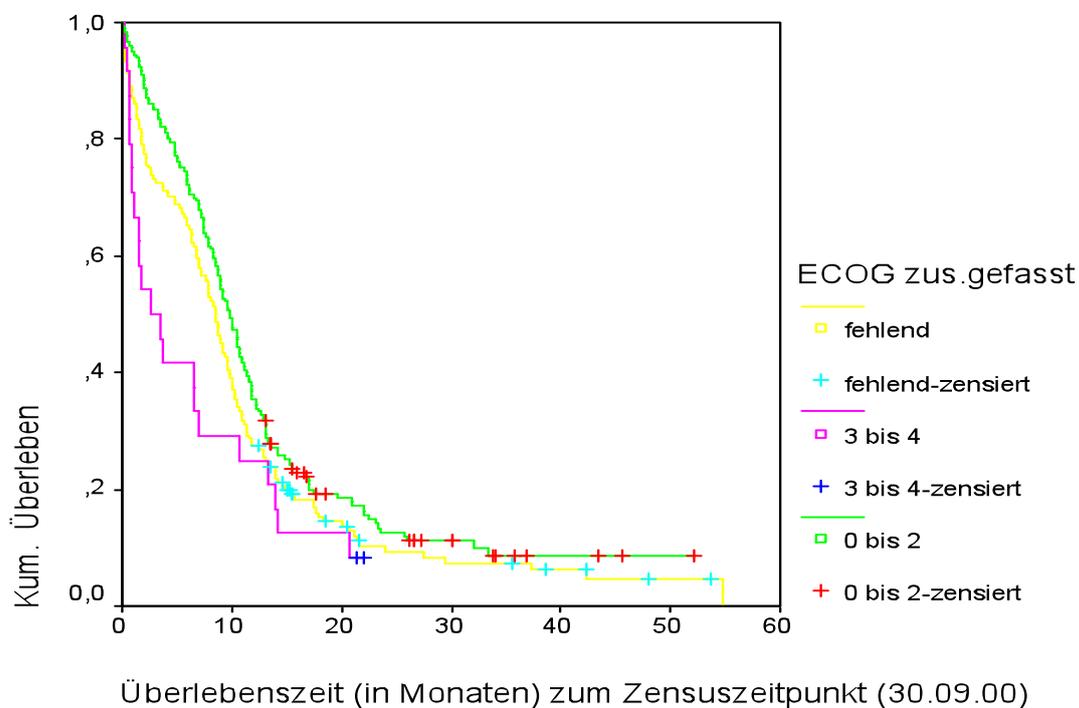


Abbildung 1.5.:Überlebensfunktion ECOG

Sowohl die geschätzten Mittelwerte der Überlebenszeit (mehr als doppelt so groß in der ECOG-Gruppe 0-2 als in der ECOG-Gruppe 3-4) als auch die Kurven zeigen, dass die Personen in der Gruppe mit den niedrigeren Werten länger überleben bzw. die Wahrscheinlichkeit zu sterben im Verlauf der Zeit weniger stark ansteigt.

Tabelle 15: Signifikanzprüfung für den Faktor ECOG

Varianten	Signifikanz
Log Rank	0,0103
Breslow	0,0002
Tarone-Ware	0,0014

Die Unterschiede sind deutlich signifikant unabhängig vom verwendeten Signifikanztest. Auch hier sind die Fallzahlen sehr unterschiedlich, die prozentualen Anteile der zensierten Fälle sind nur moderat unterschiedlich.

Der Breslow Test ist nach diesen Verhältnissen wohl eher ungeeignet, in Frage kommen der Log Rank Test und der Tarone-Ware Test. Beide führen zu identischen Ergebnissen bezüglich des Verwerfens der Null-Hypothese.

Beim Tarone-Ware Test ist das Ergebnis deutlich auf dem 1%-Niveau signifikant, beim Log Rank Test ist der Unterschied praktisch signifikant auf dem 1%-Niveau, die Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% wird nur ganz knapp überschritten.

Die Personen mit den geringeren ECOG-Werten haben also nachweislich die längeren Überlebenszeiten.

4.2.6 Metastasenabhängiges Überleben

189 Patienten wurden ein Stadium IV, das heißt ein metastasiertes Stadium diagnostiziert. Dabei muss einschränkend gesagt werden, dass bei 64 Patienten nur die Tatsache der Metastasierung beschrieben wurde aber die Lokalisation in den Unterlagen nicht auffindbar war. Aufgrund der niedrigen Fallzahl wurden Patienten mit Knochen und Pleurametastasen aus der Analyse heraus genommen. Bei der Betrachtung der Überlebenskurve zeigt sich ein deutlich günstigeres Überleben für die Patienten mit Nebennierenmetastasen sowie für Patienten mit intrapulmonalen Metastasen. Patienten mit mehreren Lokalisationen, Leber und Hirnmetastasen haben ein ähnlich schlechteres Überleben. Patienten, bei denen eine Lokalisation nicht angegeben war, sind in Ihrer Überlebenskurve synchron mit den Patienten mit mehreren Lokalisationen, Leber und Hirnmetastasen. Daraus lässt sich möglicherweise schlussfolgern, dass Patienten bei denen keine Metastasenlokalisierung angegeben war, von den dokumentierenden Ärzten aufgrund klinischer Befunde als eindeutig metastasiert gewertet wurden, dass aber eine genaue Metastasenanalyse und Lokalisationsdiagnostik nicht erfolgt ist, weil insgesamt die Prognose von den behandelnden Ärzten als zu ungünstig für eine weitere Diagnostik betrachtet wurde (Abbildung 1.7.). Das mediane Überleben in Abhängigkeit von den Metastasenlokalisierungen zeigt sich so, dass für Patienten mit Nebennierenmetastasen ein medianes Überleben von 11,8 Monaten, für Patienten mit Hirnmetastasen von 5,8 Monaten, für Patienten mit Lebermetastasen von 8,9 Monaten, für Patienten mit intrapulmonalen Metastasen von 13 Monaten und für Patienten mit mehreren Lokalisationen von 7,4 Monaten gefunden

wurde. Patienten bei denen die Lokalisation der M1-Situation nicht angegeben wurde hatten ein medianes Überleben von 6, 2 Monaten (Tabelle 4).

Tabelle 16: Überlebensanalyse für den Faktor Metastasenlokalisierung

Metastasen- lokalisierung	n gesamt	n zensiert		n verstorben	MÜLZ	Standard- fehler	95% Vertrauensintervall	
		n	%				von	bis
Nebenniere	15	0	0,00	15	11,77	1,17	9,46	14,07
Hirn	9	0	0,00	9	5,76	1,71	2,41	9,10
Leber	29	2	6,90	27	8,88	1,90	5,16	12,61
intrapulmonal	15	0	0,00	15	13,04	2,08	8,96	17,11
mehrere	54	2	3,70	52	7,41	0,80	5,84	8,98
fehlend	64	4	6,25	60	6,21	0,59	5,05	7,37

MÜLZ = mediane Überlebenszeit in Monaten

Vertrauensintervall in Monaten

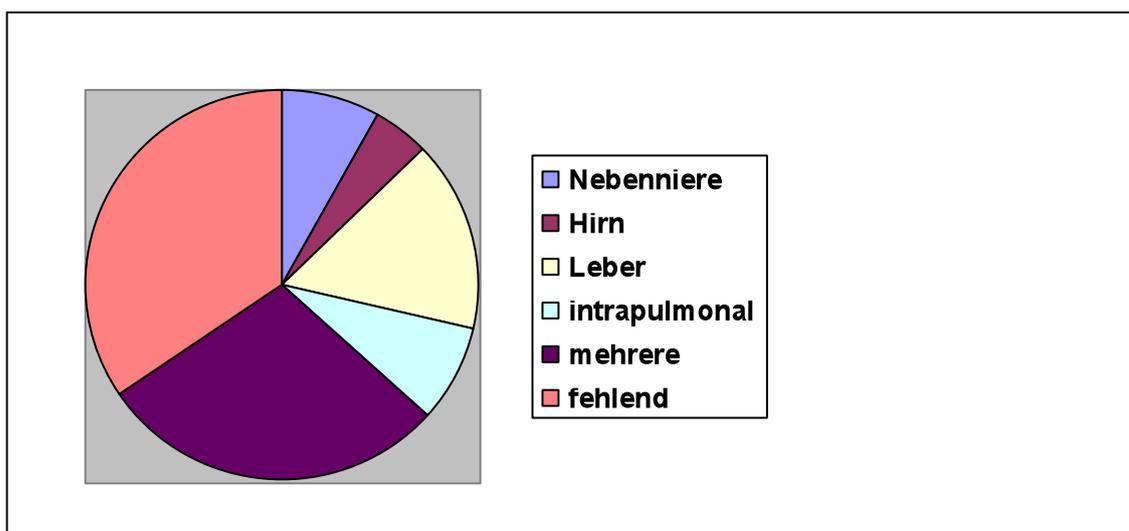


Abbildung 1.6.: Metastasenverteilung

Die mittleren Überlebenszeiten in Monaten sind in absteigender Reihenfolge: intrapulmonal (13,04 Monate, N=15), Nebenniere (11,77 Monate, N=15), Leber (8,88 Monate, N=29), mehrere Lokalisationen (7,41 Monate, N=54), keine Lokalisation (6,21 Monate, N=64) und Hirn (5,76 Monate, N=9).

Es ist dabei zu beachten, dass bei einem relativ kleinen N der Vertrauensbereich für die Schätzung der mittleren Überlebenszeit naturgemäß recht groß wird. So liegt der „wahre Wert“ für die Lokalisation Hirn mit 95%iger Wahrscheinlichkeit zwischen 2,41 und 9,10 Monaten. Der Wert von 5,76 ist dabei die wahrscheinlichste Schätzung.

Sehr viel enger ist z.B. der Vertrauensbereich bei den mehrfachen Lokalisierungen, wo der wahre Wert mit 95%iger Wahrscheinlichkeit zwischen 5,84 und 8,98 Monaten liegt mit 7,41 als wahrscheinlichster Schätzung oder bei der Gruppe ohne Lokalisierungen, wo der wahre Wert mit 95%iger Wahrscheinlichkeit im Bereich zwischen 5,05 und 7,37 Monaten liegt mit 6,21 Monaten als bestmöglicher Schätzung.

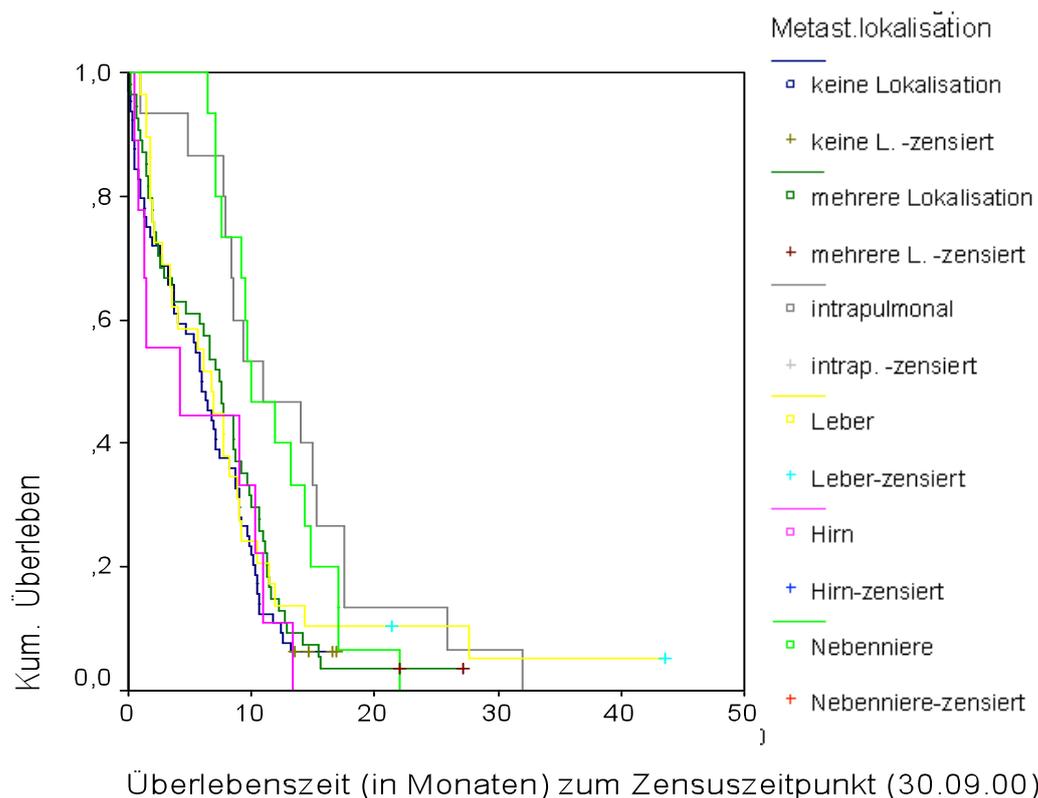


Abbildung 1.7.: Überlebensfunktion Metastasenlokalisierung

Die Kurvenverläufe der sechs Kategorien der Lokalisation, die in der Analyse verblieben, liegen eng beieinander.

Die „Sterblichkeitskurve“ ist bei Hirn, Leber, mehreren Lokalisationen und keiner Lokalisation am steilsten und bei Nebenniere und intrapulmonal am flachsten. In Anbetracht des kleinen N speziell bei der Lokalisation Hirn ist in diesem Fall die Aussagekraft eingeschränkt.

Tabelle 17: Signifikanzprüfung für den Faktor Metastasenlokalisierung

Varianten	Signifikanz
Log Rank	0,0190
Breslow	0,0031
Tarone-Ware	0,0040

Die Unterscheide sind signifikant, egal welchen Weg zur Signifikanzberechnung man beschreitet. Wenn man den Log Rank Test als „härtestes“ bzw. „konsevativstes“ Kriterium heranzieht, so sind die Unterschiede auf dem 5%-Signifikanzniveau nachgewiesen, bei den beiden anderen Berechnungsarten der Signifikanz ist der Unterschied auf dem 1%-Niveau signifikant. Man kommt also bei allen drei Varianten des Signifikanztests zu gleichen Entscheidungen: Die Null-Hypothese, dass die verschiedenen Lokalisationen sich in der Grundgesamtheit nicht unterscheiden würden, ist mit den vorliegenden Daten nicht vereinbar und muss abgelehnt werden.

Unterschiede in der Anzahl bzw. der Prozentzahl der zensierten Fälle sind, aber im Vergleich zu den Ungleichgewichten in den Fallzahlen deutlich geringer ausgeprägt. Insbesondere die unterschiedlichen Fallzahlen und der recht große Abstand zwischen den kleinsten und den größten Gruppen sprechen hier gegen den Breslow-Test zur Signifikanzprüfung. Ob man eher dem Log Rank Test oder dem Tarone Test den Vorzug gibt als dem angemesseneren Verfahren der Signifikanzprüfung ist nicht ganz eindeutig entscheidbar, aber letztlich auch nicht besonders relevant, da beide zu identischen Entscheidungen hinsichtlich des Verwerfens bzw. der Beibehaltung der statistischen Null-Hypothese führen. Lediglich die Sicherheit, mit der die Null-Hypothese abgelehnt wird, ist bei beiden Verfahren unterschiedlich, nicht aber das Ergebnis selbst.

Die Lokalisationsgruppen sind also deutlich unterschiedlich in ihrer Überlebensfunktion. Die geschätzten Mittelwerte der Überlebenszeit und die Überlebensfunktionsgrafiken weisen darauf hin, dass der wesentliche Unterschied wohl zwischen intrapulmonal und Nebenniere auf der einen Seite und den vier anderen Gruppen (Leber, mehrere/keine Lokalisation und Hirn) besteht. Aufgrund des kleinen N von 9 Personen sind aber die Schätzungen für die letztgenannte Gruppe mit einem sehr großen Vertrauensbereich versehen.

4.3 Multivariate Analyse des parameterabhängigen Überlebens

Zur weiteren Beurteilung des prognostischen Einflusses der vorangehend in univariaten Analysen untersuchten Faktoren auf das Überleben wurde eine multivariate Analyse (Cox-Regression) durchgeführt. Betrachtet man die Zielvariable Tumorstadium mit den Kovariablen Geschlecht, Art der Therapie, klinischer Leistungszustand und Metastasenlokalisierung, bestätigt sich auch in Zusammenschau mit den genannten anderen klinischen Parametern der prognostische Einfluss des Tumorstadiums bei Patienten mit SCLC signifikant. Das heißt, auch unter Berücksichtigung der Ungleichverteilung hinsichtlich der o.g. Kovariablen (Abb. 1.8., Abb. 1.9.) beweist das klinische Tumorstadium eine prognostische Aussagekraft zur Überlebenschance bei Patienten mit SCLC.

Neben dem klinischen Tumorstadium konnte für die Zielvariable Art der Primärtherapie eine signifikante prognostische Bedeutung unter Berücksichtigung der o.g. Kovariablen nachgewiesen werden. Für die Zielvariablen Metastasenlokalisierung und ECOG fand sich kein prognostischer Einfluss auf das Überleben (Tab. 16, Tab. 18).

Diese multivariate Analyse erfolgte sowohl unter Einschluss auch derer Patienten, deren Angaben in den ausgewerteten Daten als fehlend vermerkt waren, als auch im Vergleich unter Ausschluss aller als fehlend angegebenen Daten. Die Ergebnisse sind in beiden Analysen gleich.

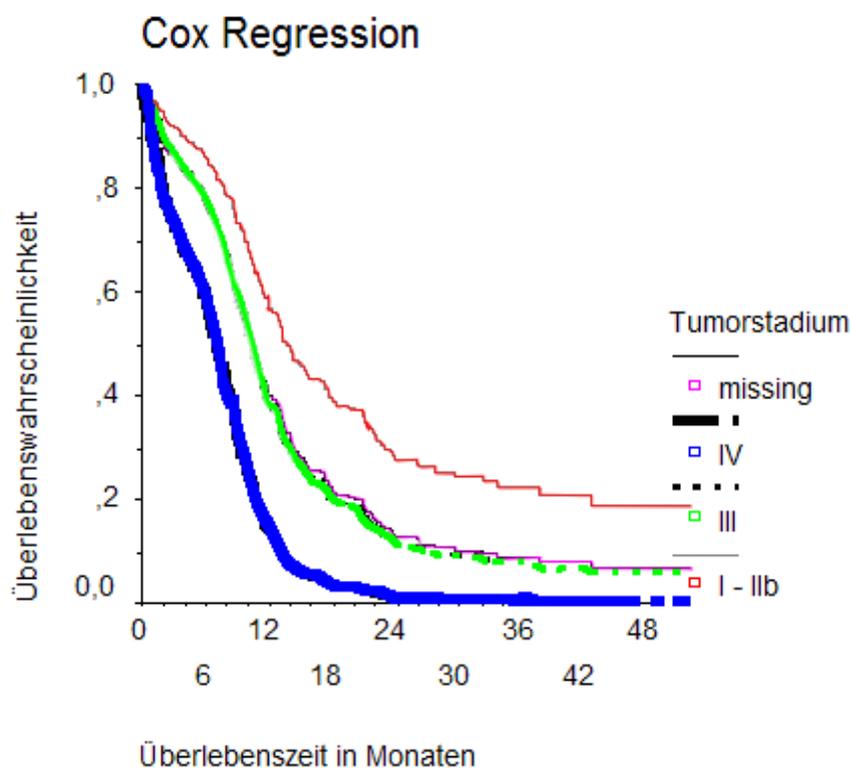


Abbildung 1.8.: Multivariate Analyse mit missings

Tabelle 18: Cox-Regression mit missings

	B	SE	Wald	Df	Signifikanz	Exp(B)
CHTHER	1,0	1,0	94,873	2	0	1,0
ANDERE	-0,002	0,194	0	1	0,991	0,998
BSC	1,920	0,198	94,287	1	0	6,823
STAD I -IIb	1,0	1,0	27,161	3	0	1,0
STAD III	0,537	0,273	3,863	1	0,049	1,711
STAD IV	1,273	0,288	19,521	1	0	3,570
STAD missing	0,482	0,305	2,508	1	0,113	1,620
ECOG 0 -2	1,0	1,0	4,478	2	0,107	1,0
ECOG 3 -4	0,237	0,243	0,948	1	0,330	1,267
ECOG missing	0,260	0,129	4,080	1	0,043	1,296
Geschlecht	-0,152	0,133	1,310	1	0,252	0,859
NN Met	1,0	1,0	7,223	6	0,301	1,0
Hirn Met	0,626	0,428	2,135	1	0,144	1,870
Leber Met	0,239	0,326	0,537	1	0,464	1,269
Pulm Met	-0,158	0,368	0,184	1	0,668	0,854
mult Met	0,421	0,298	2,001	1	0,157	1,524
and Met	-0,073	0,640	0,013	1	0,909	0,929
keine Met	0,426	0,296	2,070	1	0,150	1,531

Tabelle 19: Auswertung der Fallverarbeitung

		n	Prozent
Für Analyse verfügbare Fälle	Ereignis (a)	327	87,9%
	Zensiert	41	11,0%
	Insgesamt	368	98,9%
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	0	0%
	Fälle mit negativer Zeit	4	1,1%
	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	0	0%
	Insgesamt	4	1,1%
Insgesamt		372	100,0%

Abhängige Variable: Überlebenszeit (in Monaten) zum Zensuszeitpunkt (30.09.00)

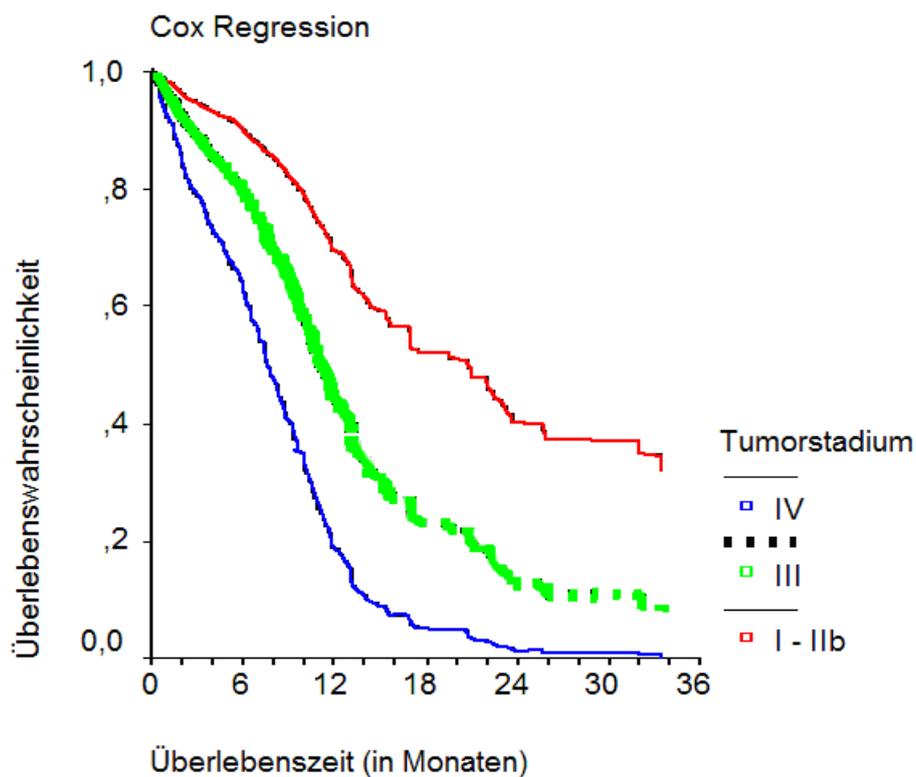


Abbildung 1.9.: Multivariate Analyse ohne missings

Tabelle 20: Cox-Regression ohne missings

	B	SE	Wald	Df	Signifikanz	Exp(B)
CHTHER	1,0	1,0	49,116	2	0	1,0
ANDERE	-0,237	0,341	0,483	1	0,487	0,789
BSC	2,018	0,292	47,916	1	0	7,524
STAD I -IIb	1,0	1,0	17,975	2	0	1,0
STAD III	0,816	0,347	5,520	1	0,019	2,261
STAD IV	1,529	0,372	16,856	1	0	4,612
ECOG	0,225	0,255	0,777	1	0,378	1,252
Geschlecht	-0,117	0,189	0,381	1	0,537	0,890
NN Met	1,0	1,0	4,920	6	0,554	1,0
Hirn Met	0,429	0,622	0,475	1	0,491	1,536
Leber Met	0,235	0,429	0,300	1	0,584	1,265
Pulm Met	-0,222	0,485	0,209	1	0,647	0,801
mult Met	0,466	0,372	1,563	1	0,211	1,593
and Met	-0,063	0,677	0,009	1	0,926	0,939
keine Met	0,373	0,393	0,901	1	0,342	1,452

Tabelle 21: Auswertung der Fallverarbeitung

		N	Prozent
Für Analyse verfügbare Fälle	Ereignis(a)	169	45,4%
	Zensiert	25	6,7%
	Insgesamt	194	52,2%
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	178	47,8%
	Fälle mit negativer Zeit	0	0%
	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	0	0%
	Insgesamt	178	47,8%
Insgesamt		372	100,0%

a Abhängige Variable: Überlebenszeit (in Monaten) zum Zensuszeitpunkt (30.09.00)

4.4 Fehlerbetrachtung

Ausgewertet wurden die Daten von 372 Patienten mit der Diagnose Kleinzelliges Bronchialkarzinom. Dieses Patientenkollektiv wurde nach verschiedensten Merkmalen wie Art der Primärtherapie, Geschlecht, Alter und klinischen Leistungszustand analysiert. Außerdem wurden die Patienten entsprechend dem vorliegenden Tumorstadium nach TNM-Klassifikation zum Diagnosezeitpunkt ausgewertet, die Patienten im Tumorstadium IV wurden im Weiteren speziell bezüglich der Metastasenlokalisierung betrachtet.

Die zugrunde liegenden Daten gehen aus der HALLUCA-Studie hervor, hierbei ist ganz besonders zu berücksichtigen, dass es sich um eine epidemiologische, bevölkerungsbezogene Studie handelt. Aus dieser Tatsache ergibt sich, dass die diagnostischen Verfahren insbesondere zur Ermittlung der Metastasenlokalisierung entsprechend der klinischen Notwendigkeit durchgeführt und angewendet wurden und nicht standardisierten Studienbedingungen entsprechen. Aus diesem Grund wurde bei Feststellung einer Metastasenlokalisierung auf eine intensive Suche nach weiteren Metastasensituationen verzichtet, da das Behandlungskonzept damit eindeutig definiert ist und weitere Feststellungen von Lokalisationen keine andere therapeutische Konsequenz ergeben. Die daraus resultierende mögliche Unterschätzung von Metastasenlokalisierungen ist allerdings hierbei im Studienansatz geschuldet, so dass hier nochmals auf den versorgungsepidemiologischen Ansatz der HALLUCA-Studie hingewiesen werden muss.

Für die Gesamtaussage der Metastasenlokalisierung ist dieses Defizit aber eher von untergeordneter Relevanz, da von einer positiv-Selektion hinsichtlich der wichtigen Lokalisationen auszugehen ist.

Ein anderer wichtiger methodischer Aspekt ist das Problem falsch-positiver Befunde insbesondere bei Nebennierenmetastasen. Hinsichtlich der pulmonalen Metastasen wurde bei unklarem, therapieentscheidendem Befund eine morphologische Sicherung favorisiert und im negativen Fall der Patient aus dieser Untersuchung ausgeschlossen. Hinsichtlich der Nebennierenmetastasen konnte die diagnostische Unsicherheit durch den individuellen Einsatz der MRT bzw. der morphologischen Sicherung minimiert werden.

Weiterhin besteht ein Defizit hinsichtlich des Anteils an fehlenden Daten, der durch den versorgungsepidemiologischen Studienansatz der HALLUCA-Studie bedingt ist und der teilweise weitere Analysen verbietet. So ist es beispielsweise denkbar, dass Patienten aufgrund eines ECOG 3-4 aufgrund der fehlenden therapeutischen

Konsequenz keiner weiteren Diagnostik zugeführt wurden und damit das Tumorstadium als auch die Metastasenlokalisierung als fehlend angegeben wurde. Die multivariate Analyse unter Einbeziehung der fehlenden Werte sollte an dieser Stelle die Stabilität der Aussagen erhöhen.

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Daten

Im Zeitraum zwischen 1995 und 2000 wurden zum Diagnosezeitpunkt alle Patienten mit Bronchialkarzinom erfasst. Von diesen fast 1700 Patienten hatten 372 ein Kleinzelliges Bronchialkarzinom. Das entspricht einer Anzahl von 22 Prozent, damit kann man die Anzahl der Kleinzelligen Bronchialkarzinompatienten in dieser epidemiologischen Feldstudie in Relation zu den Angaben in der Literatur setzen, in der ebenfalls ein Anteil von etwa 20 bis 25 Prozent Kleinzelliger Bronchialkarzinome angegeben werden (47, 79, 140, 157).

Von diesen 372 Patienten waren 270 Männer (72,6 Prozent) und 98 (26,4 Prozent.) Frauen. Damit beträgt der Anteil der Frauen etwa 25 %, was ebenfalls den Daten der europäischen Literatur entspricht (198). In Amerika muss schon mit einem höheren Anteil von Frauen ausgegangen werden, da dort die Ratio Männer/Frauen inzwischen 2,5/1 beträgt (140, 198).

In Bezug auf den Allgemeinzustand muss auf den sehr hohen Anteil fehlender Daten bei 81 Patienten verwiesen werden. Damit kann man sagen, dass etwa 40 Prozent der Patienten keine entsprechend genaue Dokumentation dieses Parameters hat. Hier sei erneut darauf hingewiesen, dass es sich um eine epidemiologische Feldstudie handelt und das nicht für jeden einzelnen Patienten, ganz besonders in Bezug auf diesen Parameter eine retrospektive Nachforschung möglich war. Diese Situation dürfte auch den klinischen Alltag widerspiegeln, da besonders der Allgemeinzustand nicht so hart im Blickfeld liegt.

Bei den Metastasenlokalisationen muss von einer Fehlrate von 64 bei 186 Patienten ausgegangen werden. Damit kann man sagen, dass bei einem Drittel der Patienten keine entsprechend genaue Dokumentation erfolgt ist. Diese Situation ist natürlich eine Einschränkung für die Auswertung in Bezug auf das metastasenabhängige Überleben. Andererseits muss hier auch wiederum der Situation Rechnung getragen werden, dass es sich um eine epidemiologische Feldstudie handelt und jegliche Diagnoseschritte entsprechend der klinischen Relevanz durchgeführt wurden und nicht vorgegeben waren. Hier dürften die Unsicherheiten der dokumentierenden Ärzte eine Rolle spielen, die bei nicht hundertprozentiger Sicherung einer M1-Situation nur diese als gegeben angekreuzt haben, aber die entsprechende genaue Lokalisation nicht mit angeführt wurde. Durch die Analyse der fehlenden Patienten für alle Parameter wird versucht, in der Diskussion auf die Validität der Ergebnisse einzugehen.

5.2 Stadium, Alter und Geschlecht

In Bezug auf das Stadium zeigt sich eine deutlich günstigere Prognose für Patienten im Stadium I und II versus den Patienten im Stadium III und Patienten im Stadium IV. Das ist in Übereinstimmung mit der Literatur (113, 124, 143, 193, 204, 205). So fand sich in einer Untersuchung von Manegold 1989 bei Patienten mit einem SCLC unabhängig von der Primärtherapie im Stadium I und II eine mittlere Überlebenszeit von 10,6 Monaten im Vergleich zu 5,3 Monaten bei Patienten im Stadium III (143). Quoix et al. beschreiben in ihrer Arbeit ein deutlich kürzeres Überleben für Patienten im Stadium IV gegenüber Patienten im nicht metastasierten Zustand (176), was auch dem Ergebnis dieser Untersuchung entspricht. Die mittlere Überlebenszeit von 8 Monaten für Patienten im Stadium IV stimmt mit Angaben der Literatur überein (32, 221). Dafür dass für das stadienabhängige Überleben eine klare Korrelation mit den Daten der Literatur auch in unserem epidemiologischen Ansatz gefunden wird, kann man möglicherweise interpretieren, dass ungenaue Stadienangaben nicht abhängig waren von dem Allgemeinzustand der Patienten sondern sich über alle Stadien definierten. Da die Kurve der Patienten, bei denen keine Angaben über das Stadium vorhanden waren, genau in der Mitte aller Patienten liegt.

In Bezug auf das Alter findet sich ein Vorteil der unter 60jährigen gegenüber den Patienten die über 60 sind in der Anfangszeit der Kurve im medianen Überleben, sowie bei dem Prozentsatz der Patienten mit Langzeitüberleben. Damit stehen auch diese epidemiologisch gefundenen Daten in Übereinstimmung mit Angaben in der Literatur (32, 106, 114, 141, 170, 176, 237). Lundbrook et al. bestätigten eine deutlich schlechtere Prognose für Patienten im Alter über 60 Jahre (139). Identische Ergebnisse zu den Überlebenszeiten, nämlich eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten der unter 60 jährigen und 8 Monate bei den Altersgruppen darüber, fanden auch Bremnes et al. (23). Auch der Anteil von 63% der über 60jährigen am gesamten Kollektiv stimmt mit der Literatur überein, in denen die Anzahl der Patienten über 60 Jahre mit mehr als 60% angegeben wird (23, 45). Der Erkrankungspeak in der Gruppe der 60 bis 65 jährigen liegt mit fast 10 Jahren unter den Angaben der Literatur (45, 230).

In der univariaten Analyse in Bezug auf das Geschlecht ist ein signifikanter Vorteil im Überleben für weibliche Patienten versus männliche Patienten festzustellen. Auch das ist in Übereinstimmung mit der Literatur (23, 32, 42, 106, 114, 170, 176, 209, 237). Dies belegt unter anderem eine amerikanische Studie, in der 2001 ein deutlicher prognostischer Nachteil für das männliche Geschlecht nachgewiesen wurde (6). Auch die in dieser Arbeit gefundenen Überlebenszeiten stimmen mit 11,4 Monaten für

Männer und 14,9 Monaten für Frauen mit Angaben der Literatur überein (42). Ebenso wird der mit ca. 1/3 gefundene Anteil der Frauen auch in anderen Arbeiten beschrieben (241). Andere Studien konnten weiterhin ein besseres Ansprechen im Sinne CR beim weiblichen Geschlecht im Stadium I-IIIb belegen (32), dieser Aspekt wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.

5.3 Chemotherapieabhängiges Überleben

Für den Parameter Chemotherapie zeigt sich in der univariaten Analyse ein hochsignifikanter Vorteil für jene Patienten, welche eine Chemotherapie bekommen haben vs. den Patienten, die keine Chemotherapie bekommen haben. Dabei muss allerdings ganz klar einschränkend gesagt werden, dass die Applikation einer Chemotherapie mit bestimmten Kriterien wie Allgemeinzustand, Überweisung in ein Zentrum, Durchführung der Chemotherapie und Kompetenz der Ärzte einhergeht, und man davon ausgehen kann, dass eine Selektion zugunsten von Patienten mit Chemotherapie vs. Patienten ohne Chemotherapie stattgefunden hat. Deswegen kann diese Aussage allein stehend nicht als relevant angesehen werden und ist kein Kriterium dafür, dass eine Chemotherapie sinnvoll ist. Allerdings muss dazu gesagt werden, dass bei Patienten mit Kleinzelligen Bronchialkarzinom eigentlich auch für Patienten im schlechten Allgemeinzustand eine Chemotherapie als Therapieversuch empfohlen wird, so dass hier die hohe Zahl von Patienten die keine Chemotherapie bekommen haben als auffällig zu betrachten ist. Von den 372 Patienten ist bei 86 Patienten, d.h. bei 23 % Prozent keine Chemotherapie angesetzt worden. Allerdings ist das mediane Überleben der Patienten ohne Chemotherapie mit 8,6 Monaten deutlich besser als es in der Literatur für Patienten ohne Chemotherapie mit 2-3 Monaten angegeben wird (240).

5.4 Allgemeinzustand und Metastasenlokalisation

In der univariaten Analyse ergab sich für den Allgemeinzustand (ECOG) ein deutlicher prognostischer Vorteil auf die Überlebenszeit der untersuchten Patienten. Zahlreiche Angaben der Literatur bestätigen dieses Ergebnis (6, 32, 92, 115, 139, 165, 170, 178, 190). Für das ECOG Stadium 3-4 ergab sich eine mittlere Überlebenszeit von 6,5 Monaten, was ebenfalls Angaben der Literatur entspricht (42).

Rawson et al. halten Ergebnissen ihrer Studie entsprechend den Allgemeinzustand für einen der wichtigsten prognostischen Faktoren (182).

Für die Metastasenlokalisation fand sich für Patienten mit Hirn-und Lebermetastasen sowie für Patienten mit mehreren Metastasenlokalisationen eine signifikant kürzere Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten mit Nebennierenmetastasen oder intrapulmonalen Metastasen. Gleiches fanden Bremnes et al. in einer Studie an 430 SCLC Patienten heraus. Auch hier konnte dem Vorhandensein von Hirn-und Lebermetastasen eine schlechte prognostische Wirkung auf die Überlebenszeit bei Patienten im Stadium IV nachgewiesen werden. Auch andere Arbeiten belegen dieses Ergebnis (32, 42, 133, 154). Ebenso stand auch hier die Anzahl der Metastasen im Verhältnis zur Überlebenszeit, d.h. mehrere Metastasenlokalisationen verkürzten das Überleben (23, 220).

Der günstige Effekt auf das Überleben von intrapulmonalen Metastasen könnte in der Ursache begründet sein, das die intrapulmonale Metastasierung nicht unbedingt nur dem hämatogenen Metastasierungsweg gehorcht, sondern das hier auch eine lymphogene Metastasierung eine Rolle spielt. Und damit eine prinzipielle Generalisation der Erkrankung in diesem Ausmaß wie bei den anderen Metastasenlokalisationen nicht vorliegt. Nebennierenmetastasen, eine für das Bronchialkarzinom typische Metastasenlokalisation, die bei anderen Tumorarten als Rarität anzusehen ist, scheint auch eine Sonderstellung für die Prognose darzustellen. Eine ähnliche Situation findet man beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom, bei dem auch ganz besonders Patienten mit Nebennierenmetastasen wie auch mit intrapulmonalen Metastasen eine deutlich bessere Prognose aufweisen. Aufgrund dieser Situation scheinen Patienten mit Nebennierenmetastasen und intrapulmonalen Metastasen besonders geeignet für aggressive Therapiekonzepte im Sinne einer simultanen Radiochemotherapie von Primärtumor und Metastasenlokalisation (104).

Die in der univariaten Analyse nachgewiesene, schlechtere Überlebenszeit für Patienten mit Lebermetastasen könnte Ausdruck dessen sein, dass sich diese Patienten zum Diagnosezeitpunkt bereits in einem deutlich schlechteren Allgemeinzustand im Vergleich zu Patienten mit anderen Metastasenlokalisationen befinden, was auch den Erfahrungen aus dem klinischen Alltag entspricht.

Die Abnahme der Überlebenszeit bei ED Patienten mit Zunahme der Metastasenlokalisation i.S. mehrerer Lokalisationen, bestätigen auch Arbeiten von Spiegelmann et al. (213) und Sagman et al. (191).

In dieser Arbeit ergibt sich mit einem Anteil von 4,8% der Patienten mit Hirnmetastasen zu 15,3% Patienten mit Lebermetastasen ein Verhältnis von ca. 1:3. In einer Studie von Abrams et al. wurde an über 1000 SCLC Patienten eine gleiche Me-

tastasensituation nachgewiesen. Ebenso stellte sich hier für Patienten mit Nebennierenmetastasen ein medianes Überleben von 11,8 Monaten dar (176). Gleiche Überlebenszeiten ergaben sich in dieser Untersuchung. Insgesamt nahm die Überlebenszeit in nachgestellter Reihenfolge der Metastasenlokalisierung ab: intrapulmonale Metastasen, Nebennierenmetastasen, Lebermetastasen, mehrere Metastasenlokalisationen, Hirnmetastasen. Auch dieses Ergebnis stimmt mit Angaben der Literatur überein (23).

In einer Studie von Albain et al. konnte an über 2500 SCLC Patienten ein medianes Überleben von 7 Monaten beim Vorhandensein multipler Metastasenlokalisationen nachgewiesen werden, diese Aussage deckt sich korrekt mit Ergebnissen dieser Arbeit (5).

5.5 Multivariate Analyse

Aufgrund des epidemiologischen Ansatzes der Studie und der damit verbundenen, teilweise fehlenden Datensituation erfolgte die multivariate Analyse zunächst unter Einschluss der fehlenden Angaben (Tab. 16) und nachfolgend im Vergleich dazu ohne missings (Tab.18). Bei Betrachtung der Zielvariablen Tumorstadium unter Berücksichtigung der Kovariablen Art der Therapie, Geschlecht, klinischer Leistungszustand und Metastasenlokalisierung bestätigt sich in der COX-Regression mit Auswertung der Daten von 368 Patienten (98,9%) das Ergebnis der Kaplan-Meier – Analyse. Das Tumorstadium hat einen signifikanten prognostischen Einfluss auf das Überleben bei Patienten mit SCLC. Das stimmt mit den Daten in der Literatur überein, in der Patienten mit lokalisiertem Stadium, d.h. bis zum Stadium III ein deutlich günstigeres Überleben haben (3, 80, 114, 191, 205, 213). Eine Ursache dürfte zum einen in der prinzipiellen Ausdehnung der Tumorerkrankung liegen und zweitens auch in der Möglichkeit multimodaler Therapieansätze bei diesen Patienten eine Rolle spielen. Patienten im Tumorstadium III haben gegenüber den Patienten im Tumorstadium I-IIb ein 1,7 fach erhöhtes Risiko zu versterben. Für das Tumorstadium IV ergibt sich sogar eine Hazard-Ratio von 3,6.

Neben dem klinischen Tumorstadium haben die Primärtherapie mit Applikation einer Chemotherapie und best supportive care in dieser Untersuchung eine signifikante prognostische Bedeutung. Patienten die keine Chemotherapie, sondern best supportive care als Primärtherapie erhielten, hatten ein 6,8 fach erhöhtes Risiko im Beobachtungszeitraum zu versterben. Sowohl dem Faktor Geschlecht, als auch dem klinischen Leistungszustand sowie der Metastasenlokalisierung konnte kein signifikanter prognostischer Einfluss auf die Überlebenszeit bei Patienten mit SCLC nachgewiesen werden.

Unter Verwendung nur derer Daten, welche vollständig vorhanden sind, bleiben 194 Patienten (52,2%) in der Auswertung. Auch hier konnte für das klinische Tumorstadium ein signifikanter prognostischer Einfluss unter Berücksichtigung der Kovariablen Art der Therapie, Geschlecht, klinischer Leistungszustand und Metastasenlokalisierung nachgewiesen werden. Die Hazard-Ratio für Patienten im klinischen Tumorstadium III liegt bei 2,3 , im Stadium IV findet sich eine Hazard-Ratio von 4,6. Ebenso hatte die Art der Therapie mit Applikation einer Chemotherapie und best supportive care prognostische Bedeutung.

Für letztere Therapieform ergab sich eine Hazard-Ratio von 7,5. Hingegen fand sich wiederum kein prognostischer Effekt für den klinischen Leistungszustand, das Geschlecht und für die Metastasenlokalisation.

In Auswertung der multivariaten Analysen kann man feststellen, dass unter epidemiologischen Gesichtspunkten der erhobenen Daten sowohl in dem klinischen Tumorstadium als auch in der Art der Primärtherapie als ganz wesentliche unabhängige Prognosefaktoren bei Patienten mit SCLC zu sehen sind. Aus der Tatsache, dass für die Metastasenlokalisation kein signifikanter prognostischer Einfluss nachgewiesen werden konnte lässt sich schlussfolgern, dass die Festlegung der M1-Situation, nämlich mit einem klinischen Tumorstadium IV, als ausreichend zu geltend scheint und weitere diagnostische Maßnahmen zur genauen Festlegung der Metastasensituation keine weiteren prognostischen Aussagewerte für das Überleben der Patienten ergeben. Im Gegensatz zum klinischen Leistungszustand fand sich in der Gabe einer Chemotherapie ein unabhängiger Prognosefaktor, d.h. für den klinischen Alltag lässt sich hieraus ableiten, dass auch Patienten im schlechten Allgemeinzustand eine Chemotherapie angeboten werden sollte, des Weiteren sollte entsprechend der im Vorangestellten genannten Hazard-Ratio der Chemotherapie als Primärtherapie gegenüber best supportive care der Vorrang gegeben werden.

6. Zusammenfassung

Aus einer epidemiologisch orientierten Feldstudie, der HALLUCA-Studie, die vom Bundesministerium für Gesundheit gefördert wurde, konnten 372 Patienten mit einem Kleinzelligen Bronchialkarzinom weiter betrachtet werden. In einer prospektiven Beurteilung unter epidemiologischen Bedingungen wurden Zusammenhänge zwischen der Überlebenszeit von Patienten mit Kleinzelligem Bronchialkarzinom in Bezug auf Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand, Therapieform Chemotherapie, Tumorstadium und Metastasenlokalisierung analysiert. Zum theoretischen Hintergrund wurde der aktuelle, gewichtige Stellenwert der Bronchialkarzinomerkrankung dargestellt und das spezifische biologische Profil des Kleinzelligen Bronchialkarzinoms, mit daraus entstehenden Problemen in der Therapie und Prognose erläutert.

Zunächst wurde der Einfluss jeder Variable auf die Überlebenszeit der Patienten in univariaten Analysen untersucht und abschließend in der multivariaten Analyse in der Gesamtheit betrachtet. Die Darstellung der Kaplan-Meier-Analysen erfolgte zum einen deskriptiv, zum anderen in Überlebenskurven. Die statistische Signifikanzprüfung zur Verwerfung der Null-Hypothese erfolgte an 3 Testformen (Log-Rank-Test, Breslow-Test, Tarone-Ware-Test). Die multivariate Analyse wurde mittels Regressionsrechnung durchgeführt.

Die Untersuchungen führen zu nachstehenden Resultaten:

1. Zur Auswertung des Faktors Tumorstadium verbleiben 368 Patienten in der Analyse, davon befinden sich 189 Patienten (51%) im Stadium IV. Die mittleren Überlebenszeiten zeigen, dass Patienten im Tumorstadium IV die deutlich geringeren Überlebenszeiten haben. Die Patienten im Tumorstadium III a/b zeigen ähnliche Überlebenszeiten wie die 55 Patienten, zu denen keine Angabe des Tumorstadiums in den Daten zu finden war. Patienten im Stadium I-IIb haben in den ersten 20 Monaten den besseren Überlebensverlauf. Alle Unterschiede sind auf dem 0,1 % Niveau höchstsignifikant ($p = 0,00$).
2. In Bezug auf das Alter sind die über 60jährigen fast doppelt so oft vertreten wie die unter 60jährigen und haben im Mittel eine um fast 2 Monate kürzere Überlebenszeit. Der Erkrankungsgipfel liegt in der Gruppe der 60 bis 65 jährigen. Die Ergebnisse sind auf dem 5% Niveau signifikant.

3. Für Frauen ergibt sich eine signifikant ($p=0,03$) günstigere Überlebenszeit. Diese liegt mit ca. 3,5 Monaten über der der Männer, welche mit einem 2/3 Anteil auch deutlich häufiger vertreten sind. Ungefähr 20% der Frauen überlebten den Stichtag.
4. Die Chemotherapie als primäre Therapieform fand bei 285 Patienten Anwendung, diese Patienten haben im Vergleich zu den 83 Patienten, denen eine andere Therapieform zukam, eine um knapp 4,5 Monate längere Überlebenszeit. Dieser Unterschied ist ebenfalls höchstsignifikant, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unterhalb von einem zehntel Promille.
5. Für 204 Patienten fand sich in den Daten die Angabe des Allgemeinzustandes. Für die 180 Patienten im ECOG 0-2 ergibt sich eine um 7,2 Monate längere Überlebenszeit im Vergleich zu den Patienten im ECOG 3-4. Die Ergebnisse sind deutlich signifikant, unabhängig vom verwendeten Signifikanztest ($p= 0,01$).
6. Die Überlebensanalyse für den Faktor Metastasenlokalisierung zeigt, dass die Patienten im Stadium IV mit intrapulmonalen Metastasen mit 13,04 Monaten die besten Überlebenszeiten haben, 47 % dieser 15 Patienten überlebte 1 Jahr. Mit einer Überlebenszeit von 11,77 Monaten ergibt sich für Patienten mit Nebennierenmetastasen die zweitbeste Überlebenszeit. Hier überlebten 40% des Patientenkollektives mindestens 1 Jahr. In absteigender Reihenfolge sind hiernach folgende Metastasenlokalisationen hinsichtlich der Überlebenszeit zu bewerten: Leber, mehrere Lokalisationen, keine Lokalisation (fehlende Angabe), Hirn. Auch hier ergibt sich für alle Ergebnisse eine Signifikanz auf dem 1% Niveau.
7. In Bezug auf das Überleben findet sich in der multivariaten Analyse für alle Tumorstadien eine signifikante Abhängigkeit. Ebenso kann der Chemotherapie als primäre Therapieform hier wiederum ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit nachgewiesen werden.

Die nachgewiesenen Ergebnisse lassen folgende Schlussfolgerungen zu:

1. Jeder der im Vorangestellten genannten Faktoren zeigte für sich genommen einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit bei Patienten mit Kleinzelligem Bronchialkarzinom.
2. Das klinische, aus der TNM-Klassifikation hervorgehende Tumorstadium erlaubt prognostische Aussagen beim SCLC. Man kann sagen, für Patienten, bei denen ein Kleinzelliges Bronchialkarzinom im Stadium I, II und III diagnostiziert wird, besteht ein deutlicher prognostischer Vorteil hinsichtlich der Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten mit Tumorstadium IV. Damit wird der Option eines kurativen Therapieansatzes im Stadium I,II und III Rechnung getragen und die Bedeutung idealer Screeningprogramme zur Früherkennung des Bronchialkarzinoms findet hiermit Bestätigung.
3. Jüngere Patienten mit Kleinzelligem Bronchialkarzinom haben einen Überlebensvorteil, damit kommt dem frühzeitigen Beginn in Frage kommender Screeningprogramme besondere Bedeutung zu.
4. Die deutlich besseren Überlebenszeiten für Patienten die als primäre Therapieform eine Chemotherapie erhalten haben, sprechen im Ergebnis der univariaten als auch multivariaten Analyse eindeutig für diese Art der Primärtherapie bei der Kleinzellererkrankung.
5. Ein guter Allgemeinzustand, d.h. ECOG 0-2 verspricht für sich betrachtet ein besseres Überleben für Patienten mit SCLC. In der multivariaten Analyse ergibt sich jedoch für den Faktor Chemotherapie eine größere Vorhersagekraft für die Überlebenszeit, was darauf schließen lässt, dass auch Patienten im schlechteren Allgemeinzustand eine Chemotherapie angeboten werden sollte.

6. Das Ergebnis, das die intrapulmonale Metastasenlokalisierung, gefolgt von Nebennierenmetastasen bei Patienten mit Tumorstadium IV in der univariaten Analyse die besten Überlebenszeiten zeigen, spricht dafür, dass diese Patienten besonders geeignet für aggressive Therapiekonzepte im Sinne einer simultanen Radiochemotherapie von Primärtumor und Metastasenlokalisierung sein könnten. Einschränkend muss in Bewertung der multivariaten Analyse jedoch gesagt werden, dass der festgestellte Überlebensvorteil möglicherweise auch Folge eines besseren klinischen Leistungszustands gegenüber den Patienten mit Hirn- oder Lebermetastasen ist.
7. Die multivariate Analyse bestätigt den signifikanten prognostischen Einfluss des klinischen Tumorstadiums auf die Überlebensrate bei Patienten mit SCLC. Damit sollten auch unter Feldbedingungen Patienten mit einer Kleinzellerkrankung der zur Festlegung des Tumorstadiums notwendigen Diagnostik zugeführt werden, wobei bei Feststellung eines Tumorstadium IV die Wichtung auf der Sicherung der M0/M1-Situation zu liegen scheint. Auch unter Einschluss der Daten, in denen die Metastasenlokalisationen als fehlend angegeben wurden, konnte für diese Variable kein signifikanter prognostischer Einfluss in der Regressionsanalyse nachgewiesen werden.
8. Ebenso bestätigte sich in der multivariaten Analyse die Gabe einer Chemotherapie als primäre Therapieform als unabhängiger prognostischer Faktor mit deutlichem Überlebensvorteil für die Patienten. Dies sollte bei Therapieentscheidungen und Studienkonzepten Beachtung finden.

7. Literaturverzeichnis

1. Abrams J, Doyle LA, Aisner J: Staging, prognostic features and special considerations in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 15 (1988) 261
2. Adej AA, Marks RS, Bonner JA: Current guidelines for the management of small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc* 74 (1999) 809-816
3. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB: Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of 2580 patients Southwest Oncology Group Data Base. *J Clin Oncol* 8 (1990) 1563-74
4. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc MN, et al: survival determinations in extensive non-small cell lung cancer: The Southwest oncology Group experience. *J Clin Oncol* (1991) 1618
5. Albain KS, Crowley JJ, Livingstone RB: Long-term Survival and Toxicity in Small Cell Lung Cancer. *Chest* 99 (1991) 1425-32
6. Argiris A, Murren JR: Staging and clinical prognostic factors for small-cell lung cancer. *Cancer* (2001) 437-47
7. Armitage AK, Ashford JR, Gorrod JW, Sullivan FM: Environmental tobacco smoke-Is it really a carcinogen? *Med Sci Res* 25 (1997) 3-7
8. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, Riviere A, Chomy P, Monnet I, Tardivon A, Viader F, Tarayre M, Benhamou S: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 87 (1995) 190-193
9. Arroliga AC, Matthey RA: The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clin Chest Med* 14 (1993) 87-98
10. ASCO Special Article: Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable Non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15 (1997) 2996-3018
11. Auerbach O, Garfinkel L, Parks VR: Scar cancer of the lung: increase over a 21 year period. *Cancer* 43 (1979) 636
12. Becker N: Cigarette smoking and lung cancer: a reconsideration of the British doctors' data with cumulative damage models. *Epidemiol* 5 (1994) 27-34
13. Beinert T, Mergenthaler HG, Possinger K: Bronchialkarzinome, Diagnostik, Therapie, Nachsorge. In: Schriftenreihe der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie Charite, Campus Mitte, Humboldt Universität zu Berlin. (1998) 18
14. Berger DP: Karzinogenese. In: Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R (Hrsg.): *Das Rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie*. Ecomed (2002) 10
15. Berlangieri SU, Scott AM, Knught SR, Fitt GJ, Hennessy OF, Tochon-Danguy HJ, Clarke CP, McKay WJ: F-18 fluorodesoxyglucose positron emission tomography in the non invasive staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardio Thorac Surg* 16 (1999) 25-30

16. Bezwoda WR, Lewis D, Livini N: Bone marrow involvement in anaplastic small cell lung cancer. *Cancer* 58 (1986) 1762-1765
17. Bhutani MS, Hawes RH, Hoffmann BJ: A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc* 45 (1997) 474-9
18. Bleehen NM, Frayers PM, Girling DJ et al: Survival, adverse reactions and quality of life during combination chemotherapy compared with selective palliative treatment for small cell lung cancer. Report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party. *Resp Med* 83 (1989) 51-56
19. Bofetta P, Pershagen G, Jöckel KH, Forastiere F, Gaborieeau V, Heinrich J, Jahn I, Kreuzer M, Merletti F, Nyberg F, Rösch F, Simonato L: Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: A multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst* 91 (1999) 697-701
20. Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Dixon J, McNicholas MM, Mueller PR: Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with 2-F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiol* 194 (1994) 1131-4
21. Bonner JA, Sloan JA, Rowland KM, Klee GC, Kugler JW, Mailliard JA, Wiesenfel M, Krook JE, Maksymiuk AW, Shaw EG, Marks RS, Perez EA: Significance of neuron-specific enolase levels before and during therapy for small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 6 (2000) 597-601
22. Boyle P, Maisonneuve P: Lung cancer and tobacco smoking. *Lung Cancer* 12 (1995) 167-181
23. Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebo U, Kaasa S, Hatlevoll R, Aamdal S, The Norwegian Lung Cancer Study Group: The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow up. *Lung Cancer* 39 (2003) 303-313
24. Bülzebruck H, Bopp R, Drings P, Bauer E, Krysa S, Probst G, van Kaick G, Müller KM, Vogt-Moykopf I: New aspects in the staging of lung cancer. Prospective validation of the International Union Against Cancer TNM classification. *Cancer* 70 (1992) 1102-1110
25. Burris HA, Crowley JJ, Williamson SK, et al: Docetaxel (Taxotere) in extensive stage small cell lung cancer (SCLC): a phase II trial of the southwest oncology group (SWOG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 17 (1998) A1737
26. Bury T, Corhay JL, Duysinx b, Daenen F, Ghaye B, Barthelemy N, Rigo P, Bartsch P: Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent non-small cell lung cancer. *Eur Resp J* 14 (1999) 1376-1380
27. Byrne JC, Tsao MS, Fraser RS, Howley PM: Human papilloma virus DNA in a patient with chronic laryngotracheobronchial papillomatosis and metastatic squamous cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 11 (1987) 873
28. Carmichael J, Crane JM, Bunn PA, Glatstein E, Ihde DC: Results of therapeutic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14 (1988) 455-9
29. Carter D: Squamous cell carcinoma of the lung: an update. *Semin Diagn Pathol* 2 (1985) 226-238

30. Cechani V: Bronchoscopic diagnosis of solitary pulmonary nodules and lung masses in the absence of endobronchial abnormality. *Chest* 109 (1996) 620-625
31. Charloux A, Quoix E, Wolkove N, Small D, Pauli G, Kreisman H: The increasing incidence of lung adenocarcinoma: Reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol* , 26 (1997) 14-23
32. Christodoulou C, Pavlidis N, Samantas E, Fountzilas G, Kouvatseas K, Pagdatoglou K, Palamidas F, Nikolaidis C, Angelidou M, Kalofonos HP, Kosmidis P, Skarlos DV: Prognostic Factors in Greek Patients with Small Cell Lung Cancer (SCLC). A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Anticancer Research* 22 (2002) 3749-3758
33. Clamon GH, Edwards WR, Hamous JE, Scupham RH: Patterns of bone marrow involvement with small cell lung cancer. *Cancer* 54 (1984) 100-102
34. Colby TV, Koss MN, Travis WD: Tumors of the lower respiratory tract. Armed Forces Institute of Pathology Fascicle, Third Series. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology (1985)
35. Cook RM, Miller YE, Brunn PAJ: Small cell lung cancer: etiology, biology, clinical features, staging, and treatment. *Curr Probl Cancer* 17 (1993) 69-141
36. Cormier Y, Eisenhauer EA, Muldal A et al: Gemcitabine is an active new agent in previously untreated extensive small cell lung cancer (SCLC). *Ann Oncol* 5 (1994) 283-285
37. Cox R, Gyde OH, Leyland MJ: Serum ferritin levels in small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 22 (1986) 831-5
38. Crane JM, Nelson MJ, Ihde DC et al: A comparison of computed tomography and radionuclide scanning for detection of brain metastases in small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2 (1984) 1017-24
39. Crew JP: Vascular endothelial growth factor: An important angiogenic mediator in bladder cancer. *Eur Urol* 35 (1999) 2-8
40. Cull GA, Stephens RJ, Kirkpatrick JA, Yarnold JR, Girling DJ, Macbeth FR, Stout R, Machin D: Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small-cell lung cancer: results of an multicentre randomised trial. (UKCCCR) and the European Organization for research and treatment of cancer. *Eur J Cancer* 33 (1997) 752-758
41. De Vore RF, Blanke DV, Denham CA et al: Phase II study of irinotecan (CP-11) in patients with previously treated small-cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 17 (1998) A1736
42. Dearing MP, Steinberg SM, Phelps R, Anderson MJ, Mulshine JL, Ihde DC, Johnson BE: Outcome of patients with small cell lung cancer: effect of changes in staging procedures and imaging technology on prognostic factors over 14 years. *J Clin Oncol* 8 (1990) 1042-1049
43. Delmonte VC, Alberti O, Saldiva PH: Large cell carcinoma of the lung: ultrastructural and immunohistochemical features. *Chest* 90 (1986) 804
44. Depierre A, Le Chevalier T, Quoix E et al: Phase II trial of navelbine (NVB) in small cell lung cancer (SCLC). *Lung Cancer* (1997) 18

45. Deppermann KM: Influence of age and comorbidities on the chemotherapeutic management of lung cancer. *Lung Cancer* 33 (2001) 115-20
46. Diederich S, Wormanns D, Lenzen H: Screening for early lung cancer with low dose computed tomography of the chest. Results of baseline examinations in 919 asymptomatic smokers. *Eur J Radiol* 10 (2000) 253
47. Digel W, Engelhardt R: Bronchialkarzinom. In: *Das Rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie*. 2. Aufl Jul (2002) 557
48. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M: Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. A study of 569 patients. *Eur J Card Thorac Surg* 8 (1994) 37-42
49. Dimopoulos MA, Fernandez JF, Samaan NA, Holoye PY, Vassilopoulou-Sellin R: Paraneoplastic Cushing's syndrome as an adverse prognostic factor in patients who die early with small cell lung cancer. *Cancer* 69 (1992) 66-71
50. Dingemans AM, Witlox MA, Stallaert RA, van der Valk P, Postmus PE, Giaccone G: Expression of DNA topoisomerase I α and topoisomerase I β genes predicts survival and response to chemotherapy in patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 5 (1999) 2048-58
51. Dt. Krebsgesellschaft (Hrsg.): *Qualitätssicherung in der Onkologie-Inter-disziplinäre Leitlinien 1999: Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen*. München, Bern, Wien, New York (1999) 59-66
52. Dvorak HF, Detmar M, Claffey KP, Nagy JA, Van de Water L, Senger DR: Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: An important mediator of angiogenesis in malignancy and inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 107 (1995) 233-235
53. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL: Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s-metaanalytic comparison of PET and CT. *Radiology* 213 (1999) 530-536
54. Earnest F, Ryu JH, Miller GM, Luetmer PH, Forstrom LA, Burnett OL, Rowland CM, Swensen SJ, Midthun DE: Suspected non-small cell lung cancer: Incidence of occult brain and skeletal metastases and effectiveness of imaging for detection-pilot study. *Radiology* 211 (1999) 137-145
55. Eberhardt W, Stamatidis G, Stuschke M, Wilke H, Müller MR et al: Prognostically orientated multimodally treatment including surgery for selected patients of small-cell lung cancer patients stages Ib to IIIb: long term results of a phase II trial. *Brit J Cancer* 81 (1999) 1206-1212
56. Eerola AK, Soini Y, Paakko P: A high number of tumor-infiltrating lymphocytes are associated with a small tumor size, low tumor stage, and a favorable prognosis in operated small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 6 (2000) 1875-81
57. Elliott JA, Osterlind K, Hirsch FR, Hansen HH: Metastatic patterns in small-cell lung cancer: correlation of autopsy findings with clinical parameters in 537 patients. *J Clin Oncol* 5 (1987) 246-254

58. Erasmus JJ, Mc Adams HP, Patz EF: Non-small cell lung cancer: FDG-PET imaging. *Jour Thorac Imag* 14 (1999) 247-256
59. Erasmus JJ, Patz EF, McAdams HP, Murray JG, Herndon J, Coleman RE, Goodman PC: Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR* 168 (1997) 1357-60
60. Ernster VL: Female lung cancer. *Annu Rev Public Health* 17 (1996) 97-114
61. Ernster VL: The epidemiology of lung cancer in women. *Ann Epidemiol* 4 (1994) 102-110
62. European Lung Cancer Working Party (ELCWP) Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T et al: A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 30 (2000) 23-36
63. Flehinger BJ: The Mayo Lung Project revisited. *Cancer* 72 (1991) 1573-1580
64. Fontana RS, Sanderson DR, Tayler WF: Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence). Radiologic and cytologic screenings in the Mayo Clinic Study. *Am Rev Resp Dis* 130 (1984) 561-565
65. Fontanini G, Faviana P, Lucchi M, Boldrini L, Mussi A, Camacci T, Mariani MA, Angeletti CA, Basolo F, Pingitore R: A high vascular count and overexpression of vascular endothelial growth factor are associated with unfavourable prognosis in operated small cell lung carcinoma. *Br J Cancer* 86 (2002) 558-63
66. Franciosi V, Bisagni G, Ceci G, Boni C, De Lisi V, Di Blasio B, Lottici R, Passalacqua R, Cocconi G: Bone marrow biopsy in the staging of small cell lung cancer. *Tumori* 75 (1989) 576-579
67. Fritscher Ravens A, Soehendra N, Schirrow L, Sriram PV, Meyer A, Hauber HP, Pforte A: Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 117 (2000) 339-45
68. Frost JK, Ball WC, Levin ML: Early lung cancer detection: results of the initial prevalence. Radiologic and cytologic screening in the John Hopkins Study. *Am Rev Resp Dis* 130 (1984) 549-554
69. Fry WA, Menck HR, Winchester DP: The national cancer data base report on lung cancer. *Cancer* 77 (1996) 1947-1955
70. Fujimori K, Yokoyama A, Kurita Y, Terashima M: A pilot phase 2 study of surgical treatment after induction chemotherapy for resectable stage I to IIIA small cell lung cancer. *Chest* 111 (1997) 1089-1093
71. Gadgeel SM, Ramalingam S, Cummings G, Kraut MJ, Wozniak AJ, Gaspar LE, Kalemkerian GP: Lung cancer in patients < 50 years of age – the experience of an academic multidisciplinary program. *Chest* 115 (1999) 1232-1236
72. Gallardo JFM, Naranjo FB, Cansino MT, Rodriguez-Panadero F: Validity of enlarged mediastinal nodes as markers of involvement by non-small cell lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 146 (1992) 1210-1212

73. Gdeedo A, Van Schill P, Corthouts B, Van Mieghem F, Van Meerbeeck J, Van Marck E: Comparison of imaging TNM and pathological TNM in staging of bronchogenic carcinoma. *Eur Journ Cardio Thorac Surg* 12 (1997) 224-227
74. Gdeedo A, Van Schill P, Corthouts B, Van Mieghem F, Van Meerbeek J, Van Marck: Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J* 10 (1997) 1547-1551
75. Gemma A, Takenaka K, Andou M, Yamada K, Hasegawa K, Tachibana M, Iwanami H, Sakonji M, Tsuboi E, Kudoh S: Bronchoskopik findings of extramural lung cancer invading the subepithelium or submucosa. *Lung Cancer* 12 (1995) 35-44
76. Giannone L, Johnson DH, Hande KR, Greco FA: Favourable prognosis of brain metastases in small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 106 (1987) 386-389
77. Giovanella L, Piantanida R, Ceriani L, Bandera M, Novario R, Bianchi L, Roncari G: Immunoassay of neuron-specific enolase and serum fragments of cytokeratin 19 as tumor makers in small cell lung cancer: clinical evaluation and biological hypothesis. *Int J Biol Markers* 12 (1997) 22-6
78. Giovannini M, Seitz JF, Monges G, Perrier H, Rabbia I: Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients. *Endoscopy* 27 (1995) 171-7
79. Gregory WM, Birkhead BG, Souhami RL: A mathematical model of drug resistance applied to treatment for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 6 (1988) 457-461
80. Gronowitz JS, Bergstrom R, Nou E: clinical and serologic markers of stage and prognosis in small cell lung cancer. *Cancer* 66 (1990) 722-732
81. Guhlmann A, Storck M, Kotzerke J, Moog F, Sunder-Plassmann L, Reske SN: Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by FDG positron emission tomography (PET). *Thorax* 52 (1997) 438-441
82. Gupta NC, Gräber GM, Bishop HA: Comparative efficacy of Positron emission tomography with fluorodesoxyglucose in evaluation of small(<1 cm) intermediate (1 to 3 cm) and large (> 3 cm) lymph node lesions. *Chest* 117 (2000) 773-778
83. Hammond EC, Selikoff J, Seidmann H: Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Am NY Acad Sci* 330 (1979) 473-490
84. Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF, Guthrie TJ, Roper CL, Cooper JI, Patterson GA: The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83 (1999) 894-899
85. Hansen HH, Dombernowsky P, Hirsch FR: Staging procedures and prognostic features in small cell anaplastic bronchogenic carcinoma. *Semin Oncol* 5 (1982) 280
86. Harrison J, Ali A, Bonomi P, Prinz R: the role of positron emission tomography in selecting patients with metastatic cancer for adrenalectomy. *Amer Surg* 66 (2000) 1357-60
87. Häußlinger KE, Kohlhäufel M: Ätiologie und Epidemiologie des Bronchialkarzinoms. In: *Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums*. Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt Verlag, München (2003) 1
88. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz D: Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 354 (1999) 99-105

89. Heyne KH, Lippman SM, Lee JJ, Lee JS, Hong WK: The incidence of second primary tumors in long-term survivors of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 10 (1992) 1519-1524
90. Hirsch FR, Hansen HH, Dombernowsky P, Hainau B: Bone – marrow involvement in small cell anaplastic carcinoma of the lung. *Cancer* 46 (1980) 206-211
91. Hirsch FR, Matthews MJ, Aisner S: Histopathologic classification of small cell lung cancer: Changing concepts and terminology. *Cancer* 62 (1988) 973-985
92. Hirsch FR, Osterlind K, Jensen LI, Thomsen C, Peters K, Jensen F, Hansen HH: The impact of abdominal computerized tomography on the pre-treatment staging and prognosis of small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 6 (1992) 469-74
93. Holford TR, Zheng TZ, Mayne ST: Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 90 (1998) 783
94. Hong WK, Nicaise C, Lawson R et al: Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine compared with doxorubicin plus cyclophosphamide plus vincristine and with high-dose cyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small cell carcinoma of the lung: a randomised trial of the Bristol Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 7 (1989) 450-456
95. Ichinose Y, Hara N, Ohta M, Motohiro A, Hata K, Yagawa K: Brain metastases in patients with limited small cell lung cancer achieving complete remission. Correlation with TNM staging. *Chest* 96 (1989) 1332-5
96. Ihde DC: Small Cell Lung Cancer State-of-the-Art Therapy 1994. *Chest* 107 (1995) 243-248
97. Ihde DC, Simms EB, Matthews MJ, Cohen MH, Bunn AP, Minna JD: Prognostic implications of stage of disease and sites of metastasis in patients with small cell carcinoma of the lung treated with intensive combination chemotherapy. *Am Rev Resp Dis* 123 (1981) 500-507
98. Jaakala MS: Environment tobacco smoke and respiratory disease. *Eur Respir Mon* 15 (2000) 322-383
99. Jäckel KH: Gesundheitsrisiken durch Passivrauchen. *Dtsch Ärztebl* 43 (2000) B2417-B2422
100. Jackson DV, Case LD, Zekan PJ et al: Improvement of long-term survival in extensive small lung cancer. *J Clin Oncol* 6 (1988) 1161-1194
101. Jackson JH, Schraufstatter IU, Hyslop PA, Vosbeck K, Sauerheber R, Weitzmann SA, Cochrane CG: Role of oxidants in DNA damage. Hydroxyl radical mediates the synergistic DNA damaging effects of asbestos and cigarette smoke. *J Clin Invest* 80 (1987) 1090-1095
102. Jassem J, Karnicka-Mlodkowska H, Van Pottelsberghe C et al: Phase II study of vinorelbine (Navelbine) in previously treated small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer* (1993) 1720-1722
103. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S: Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-daily carboplatin/ etoposide for stage III non-small cell lung cancer: a randomised study. *J Clin Oncol* 13 (1996) 1065-70

104. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S: Hyperfractionated radiotherapy for clinical stage II non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 51(1999) 414-5
105. Jett JR, Kirschling RJ, Jung SH et al: A phase II study of paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in previously untreated patients with extensive-stage small cell lung cancer: a Study of the North Central Cancer Treatment Group, *Sem Oncol* 22 (1995) 75-77
106. Johnson BE, Steinberg SM, Phelps R, Edison M, Veach SR, Ihde DC: Female patients with small cell lung cancer live longer than male patients. *Am J Med.* 85 (1988) 194-6
107. Johnson DH: Management of small-cell lung cancer. *Chest* 116 (1999) 525-530
108. Johnson DH et al: Combination chemotherapy with or without thoracic radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 11 (1993) 1223
109. Jorgensen LG, Osterlind K, Genolla J, Gomm SA, Hernandez JR, Johnson PW, Lober J, Splinter TA, Szturmowicz M: Serum neuron-specific enolase and the prognosis in small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 74 (1996) 463-7
110. Jorgensen LG, Osterlind K, Hansen HH, Cooper EH: Serum neuron-specific enolase (S-NSE) in progressive small-cell lung cancer (SCLC). *Br J Cancer* 70 (1994) 759-61
111. Jorgensen LG, Osterlind K, Hansen HH, Cooper EH: The prognostic influence of serum neuron specific enolase in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 58 (1988) 805-7
112. Kaneko M, Eguki K, Okmatzu M: Peripheral lung cancer: screening and detection with low dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 201 (1996) 781-802
113. Karrer K, Shields TW, Denck H, Hrabar B, Vogt-Moykopf I, Salzer GM: The importance of surgical and multi-modality treatment for small cell bronchial carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 97 (1989) 168-176
114. Kato I, Tominaga S, Ikari A: Lung Cancer Prognostic Factors from the Aichi Cancer Registry. *Jpn J Clin Oncol* 20 (1990) 238-245
115. Kawahara M, Fukuoka M, Saijo N, Nishiwaki y, Ikegami H, Tamura T, Shimoyama m, Suemasu K, Furuse K: Prognostic factors and prognostic staging system for small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 27 (1997) 158-65
116. Kelbel C, Omid S, Westermeier T, Lorenz J: Prognostic factors of small-cell bronchial carcinoma. *Pneumologie* 48 (1994) 475-80
117. Kelly K: New Chemotherapy Agents for Small Cell Lung Cancer. *Chest* 117 (2000) 156-162
118. Kennedy TC, Miller Y, Prindiville S: Screening for lung cancer revisited and the role of sputum cytology and fluorescence bronchoscopy in a high-risk group. *Chest* 117 (2000) 72-79
119. Kono M, Morita M, Adachi S: Conventional X-ray and CT diagnosis of lung cancer. *Gan No Rinsho* 34 (1988) 1349 -1367

120. Korkolopoulou P, Oates J, Crocker J, Edwards C: p53 expression in oat and non –oat small cell lung carcinomas: correlations with proliferating cell nuclear antigen. *J Clin Pathol* 46 (1993) 1093-6
121. Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg.), 4. Auflage, Saarbrücken, (2004) 40, 9
122. Kubik A, Parkin DM, Klat M: Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow up report of a randomized controlled trial of population of high risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 45 (1990) 26-33
123. Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, Nishisaka T, Inai K, Dohi K: Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheobronchial tumor invasion. *Chest* 115 (1999) 1500-6
124. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, Payne D, Ruckdeschel J, Giaccone G: A prospective randomised trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small-cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 106 (1994) 320-323
125. Law MR, Hackshaw A: Environmental tobacco smoke. *British Medical Bulletin* 52 (1996) 22-34
126. Law MR, Morris JK, Watt HC, Wald NJ: The dose-response relationship between cigarette consumption, biochemical markers and risk of lung cancer. *Br J Cancer* 75 (1997) 1690-1693
127. Le Chevalier T, Ibrahim N, Chomy P et al: Aphase II study of irinotecan (CPT-11) in patients (pts) with small cell lung cancer (SCLC) progressing after initial response to first-line chemotherapy (CT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 16 (1997) A1617
128. Lebeau B, Urban T, Brechot JM, Paillotin D, Vincent J, Leclerc P, Meekel P, Lher P, Lebas FX, Chastang C: A randomised clinical trial comparing concurrent and alternating thoracic irradiation for patients with limited small cell lung carcinoma. "Petites Cellules" Group. *Cancer* 86 (1999) 1480-87
129. Lewis JR, Pearlberg JL, Beute GH, Alpern M, Kvale PA, Gross BH, Magilligan DJ: Can computed tomography of the chest stage lung cancer? Yes and No. *Ann Thorac Surg* 49 (1990) 591-596
130. Lewis JW, Madrazo BL, Kvale PA, Gross SC, Eyster WR, Magilligan DJ, Rosen RA: The value of radiographic and computed tomography in the staging of lung carcinoma. *Ann Thor Surg* 34 (1982) 555-558
131. Liengswangwong V, Bonner JA, Shaw EG, Foote RL, Frytak S, Eagan RT, Jett JR, Richardson RL, Creagan ET, Su JQ: Limited-stage small-cell lung cancer: patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J Clin Oncol* 12 (1994) 496-502
132. Livingston RB, Mira JG, Chen TT, McGavran M, Costanzi JJ, Samson M: Combined modality treatment of extensive small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2 (1984) 585-590
133. Livingston RB, Trauth CJ, Greenstreet RL: Small cell carcinoma: clinical manifestations and behavior with treatment. In: Greco FA, Oldham RK, Bunn PA et al. *Small cell lung cancer*. Orlando: Grune & Stratton (1981) 285-300

134. Livingstone RB: Small cell carcinoma of the lung. *Blood* 56 (1980) 575-584
135. Livingstone RB: Treatment of advanced non-small cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *Sem Oncol* 15 (1988) 37-41
136. Livingstone RB, McCracken JD, Trauth CJ, Chen T: Isolated pleural effusion in small cell lung carcinoma: favourable prognosis. *Chest* 81 (1982) 208-11
137. Lowenbraun S, Bartolucci A, Smalley RV et al: The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. *Cancer* 44 (1979) 406-413
138. Lucchi M, Mussi A, Fontanini G, Faviana P, Ribechini A, Angeletti CA: Small cell lung carcinoma (SCLC) . the angiogenic phenomenon. *Eur J Cardiothorac Surg* 21 (2002) 1105-10
139. Ludbrook JJ, Truong PT, MacNeil MV, Lesperance M, Webber A, Joe H, Martins H, Lim J: Do age and comorbidity impact treatment allocation and outcomes in limited stage small-cell lung cancer? A community-based population analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*55 (2003) 1166-8
140. Macha HN: Bronchialkarzinom. *Epidemiologie, Diagnostik und Therapie. Internist Suppl* 44 (2003) 28-34
141. Maddox AM, Valdivieso M, Lukeman J, Smith TL, Barkley HE, Samuels ML, Bodey GP: Superior vena cava obstruction in small cell bronchogenic carcinoma. *Clinical parameters and survival.* 52 (1983) 2165-72
142. Maestu I, Pastor M, Gomez-Codina J, Aparicio J, Oltra A, Herranz C, Montalar J, Munarriz B, Reynes G: Pretreatment prognostic factors for survival in small-cell lung cancer: a new prognostic index and validation of tree known prognostic indices on 341 patients. *Ann Oncol* 8 (1997) 547-53
143. Manegold C, Bülzebruck H, Drings P, Vogt-Moykopf: Prognostische Faktoren beim Kleinzelligen Bronchialkarzinom. *Onkologie* 12 (1998) 240-245
144. Mannino DM, Ford E, Giovino GA, Thun M: Lung cancer deaths in the United States from 1979 to 1992: an analysis using multiple-cause mortality data. *Int J Epidemiol* 27 (1998) 159-166
145. Marino P, Pampallona S, Preatoni A, Cantoni A, Invernizzi F: Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small-cell lung cancer: Results of a meta-analysis of the literature. *Chest* 106 (1994) 861-865
146. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, et al.: staging Non-Small Cell Lung Cancer with Whole-Body PET. *Radiology* 212 (1999) 803-809
147. Maurer LH , Pajak TJ: Prognostic factors in small cell carcinoma of the lung. A cancer and leukaemia group B study. *Cancer Treat Rep* 65 (1981) 767-74
148. McCloud TC, Bourguin PM, Greenberg RW, Kosiuk JK, Templeton PA, Shepard LAO, Moore EH, Wain JC, Mathisen DJ, Grillo HC: Bronchogenic carcinoma: Analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 182 (1992) 319-323
149. Mehlhorn J: Berufsbedingte Lungenerkrankungen im Uranerzbau der ehemaligen SDAG Wismut. *Atemw.-Lungenkrkh.* 18 (1992) 414-419

150. Melamed MR, Flehinger BY, Zaman MB: Screening for early lung cancer: Results of the Memorial Sloan-Kettering Study in New York. *Chest* 86 (1984) 44-53
151. Melamed MR, Zaman MB, Flehinger BJ, Martini N: Radiologically occult in situ and incipient invasive epidermoid lung cancer: detection by sputum cytology in a survey of asymptomatic cigarette smokers. *Am J Surg Pathol* 1(1977) 5
152. Michael M, Babic B, Khokha R, Tsao M, Ho J, Pintilie m, Leco K, Chamberlain D, Shepherd FA: Expression and prognostic significance of metalloproteinases and their tissue inhibitors in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17 (1999) 1802-8
153. Milman N, Pedersen LM: The serum ferritin concentration is a significant prognostic indicator of survival in primary lung cancer. *Oncol Rep* 9 (2002) 193-8
154. Mirvis SE, Whitley NO, Aisner J, Moody M, Whitacre M, Whitley JE: Abdominal CT in the staging of small cell carcinoma of the lung: incidence of metastases and effect of prognosis. *AJR* 148 (1987) 845-7
155. Morstyn G, Ihde DC, Lichter SA et al: Small cell lung cancer 1973-1983: early progress and recent obstacles. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 10 (1984) 515-539
156. Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111/6 (1997) 1710-1717
157. Müller-Höcker J: Pathomorphologie und Molekulargenetik des Lungenkarzinoms. In: Schalhorn A (Hrsg.) *Tumorzentrum München Manual: Tumoren der Lunge und des Mediastinums*, 5. Aufl, Zuckschwerdt Verlag, München (2000) 30-41
158. Nackaerts K, Axelson O, Branibilla: Epidemiology of lung cancer: a general update. *Eur Resp Rev* 84 (2002) 112-121
159. Negri E, La Vecchia C, Franceschi S, Levi F: Patterns of mortality from major cancers in Europe. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 3 (1994) 531-536
160. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z: Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 13 (1999) 9-22
161. Niederle N, Schütte J: Chemotherapeutic results in small cell lung cancer. *Recent Results Cancer Res* 97 (1985) 127-145
162. Niho S, Nishiwaki Y, Goto K, Ohmatsu H, Matsumoto T, Hojo F, Ohe Y, Kakinuma R, Kodama T: Significance of serum pro-gastrin releasing peptide as a predictor of relapse of small cell lung cancer: comparative evaluation with neuron-specific enolase and carcinoembryonic antigen. *Lung Cancer* 27 (2000) 159-67
163. Nowak D, Ruta U, Piasecka G: Nicotine increases human polymorphonuclear leukocytes chemotactic response-a possible additional mechanism of lung injury in cigarette smokers. *Exp Pathol* 39 (1990) 37-43
164. O'Connell J, Kris M, Gralla R et al: Frequency and prognostic importance of pre-treatment clinical characteristics in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with combined chemotherapy. *J Clin Oncol* 4 (1986) 1604

-
165. Ohnoshi T, Hiraki S, Nakata Y, Ozawa S, Tamura T, Seto T, Miyai M, Kawahara S, Numata T, Kimura I: Pretreatment serum albumin concentration and lactic dehydrogenase activity as prognostic factors in patient with small cell lung cancer. *Acta Med Okayama* 36 (1982) 487-90
 166. Oshita F, Kameda Y, Ikehara M, Tanaka G, Yamada K, Nomura I, Noda K, Shotsu A, Fujita A, Arai H, Ito H, Nakayama H, Mitsuda A: Increased expression of integrin beta1 is a poor prognostic factor in small-cell lung cancer. *Anticancer Res* 22 (2002) 1065-70
 167. Osterlind K, Hansen HH, Hansen M, Dombernowsky P, Andersen PK: Long-term disease-free survival in small-cell carcinoma of the lung: a Study of clinical determinants. *J Clin Oncol* 4 (1986) 1307-1311
 168. Oulette D, Desbiens G, Emond C, Beauchamp G: Lung cancer in women compared with men: Stage, treatment, and survival. *Ann Thorac Surg* 66 (1998) 1140-1143
 169. Padovani B, Mouroux J, Seksik L, Chanalet S, Sedat J, Rotomondo C, Richelme H, Serres J: Chest wall invasion by bronchogenic carcinoma: evaluation with MR-imaging. *Radiology* 187 (1993) 33-38
 170. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, Thiaux J, Libert P, Sergysels R, Bureau G, Dabouis G, Van Cutsem O, Mommen P, Ninane V, Klastersky J: Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer* 94 (2002) 576-8
 171. Parkin M, Pisani P, Ferlay J: Global cancer statistics. *Cancer J Clin* 49 (1999) 33-64
 172. Porte HL, Ernst OJ, Delebecq T, Metois D, Lemaitre LG, Wurtz AJ: Is computed tomography guided biopsy still necessary for the diagnosis of adrenal masses in patients with respectable non-small cell lung cancer? *Eur J Cardio Thorac Surg* 15 (1999) 597-601
 173. Praml G, Nowak D: Informationen zu einer neuen Berufskrankheit: „Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe“. *Pneumol* 52 (1998) 684-686
 174. Pugatch RD: Radiologic evaluation in chest malignancies. A review of imaging modalities. *Chest* 107 (1995) 294-297
 175. Quiao YL, Tockmann LS, Li L: A case cohort in a screening cohort of Yuman tin miners in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6 (1997) 893-900
 176. Quoix E, Purohit A, Faller-Beau M, Moreau L, Oster JP, Pauli G: Comparative prognostic value of lactate dehydrogenase and neuron-specific enolase in small-cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer* 30 (2000) 127-134
 177. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K: Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20561 cases. *Ann Oncol* 13 (2002) 1087-93
 178. Radzikowska E, Roszkowski K, Glaz P: Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung Cancer* 33 (2001) 203-11

179. Rahmann I, MacNee W: Role of oxidants/antioxidants in smoking-induced lung diseases. *Free Radic Biol Med* 21 (1996) 669-681
180. Ratt G, Piacenza G, Frola C, Musante F, Serrano R, Giua R, Salio M, Jacovoni P, Rovida S: Chest wall involvement by lung cancer: computed tomography detection and results of operation. *Ann Thorac Surg* 51 (1991) 182-188
181. Rawson NS, Peto J: An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 61 (1990) 597-604
182. Rawson NS, Peto J: An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research. *Br J Cancer* 62 (1990) 550
183. Reif AE, Heeren T: Consensus on synergism between cigarette smoke and other environmental carcinogens in the causation of lung cancer. *Adv Cancer Res* 76 (1999) 161-186
184. Roberts JR, Blum MG, Arildsen R, Drinkwater DC, Christian KR, Powers TA, Merrill W: Prospective comparison of thoracoscopic and pathologic staging in patients with early stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 68 (1999) 1154-1158
185. Rosenfeld MR, Malats N, Schramm L, Graus F, Cardenal F, Vinolas N, Rosell R, Tora M, Real FX, Posner JB, Dalmau J: Serum anti-p53 antibodies and prognosis of patients with small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 89 (1997) 381-5
186. Rösler JA, Weitowitz HJ: Asbesteinwirkung am Arbeitsplatz und Sterblichkeit an bösartigen Tumoren in der Bundesrepublik Deutschland. Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften. Forschungsbericht Asbest IV, 1993
187. Roth JA: Molecular events in lung cancer. *Lung cancer* 12 (1995) 3-15
188. Rüdiger HW, Nowack D: Bronchialkarzinom. Rolle von Anlage und Umwelt. *Internist* 35 (1994) 700-709
189. Ruotsalainen T, Joensuu H, Mattson K, Salven P: High pre-treatment serum concentration of basic fibroblast growth factor is a predictor of poor prognosis in small cell lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11 (2002) 1492-5
190. Sagman U, Feld R, Evans WK, Warr D, Shepherd FA, Payne D, Pringle J, Yeoh J, DeBoer g, Malkin A: The prognostic significance of pre-treatment serum lactate dehydrogenase in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 9 (1991) 954-61
191. Sagman U, Maki E, Evans WK, Warr D, Shepherd FA, Sculier JP, Haddad R, Payne D, Pringle JF, Yeoh JL, et al: Small-cell carcinoma of the lung: derivation of a prognostic staging system. *J Clin Oncol* 9 (1991) 1639-1649
192. Salven P, Ruotsalainen T, Mattson K, Joensuu H: High pre-treatment serum level of vascular endothelial growth factor (VEGF) is associated with poor outcome in small-cell lung cancer. *Int J Cancer* 79 (1998) 144-6
193. Salzer GM, Präuer H, Müller L, Huber H, Frommhold H: Langzeitergebnisse nach multimodaler Therapie des Kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit Einschluß der Chirurgie. *Langenbecks Arch Chir* (1991) 544-548

194. Sause W, Scott C, Byhardt R: Recursive partitioning analysis of 1,592 patients on four RTOG studies in non small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 12 (1993) 336
195. Schalhorn A: Moderne Chemotherapie beim Bronchialkarzinom. *Internist* 43 (2002) 416-430
196. Schild SE, Greyer SM et al: The outcome of combined modality therapy stage III non-small-cell lung-cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 21 (2003) 3201-3206
197. Schiller JH, Kim KM, Hutson P et al: Phase II study of topotecan in patients with extensive-stage small-cell carcinoma of the lung: an eastern cooperative oncology group trial. *J Clin Oncol* 14 (1996) 2345-2352
198. Schottenfeld D: Etiology and epidemiology of Lung Cancer. In: Pass HI, Mitchell IJB, Johnson DH, Turrisi AT (Hrsg.): *Lung Cancer*, Lippincott-Raven, Philadelphia-NY (1996) 368-374
199. Schottenfeld D: In: Pass HI, Mitchell IJB, Johnson DH, Turrisi AT (Hrsg.): *Lung Cancer*. Lippincott-Raven, Philadelphia-NY (1996) 305
200. Schütte W, Blankenburg T: Diagnostische und therapeutische Konzepte bei Patienten mit Bronchialkarzinom, 1. Aufl., UNI-MED, Bremen (2004) 23-29, 34-48, 68, 86
201. Schwartz LH, Ginsberg MS, Burt ME, Brown KT, Getrajdman GI, Panicek DM: MRI as alternative to CT guided biopsy of adrenal masses in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 65 (1998) 193-197
202. Sculier JP, Feld R, Evans WK, DeBoer G, Shepherd FA, Payne DG, Pringle JF, Yeoh JL, Quirt IC, Curtis JE: Neurologic disorders in patients with small cell lung cancer. *Cancer* 60 (1987) 2275-83
203. Sehested M, Hirsch FR, Osterlind K, Olsen JE: Morphologic variations of small cell lung cancer. A histopathologic study of pre-treatment and posttreatment specimens in 104 patients. *Cancer* 64 (1986) 804f
204. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Feld R, Evans WK, Johansen E: Surgical treatment for limited small cell lung cancer. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 101 (1991) 385-393
205. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Haddad R, Feld R et al for the University of Toronto Lung Oncology Group: Importance of clinical staging in limited small-cell lung cancer. A valuable system to separate prognostic subgroups. *J Clin Oncol* 8 (1993) 1592-1597
206. Shibayama T, Ueoka H, Nishii K, Kiura K, Tabata M, Miyatake K, Kitajima T, Harada M: Complementary roles of pro-gastrin-releasing peptide and neuron specific enolase in diagnosis and prognosis of small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 32 (2001) 61-9
207. Shimizu N, Ando A, Teramoto S, Moritani Y, Nishii K: Outcome of patients with lung cancer detected via mass screening as compared to those presenting with symptoms. *J Surg Oncol* 50 (1992) 7
208. Shopland DR, Eyre HJ, Pechacek TF: Smoking-attributable cancer mortality in 1991: Is lung cancer now the leading cause of death among smokers in the United States? *J Natl Cancer Inst* 83 (1991) 1142-8

209. Skarin AT, Herbst RS, Leong TL, Bailey A, Sugarbaker D: Lung cancer in patients under age 40. *Lung cancer* 32 (2001) 255-64
210. Smith EF, Fokkema E, Biesma B et al: A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small cell lung cancer. *Br J Cancer* 77 (1998) 347-351
211. Smyth JF, Smith IE, Sessa C et al: Activity of docetaxel (Taxotere) in small cell lung cancer. The Early Clinical Trials Group of the EORTC. *Eur J Cancer* 30 (1994) 1058-1060
212. Sone S, Takashima S, Li F: Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 351 (1998) 1242-1245
213. Spiegelman D, Maurer LH, Ware JH, Perry MC, Chahinian AP, Comis R, Eaton W, Zimmer B, Green M: Prognostic factors in small-cell carcinoma of the lung: an analysis of 1521 patients. *J Clin Oncol.* 7(1989) 344-54
214. Spiro S, Porter JC: Lung cancer – Where are we today. *Am J Respir Crit Care Med* 166 (2002) 1166-1196
215. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik 1968 bis 1995, Wiesbaden, 1997
216. Stieber P, Hasholzer U, Lamerz R: Immunologische Diagnostik und Tumormarker. In: *MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums* Tumorzentrum München (2003) 1-6
217. Stockel MPM, Bakker PFA, Heine R, Schlösser NJJ, Lammers JWJ, Van Rijk PP: Staging of lymph nodes with FDG dual headed PET in patients with non-small cell lung cancer. *Nucl Med Comm* 20 (1999) 1001-1007
218. Strahel RA, Ginsberg R, Havemann K et al: Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer* 5 (1989) 119-126
219. Swensen SJ, Jett J, Sloan J: Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 165 (2002) 508-513
220. Tamura M, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Shibayama T, Miyatake k, Gemba K, Hiraki S, Harada M: Prognostic factors of small-cell lung cancer in Okayama Lung Cancer Study Group Trials. *Acta Med Okayama* 52 (1998) 105-11
221. Tas F, Aydiner A, Topuz E, Camlica H, Saip P, Erlap Y: Factors Influencing the Distribution of Metastases and Survival in Extensive Disease Small Cell Lung Cancer. *Acta Oncol Vol* 38 (1999) 1011-1015
222. Tockmann LS, Mushine JL, Piantadosi S: Prospective detection of preclinical lung cancer: results from two studies of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 overexpressions. *Clin Cancer Res* 3 (1997) 2237-2246
223. Tomashewski FJ, Connors AF, Rosenthal ES, Hisiue IL: Peripheral vs. Central squamous cell carcinoma of the lung: a comparison of clinical features, histopathology and survival. *Arch Pathol Lab Med* 114 (1990) 226
224. Travis WD, Travis LB, Devesa SS: Lung cancer. *Cancer* 75 (1995) 191-202
225. Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, Wagner H, Aisner S, Johnson DH: Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *New Engl J Med* 340 (1999) 265-271

226. Urban T, Chastang C, Vaylet F et al: Prognostic significance of supraclavicular lymph nodes in small cell lung cancer. A study from four consecutive clinical trials including 1370 patients. *Chest* 114 (1998) 1538-41
227. Urban T, Lebeau B, Chastang C, Leclerc P, Botto MJ, Sauvaget J: Superior vena cava syndrome in small-cell lung cancer. *Chest* 103 (1993) 384-7
228. US Environmental Protection Agency (USEPA)(1992) Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. EPA/600/6-006 F
229. Van der Lee I, Postmus P, Smit E et al: The activity of gemcitabine in patients with resistant small cell lung cancer (SCLC); a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18 (1999) 1835
230. Van Hazel G, Scott M, Eagan RT: The effect of CNS metastases on the survival of patients with small cell cancer of the lung. *Cancer* 51 (1983) 933-7
231. Van Oosterhout AGM, van de Pol M, Ten Velde GPM, Twjinstra A: Neurologic disorders in 203 consecutive patients with small cell lung cancer-Results of a longitudinal study. *Cancer* 77 (1996) 1434-1441
232. Warde P, Payne D: Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 10 (1992) 890-895
233. Webb WR, Golden JA: Imaging strategies in the staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 12 (1991) 133-150
234. Weiss W: Cigarette smoking and lung cancer trends. *Chest* 111 (1997) 114-116
235. Wiethège Th, Voss B, Müllerk. M: Onkogene und Tumorsuppressorgene bei der Pathogenese von Lungentumoren. *Pathologie* 15 (1994) 321-330
236. Wolf M, Havemann K: Kleinzellige Bronchiakarzinome. In: Seeber S, Schütte J (Hrsg) *Therapiekonzepte Onkologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York (1995) 420-445
237. Wolf M, Holle R, Hans K, Drings P, Havemann K: Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer: the role of sex as a predictor for survival. *Br J Cancer*. 63 (1991) 986-92
238. Wunderbaldinger P, Bankier AA, Strasser G, Hoffmann U, Schäfer-Prokop S, Herold CJ: Staging des Bronchiakarzinoms. *Radiologe* 7 (1999) 525-537
239. Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, Machida S, Hirose T, Mori K, Tominaga K: Detection of Brain Metastases in Potentially Operable Non-small Cell Lung Cancer: A Comparison of CT and MRI. *Chest* 115 (1999) 714-719
240. Zelen M: Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 4 (1973) 31-42
241. Zych J, Polowiec Z, Wiatr E, Broniek A, Rowinska-Zakrewska: The prognostic significance of bone marrow metastases in small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 10 (1993) 239-245

8. Anlagen

8.1 Übersichten

8.1.1 TNM -Klassifikation des Bronchialkarzinoms nach Mountain (165)

T – Primärtumor

- Tx = Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
- To = 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 einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (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 infiltriert viszerale Pleura
Assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
- T3 = Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich Tumoren des Sulcus superior), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard, oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen, oder Tumor mit Atelektase oder Entzündung der ganzen Lunge
- T4 = Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der nachfolgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina, oder Tumor mit malignen Pleuraerguß

N – regionäre Lymphknoten

- Nx = regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- No = keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 = Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hiluslymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)
- N2 = Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten
- N3 = Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsilateralen oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten

M – Fernmetastasen

- Mx = das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0 = keine Fernmetastasen
- M1 = Fernmetastasen

8.1.2 Stadieneinteilung nach Mountain (1997)

Stadium 0	Carcinoma in situ
Stadium IA	T1N0M0
Stadium IB	T2N0M0
Stadium IIA	T1N1M0
Stadium IIB	T2N1M0 T3N0M0
Stadium IIIA	T3N1M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N2M0
Stadium IIIB	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0 T1N3M0 T2N3M0 T3N3M0 T4N3M0
Stadium IV	jedes T jedes N M1

8.1.3 Charakterisierung des klinischen Leistungszustandes nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Stadium	Symptomatik des Patienten
ECOG 0	beschwerdefrei, wie zuvor
ECOG 1	mäßige Krankheitszeichen, normale Arbeit nicht möglich
ECOG 2	gelegentlich fremde Hilfe nötig, Selbstversorgung noch möglich
ECOG 3	steht noch auf, mehr als 50% des Tages im Bett
ECOG 4	bettlägerig, Vollversorgung notwendig

9. Thesen

1. Das Bronchialkarzinom stellt in Deutschland die häufigste Krebstodesursache bei den Männern dar und nimmt Platz 3 bei den Frauen ein, Heilungsraten werden mit weniger als 10 % über alle Tumorstadien hinweg angegeben.
2. Folgt man den aktuellen Angaben bevölkerungsbezogener Krebsregister, erkranken jährlich 40000 Menschen in Deutschland an einem Bronchialkarzinom, die steigende Inzidenz ergibt sich nicht zuletzt durch die zunehmenden Rauchgewohnheiten von Jugendlichen und Frauen.
3. Damit lässt sich feststellen, dass das Bronchialkarzinom mit seiner großen Häufigkeit und schlechten Prognose für jeden einzelnen Patienten auch in Zukunft eine Herausforderung darstellen wird.
4. Die Änderung des Histologieverhältnisses in den letzten Jahren, zugunsten des Kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit seinem aggressiven biologischen Profil, zeigt deutlich die Bedeutung entsprechender Therapiekonzepte für diese Tumorentität auf.
5. Hierzu spielt das Wissen um prognostische Faktoren als klinische Messinstrumente, welche verbunden sind mit der Überlebenszeit, eine wichtige Rolle.
6. Das Ziel dieser Arbeit war daher die Auswertung epidemiologisch erfasster Daten von Patienten mit einem Kleinzelligen Bronchialkarzinom unter dem Aspekt der Eruierung von Faktoren, welche einen Einfluss auf das Überleben haben.
7. Die Analysen erfolgten an 372 Patienten mit nachgewiesenen Kleinzelligem Bronchialkarzinom, welche im Rahmen einer epidemiologischen Feldstudie zwischen 1995 und 2000 im ehemaligen Bezirk Halle registriert wurden.
8. Anhand der vorliegenden Daten wurde das Alter, das Geschlecht, der Allgemeinzustand, das Tumorstadium, die Primärtherapie und die Metastasenlokalisation bei Tumorstadium IV dieser 372 Patienten analysiert.

-
9. Hiernach erfolgte eine entsprechend der Auswertung und Patientenzahl sinnvolle Gruppierung der Patienten, die Primärtherapie beinhaltet die Applikation einer Chemotherapie, hinsichtlich des Alters wurden 2 Altersgruppen (> 60 Jahre, < 60 Jahre) betrachtet, basierend auf der cTMN Klassifikation wurden die Tumorstadien Ia-IIb, IIIa-IIIb und IV gegeneinander verglichen.
 10. Für jeden einzelnen der im Vorangestellten genannten Faktoren wurde der Einfluss auf die Überlebenszeit in univariaten Analysen geprüft, die Darstellung der Kaplan-Meier-Analysen erfolgte sowohl deskriptiv als auch in Überlebenskurven .
 11. Zur statistischen Signifikanzprüfung wurden 3 Testformen herangezogen, der Log-Rank-Test, der Breslow-Test sowie der Tarone-Ware-Test.
 12. Die Ergebnisse zeigen in den univariaten Analysen einen signifikanten Einfluss von Alter, Geschlecht, Chemotherapie, Allgemeinzustand, Tumorstadium und Metastasenlokalisierung auf die Überlebenszeit von Patienten mit SCLC. Das klinische, aus der TNM-Klassifikation hervorgehende Tumorstadium leistet damit prognostische Aussagen beim SCLC. Patienten die jünger als 60 Jahre sind, als auch Frauen haben Überlebensvorteil. Die Chemotherapie als Primärtherapie sowie ein Allgemeinzustand ECOG 0-2 versprechen ein günstigeres Überleben. Im Tumorstadium IV ergeben sich für die intrapulmonale Metastasenlokalisierung gefolgt von der Nebennierenmetastasierung die besten Überlebenszeiten.
 17. Zur Beurteilung der prognostischen Aussagekraft der genannten Faktoren in der Gesamtheit, erfolgte die multivariate Analyse mittels Regressionsrechnung. Aufgrund des epidemiologischen Studienansatzes ergaben sich für die Variablen Metastasenlokalisierung, Tumorstadium und ECOG eine unvollständige Datenlage zur Auswertung, diese fanden in der Cox-Regression Beachtung.
 18. Entsprechend des errechneten Signifikanzniveaus stellte sich das klinische Tumorstadium und die Chemotherapie als primäre Therapieform unter Beachtung der Kovariablen Geschlecht, klinischer Leistungszustand und Metastasenlokalisierung als unabhängige prognostische Faktoren heraus.

19. Weder für den Faktor Geschlecht, ECOG noch für die Metastasenlokalisation konnte in der multivariaten Analyse ein signifikanter prognostischer Einfluss nachgewiesen werden.
20. Damit liegt die Schlussfolgerung nahe, Patienten mit einem SCLC unabhängig vom klinischen Leistungszustand einer primären Chemotherapie unter dem Aspekt der Lebenszeitverlängerung zuzuführen.
21. Die Festlegung des cTNM-Stadiums sollte anhand definierter klinischer, bildgebender und histologischer Diagnostik erfolgen, da den untersuchten Tumorstadien I-IIb/ IIIa/b und IV ein unabhängiger prognostischer Einfluss auf die Überlebenszeit nachgewiesen werden konnte, und sich hieraus u.a. für die Festlegung aggressiver Therapiepläne im klinischen Alltag aber auch für die Konzeption neuer Studien Konsequenzen ergeben.
20. Wertet man das Ergebnis der multivariaten Analyse bezüglich der Metastasenlokalisation unter Beachtung der fehlenden Datenlage von ca. 30%, so scheint die Sicherung der M1-Situation als ausreichend. Einer weiteren Diagnostik zur genauen Metastasenlokalisation konnte in dieser Arbeit kein Einfluss auf die Überlebenszeit nachgewiesen werden. Die Durchführung weiterer Studien zu diesem Thema mit vollständiger Datenlage erscheinen sinnvoll.

10.1 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Katrin Schössow
Geburtsdatum: 23.02.1975
Geburtsort: Weimar
Familienstand: ledig
Kinder: Tochter
Eltern: Hans-Jörg Schössow, Maschinenbauingenieur
Silvia Schössow, Grundschullehrerin
Geschwister: keine

Ausbildung:

09/81 - 07/90 Karl-Marx-Oberschule Kranichfeld
09/90 - 07/93 Geschwister-Scholl-Gymnasium Bad Berka
25.06.1993 Abitur
10/93 - 11/99 Studium der Humanmedizin,
Friedrich-Schiller-Universität Jena

Berufliche Tätigkeit:

12/99 - 07/01 Teilapprobation, Ärztin im Praktikum, Helios Klinikum Erfurt,
Klinik für Psychiatrie, Klinik für Innere Medizin
07/01 Vollapprobation
07/01 - 03/07 Facharztausbildung Innere Medizin, Helios Klinikum Erfurt
03/07 Facharzt Innere Medizin / gesamte Innere Medizin
seit 03/07 Weiterbildung / Subspezialisierung Nephrologie,
Helios Klinikum Erfurt
seit 04/08 Mutterschutz und anschließende Elternzeit bis 9/09
09/09 Fortführung der Subspezialisierung Nephrologie
im Helios Klinikum Erfurt

Erfurt, den 26.08.2009

10.2 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen erstellt habe.

Erfurt, den 26.08.2009

10.3 Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, keine früheren Promotionsversuche unternommen zu haben.

Erfurt, den 26.08.2009

10.4 Danksagung

Allen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben, möchte ich meinen Dank aussprechen, insbesondere Herrn ChA PD Dr. med. habil. W. Schütte für die Überlassung des Themas und die umfassende Beratung bei der Planung und Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. H. Neef, Leiter der HALLUCA-Studie sowie Herrn Prof. Dr. J. Haerting, stellvertretender Studienleiter, für die Ermöglichung der Promotion und die fachliche Beratung im Rahmen der HALLUCA-Studie.

Herrn OA Dr. Th. Blankenburg, Studienarzt der HALLUCA-Studie, möchte ich für die Unterstützung, nicht zuletzt bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse danken.

Darüber hinaus gilt mein Dank meiner Familie.