

Aus der Klinik für Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin
Universitätsklinikum, Homburg / Saar
Direktor Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

Überlebensanalyse eines Patientenkollektivs mit
Lungenkarzinom,
Erstdiagnose 1995 bis 2007

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

2012

vorgelegt von
Sarah Kristina Eich
Geboren am 25.06.1986 in Saarbrücken

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	6
1 Zusammenfassung.....	7
1.1 Einleitung und Fragestellung.....	7
1.2 Material und Methoden	7
1.3 Ergebnisse	8
1.4 Fazit	9
1 Summary.....	10
1.1 Introduction	10
1.2 Material and methods.....	10
1.3 Results	11
1.4 Conclusion	12
2 Einleitung und Fragestellung.....	13
2.1 Allgemeines zum Lungenkarzinom	13
2.1.1 Ätiologie.....	14
2.1.2 Diagnostik.....	15
2.1.3 Histologische Subtypen	16
2.1.4 Staging	19
2.2 Die Therapie des Bronchialkarzinoms und ihre Entwicklung.....	20
2.2.1 Chirurgische Therapie	21
2.2.2 Strahlentherapie	22
2.2.3 Chemotherapie	23
2.3 Das saarländische Tumorzentrum	25
2.4 Fragestellung	27
3 Material und Methoden	29
3.1 Material	29
3.1.1 Vollständigkeit der Daten.....	30
3.1.2 Rauchen	30
3.1.3 Histologie.....	31
3.1.4 Grading.....	33
3.1.5 Staging	33

3.2	Methoden	36
3.2.1	Statistische Häufigkeitsanalysen	36
3.2.2	Überlebenszeitanalyse	36
4	Ergebnisse	39
4.1	Zahl der Neuerkrankungen	39
4.2	Das Geschlechterverhältnis	39
4.3	Alter bei Diagnosestellung	40
4.3.1	Alter und Geschlecht	40
4.3.2	Alter und Diagnosejahr	41
4.4	Histologie	42
4.4.1	Histologie und Geschlecht	42
4.4.2	Histologie und Alter	43
4.4.3	Histologie und Diagnosejahr	43
4.5	Grading	45
4.5.1	Grading und Geschlecht	46
4.5.2	Grading und Alter	46
4.5.3	Grading und Histologie	46
4.5.4	Grading und Diagnosejahr	46
4.6	Rauchen	47
4.6.1	Rauchen und Geschlecht	47
4.6.2	Rauchen und Alter	48
4.6.3	Rauchen und Histologie	49
4.6.4	Rauchen und Grading	51
4.6.5	Rauchen und Diagnosejahr	52
4.7	Stadium	52
4.7.1	Stadium und Geschlecht	53
4.7.2	Stadium und Alter	53
4.7.3	Stadium und Histologie	53
4.7.4	Stadium und Rauchen	54
4.7.5	Stadium und Grading	56
4.7.6	Stadium und Diagnosejahr	57
4.8	Überleben	58
4.8.1	Geschlecht	58
4.8.2	Alter	59

4.8.3	Histologie.....	61
4.8.4	Grading.....	62
4.8.5	Rauchen	63
4.8.6	Stadium	65
4.8.7	Diagnosejahr	66
5	Diskussion.....	72
5.1	Zahl der Neuerkrankungen	72
5.2	Das Geschlechterverhältnis	72
5.3	Alter bei Diagnosestellung	73
5.4	Histologie	74
5.5	Stadien.....	76
5.6	Überleben.....	79
5.6.1	Geschlecht.....	79
5.6.2	Alter	81
5.6.3	Histologie.....	82
5.6.4	Grading.....	83
5.6.5	Rauchen	83
5.6.6	Stadium	84
5.6.7	Diagnosejahr	86
5.7	Stärken und Schwächen	89
5.8	Fazit	90
6	Literaturverzeichnis.....	91
7	Danksagung.....	103
8	Lebenslauf	104

Abkürzungsverzeichnis

5 – JÜR	Fünf-Jahres-Überlebensrate
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AC	Adenokarzinom
BAL	Bronchio-alveoläre Lavage
EGF	Endothelial growth factor
EGFR	Endothelial growth factor receptor
ESD	Extensive-stage-disease
ESR	Nach Europastandard altersbereinigte Rate
Et al.	Et alii (und andere)
HIV	Human immunodeficiency virus
IASCL	International association for the study of lung cancer
ICD	International classification of diseases
LCC	Large cell carcinoma
LDCT	Low-dose-computer-tomography
LSD	Limited-stage-disease
M	Männlich
NSCLC	Non small cell lung cancer
PEC	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PY	Pack years
SCLC	Small cell lung cancer
TTNA	Transthoracic needle aspiration
USA	United States of America
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
Vs.	Versus
W	Weiblich
WHO	World Health Organization

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Bedeutung der T-Stadien.....	34
Tabelle 2 Bedeutung der N-Stadien	34
Tabelle 3 Bedeutung der M-Stadien.....	35
Tabelle 4 Zuordnung der TNM-Stadien zu den Stadien I-IV.....	35
Tabelle 5 Häufigkeitsverteilung der Grade	45
Tabelle 6 Häufigkeitsverteilung Raucher.....	47
Tabelle 7 Zusammenhang von Raucherstatus und Histologie	50
Tabelle 8 Überleben nach 10-Jahres-Altersgruppen.....	59
Tabelle 9 Überleben nach Grading	63
Tabelle 10 Überleben nach Stadium	65
Tabelle 11 Überleben nach Diagnosejahr und Geschlecht	67
Tabelle 12 Vergleich Überleben nach Stadium Homburg vs. Mayo Clinic.....	85

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Geschlechterverhältnis im Beobachtungszeitraum.....	40
Abbildung 2: Medianes Patientenalter im Beobachtungszeitraum	41
Abbildung 3: Medianes Patientenalter nach Geschlecht	42
Abbildung 4 Änderung der Häufigkeitsverteilung von AC und PEC	44
Abbildung 5 Änderung der Häufigkeitsverteilung aller Histologien	45
Abbildung 6 Zusammenhang zwischen Raucherstatus und Alter	48
Abbildung 7 Zusammenhang von Raucherstatus und Histologie	49
Abbildung 8 Zusammenhang Adenokarzinome und Rauchen	51
Abbildung 9 Häufigkeitsverteilung Raucherstatus im Beobachtungszeitraum.....	52
Abbildung 10 Zusammenhang Raucherstatus und Stadienverteilung	54
Abbildung 11 Zusammenhang Histologie und Stadienverteilung	55
Abbildung 12 Zusammenhang: Raucherstatus und Histologie (Stadium IV).....	56
Abbildung 13 Verteilung der Stadienhäufigkeiten im Beobachtungszeitraum	57
Abbildung 14 Überleben nach Geschlecht	58
Abbildung 15 Überleben nach 10-Jahres-Altersgruppen.....	60
Abbildung 16 Überleben nach Histologie	61
Abbildung 17 Überleben nach Grading	63
Abbildung 18 Überleben nach Raucherstatus	64
Abbildung 19 Überleben nach Stadium	65
Abbildung 20 Überleben nach Diagnosejahr	66
Abbildung 21 Überleben nach Diagnosejahr Adenokarzinom	68
Abbildung 22 Überleben nach Diagnosejahr SCLC	69
Abbildung 23 Überleben nach Diagnosejahr Stadium III	70
Abbildung 24 Überleben nach Diagnosejahr Stadium IV.....	71

1 Zusammenfassung

1.1 Einleitung und Fragestellung

Das Lungenkarzinom ist die häufigste Tumorerkrankung der Welt. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen liegt bei 1,6 Millionen⁸³ weltweit. Etwa 1,38⁸³ Millionen Menschen sterben jährlich an Lungenkrebs. Wichtigster Risikofaktor für die Entstehung von Lungenkarzinomen ist das Rauchen^{36-39, 44-45}. Die häufigsten histologischen Typen sind Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und kleinzellige Karzinome. Die Diagnose wird meist in fortgeschrittenem Stadium gestellt. Eine Screeningmethode zur Früherkennung von Bronchialkarzinomen ist aktuell nicht etabliert^{10, 17, 59, 171}. Die Therapie des Lungenkarzinoms besteht aus den vier Säulen Operation, Bestrahlung und Chemotherapie und palliative Versorgung. Alle Bereiche haben sich in diesem Zeitraum erheblich weiterentwickelt, jedoch gerade auf dem Gebiet der Chemotherapie gab es während des Studienzeitraumes viele Neuerungen^{95, 138-139}.

Gegenstand dieser Arbeit ist es, das Kollektiv aller Patienten, die im Zeitraum von 1995 bis 2007 am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg / Saar mit Lungenkarzinom vorstellig wurden, zu charakterisieren. Es wird analysiert, welche epidemiologischen Gemeinsamkeiten oder Unterschiede bezüglich der Faktoren Geschlecht, Alter, Histologie, Grading, Raucherstatus und Stadium bei Erstdiagnose sich im Vergleich mit nationalen und internationalen Daten zeigen. Die Fragen, welche Faktoren sich wie auf das Überleben auswirken und ob sich durch neue Therapieoptionen bereits messbare Fortschritte im Überleben zeigen, sollen insbesondere beantwortet werden.

1.2 Material und Methoden

Im Zeitraum von 1995-2007 hat die pneumologische Klinik in Zusammenarbeit mit dem saarländischen Tumorzentrum, dem saarländischen Krebsregister und deutschen Meldeämtern die Daten von 3416 Patienten mit Lungenkarzinom erfasst. Angaben zu Geschlecht, Alter, Histologie, Stadium bei Erstdiagnose, Sterbedatum bzw. letztem Verlauf sind in 95 % der Fälle vollständig. In mehr als 50 % der Fälle liegen außerdem Informationen zum Raucherstatus vor.

Sämtliche statistische Analysen werden mit Hilfe eines Statistik-Software-Programmes durchgeführt (SPSS Statistics® 17.0, IBM Inc., Armonk, NY, USA). Zur Überlebenszeitanalyse wird das Verfahren nach Kaplan-Meier angewandt.

1.3 Ergebnisse

In unserem Kollektiv zeigt sich ein Geschlechterverhältnis von 3:1. Der Anteil an weiblichen Patienten nimmt im Laufe des Beobachtungszeitraumes zu. Die Patienten sind median 65,2 Jahre alt. 94 % der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose aktive oder ehemalige Raucher. Die Erkrankung tritt bei aktiven Rauchern (Altersmedian 61,4 Jahre) in jüngerem Lebensalter als bei anderen Patienten (Altersmedian ehemaliger Raucher 67,1 Jahre, Nieraucher 68,0 Jahre) auf.

Der insgesamt am häufigsten auftretende histologische Typ ist das Plattenepithelkarzinom, wobei ab 2006 das Adenokarzinom in der Häufigkeitsstatistik vorne liegt. Bei Frauen und Nierauchern sind die Adenokarzinome besonders häufig. Umgekehrt betrachtet ist dennoch in 84 % der Adenokarzinomfälle Rauchen als Risikofaktor in der Anamnese zu finden.

Wenn die Diagnose gestellt wird, sind in 48,6 % der Fälle bereits Fernmetastasen vorhanden. Am häufigsten sind SCLC (69,6 % ESD) metastasiert, gefolgt von Adenokarzinomen (52,4 % Stadium IV). Plattenepithelkarzinome hingegen werden früher entdeckt (24,1 % Stadium I-II, 40,8 % Stadium III, 35,1 % Stadium IV). Auffallend ist auch, dass bei ehemaligen Rauchern (39,5 % Stadium IV) die Diagnose signifikant seltener im metastasierten Stadium gestellt wird als bei aktiven Rauchern (49,1 % Stadium IV) oder Nierauchern (51,6 % Stadium IV).

Das mediane Überleben beträgt 321 Tage. Frauen überleben signifikant länger als Männer. Für die Altersgruppe der 40-100-Jährigen gilt, dass das Überleben signifikant besser ist, je jünger die Patienten sind. <40-Jährige leben tendenziell kürzer, bei ihnen liegen besonders häufig gering differenzierte Karzinome als auch Fernmetastasen vor. Im Vergleich der großen histologischen Entitäten ist das mediane Überleben in Tagen bei Plattenepithelkarzinomen (360) länger als bei Adenokarzinomen (315); bei SCLC (290) ist es am geringsten. Beim Grading lassen sich zwischen G1-G3 und G4 Unterschiede im Überleben messen. Zwischen gut, gering und mäßig differenzierten Karzinomen waren keine signifikanten

Unterschiede messbar. Ehemalige Raucher überleben signifikant länger als aktive Raucher. Zwischen den verschiedenen Stadien der Erkrankung sind die deutlichsten Unterschiede im medianen und 5-JÜR zu beobachten. Im Lauf des Beobachtungszeitraumes hat eine signifikante, wenn auch geringe Verbesserung des Überlebens stattgefunden. Frauen, AC- und SCLC-Patienten, sowie Patienten in den fortgeschrittenen Stadien III und IV profitieren am stärksten von neuen Therapien.

1.4 Fazit

Die in dieser Studie erhobenen Daten decken sich größtenteils mit denen nationaler und internationaler Literatur. Auffallend ist, dass viele bei uns beobachtete Trends wie Veränderungen des Geschlechterverhältnisses und der Histologie in den USA, United Kingdom und Skandinavien bereits deutlich früher auftraten.

Während des Beobachtungszeitraumes ließen sich signifikante Verbesserungen des Überlebens messen, dennoch bleibt die Prognose des Lungenkarzinoms schlecht.

Die deutlichsten Unterschiede im Überleben zeigten sich zwischen den verschiedenen Stadien der Erkrankung. Die weitere Erforschung effektiver Screeningmaßnahmen und deren Einführung sind also erforderlich. Ärzte sollten Patienten mit pulmonalen Symptomen ein hohes Maß an Aufmerksamkeit entgegenbringen und die Differenzialdiagnose Lungenkarzinom frühzeitig in Erwägung ziehen und abklären.

Weiterhin zu betonen bleibt die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Rauchprävention. Ehemalige Raucher und Nieraucher haben ein niedrigeres Risiko zu erkranken. Sie sind bei Erstdiagnose deutlich älter als aktive Raucher, die Diagnose wird bei ihnen in früherem Stadium gestellt und das Überleben ab Diagnosestellung ist länger. Wer nicht anfängt zu rauchen oder damit aufhört profitiert also in mehrfacher Hinsicht.

1 Summary

Survival analysis of a patient group with lung cancer, diagnosed between 1995-2007.

1.1 Introduction

Carcinoma of the lung is the most common cancer worldwide. Every year 1,6⁸³ million patients are newly diagnosed. About 1.38 million⁸³ people die of lung cancer on a yearly basis. The most important risk factor for the development of lung cancer is cigarette smoking^{36-39, 44-45}. The most common histologic types are squamous cell carcinoma, adenocarcinoma and small cell carcinoma. Most often the diagnosis is made at an advanced stage. At the moment there is no generally recommended screening method for lung cancer available^{10, 17, 59, 171}. Lung cancer therapy consists of surgery, radiation and chemotherapy as well as best supportive care. Especially chemotherapy has made substantial progress during the study period^{95, 138-139}.

The purpose of this study is to analyse characteristics of the patients diagnosed with lung cancer at the University Clinic of the Saarland between 1995 and 2007. Epidemiological similarities and differences can be found regarding gender, age, smoking status, histology, grading, staging and survival, when comparing features of these patients with national and international data. Aim of the study was the influence of these factors on survival as well as to detect a possible effect of new therapies.

1.2 Material and methods

Between 1995-2007 3416 patients with carcinoma of the lung presented at the Homburg University. Data regarding age, gender, histologic type, grade, stage and survival are available for 95 % of cases. For more than 50 % of cases information on smoking status is available.

Statistic analysis is made with a statistics software program (SPSS Statistics® 17.0, IBM Inc., Armonk, NY, USA). For survival analysis the Kaplan-Meier method is applied.

1.3 Results

In this patient group, the male female ratio is 3:1. During the observation period the proportion of females is rising. The median age of all patients is 65.2 years. 94 % of patients are active or former smokers. In active smokers, the disease emerges at a younger age (61 y) than in former (67) or never smokers (68).

Considering all patients, squamous cell carcinoma is found most frequently, but in 2006 adenocarcinoma becomes the most common histological type. In women and never smokers, adenocarcinoma is especially common, however, a smoking history can still be found in 84 % of adenocarcinoma patients as a risk factor.

At the time of diagnosis 48.6 % of patients have distant metastasis. Small cell lung carcinomas are metastasised in 69 % of cases, adenocarcinomas in 52.4 % of cases. Squamous cell carcinomas however are detected earlier (24.1 % stage I-II, 40.8 % stage III, 35.1 % stage IV). It strikes that in former smokers diagnosis is made significantly less frequently in advanced stages. (39.5 % stage IV) than in active (49.1 % stage IV) or never smokers (51.6 % stage IV).

In this collective median survival is 321 days. Women survive significantly longer than men. Patients between 40 and 100 years of age survive longer, the younger they are. Patients younger than 40 years have a trend to shorter survival. They tend to have poorly differentiated carcinomas and distant metastases are detected particularly frequently. Comparing the most common histological entities survival is longest in squamous cell carcinoma, followed by adenocarcinoma. It is shortest in small cell lung carcinoma. Regarding grading significant survival differences can be measured comparing G1-G3 with G4. Between well, moderately and poorly differentiated carcinomas no significant survival difference is detected. Former smokers survive significantly longer than active smokers. The greatest survival difference occurs between the different stages of the disease. During the observation period survival has improved slightly, but significantly. Women, adenocarcinoma and small cell lung carcinoma patients, as well as patients in stage III and IV seem to benefit most from new therapies.

1.4 Conclusion

The results of this study are in line with international data. It is noticeable, that many of the trends found in our patient group, like changing gender ratio or changing histologies, have occurred way earlier in different countries like the USA or in Scandinavia.

During the observation period survival has improved significantly, but it still remains poor.

The greatest survival differences can be found between different stages of the disease. Further study concerning lung cancer screening is therefore crucial. Doctors should give special attention to patients with pulmonary symptoms. The differential diagnosis of lung cancer should be taken into consideration timely.

The importance of smoking prevention is emphasised. First of all never and former smokers have a lower risk to get lung cancer at all. If they still acquire the disease they are older when diagnosis is made, the risk of having distant metastasis is lower and overall survival is longer. Those who never start smoking or stop, benefit therefore in several ways.

2 Einleitung und Fragestellung

2.1 Allgemeines zum Lungenkarzinom

Das Lungenkarzinom ist aktuell die häufigste maligne Tumorerkrankung der Welt. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen liegt bei 1,6 Millionen⁸³ Menschen weltweit. Etwa 1,38⁸³ Millionen Menschen sterben jährlich an Lungenkrebs. Somit hat Lungenkrebs bei Männern die höchste, bei Frauen die zweithöchste Mortalitätsrate aller Malignome weltweit. In den USA sind 1987⁸⁴ erstmals mehr Frauen an Lungen- als an Brustkrebs gestorben. In Deutschland ist Lungenkrebs bei Frauen laut statistischem Bundesamt und WHO mit einer Mortalitätsrate von 3,0 %^{158, 174} das Malignom mit der zweithöchsten Mortalitätsrate (Mammakarzinom 3,88 %¹⁷⁴). Es ist auffallend, dass die Sterblichkeit durch Bronchialkarzinome bei Männern in den letzten 5 Jahren in Ländern mit hohem Einkommen geringfügig abgenommen hat⁸³. Bei Frauen hat sie jedoch drastisch zugenommen^{22, 83}. Diese Entwicklung wird vor allem auf ein verändertes Rauchverhalten, besonders jüngerer Frauen, zurück geführt⁶⁹.

Im Saarland machen Bronchialkarzinome 16,8 % der Krebsformen bei Männern, 7,9 % bei Frauen aus⁷⁰. Die durch Bronchialkarzinome bedingte Mortalität liegt prozentual zur Gesamtheit der durch bösartige Tumorerkrankungen verursachten Sterbefälle bei Männern bei 29,4 %, bei Frauen bei 12,9 %⁷⁰. Bei Männern belegt Lungenkrebs damit Platz 1, bei Frauen Platz 3 der Krebsmortalität im Saarland^{70, 155}.

Im 20-Jahresvergleich (1983/2003) ist die Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle (im Saarland) bei Männern nur geringfügig, um 2 % (Neuerkrankungen) beziehungsweise 0,9 % (Sterbefälle), gestiegen. Die nach Europastandard altersbereinigte Rate (ESR) sinkt bei den Männern seit Mitte der 80er Jahre sogar⁷⁰. Bei den Frauen jedoch hat die Inzidenz in 20 Jahren um erschreckende 181,1 % zugenommen, die Mortalität um 132 %¹⁵⁵.

Der Altersgipfel der Erkrankung liegt in Deutschland bei 69 Jahren für Männer und 68 Jahren für Frauen⁸⁷.

Die Prognose des Lungenkarzinoms ist limitiert. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in Deutschland bei 15 % für Männer und 19 % für Frauen⁸⁷.

2.1.1 Ätiologie

Die meisten Bronchialkarzinome werden durch karzinogene Substanzen hervorgerufen, die beim Zigarettenrauchen inhaliert werden. Die These, dass Rauchen Lungenkarzinome mit verursacht, wurde 1954 von Richard Doll im Rahmen einer bedeutenden Studie, in der 40564 Ärzte zu ihrem Rauchverhalten aussagten, erstmals verifiziert³⁶ und danach mehrfach bestätigt^{37-39, 115}.

90 % der Bronchialkarzinompatienten sind Raucher oder haben geraucht. Das relative Risiko an einem Bronchialkarzinom zu erkranken ist bei einem langjährigen Raucher etwa um den Faktor 20 erhöht⁶. Die Mortalitätsrate durch Bronchialkarzinome korreliert mit der Gesamtmenge gerauchter Zigaretten⁶. Diese wird in „pack years“ ausgedrückt. Nach Beendigung des Rauchens sinkt das Bronchialkarzinomrisiko wieder. Das Risiko sinkt umso deutlicher, je früher mit dem Rauchen aufgehört wird.^{39, 115, 166}, kehrt jedoch nicht mehr auf den Wert eines Nie-Rauchers zurück⁷⁴. Je nach Quelle wird Rauchen in 90 %⁶ aller Bronchialkarzinomfälle, bzw. mindestens 80 %⁴⁴⁻⁴⁵ der Lungenkrebsfälle bei Männern und mindestens 50 %⁴⁴⁻⁴⁵ der Fälle bei Frauen als ursächlich angesehen. Auch Passiv-Rauchen bedeutet eine Gefährdung^{19, 67, 167}.

Rauchen ist zwar der wichtigste, jedoch nicht der einzige Risikofaktor bei der Entstehung eines Bronchialkarzinoms. Eine Reihe weiterer Substanzen wie Radon¹³², Arsen, Asbest sowie polyzyklische, aromatische Kohlenwasserstoffverbindungen⁹⁵ wirken pulmonal toxisch. Außerdem spielen weitere Umweltfaktoren wie Luftverschmutzung^{14, 31}, Ernährung^{127, 175} und Bewegung^{7, 51, 93, 162}, als auch genetische Faktoren^{12, 76-77, 94} eine Rolle.

Radio- und Chemotherapie, die aufgrund anderer Malignome gegeben werden, können ebenfalls zur Entstehung eines Bronchialkarzinoms beitragen¹³³. Patientinnen nach Bestrahlung eines Mammakarzinoms haben beispielsweise ein signifikant höheres Risiko an Lungenkarzinomen zu erkranken. Außerdem wird ein erhöhtes Risiko im Zusammenhang mit Tuberkulose, Silikose, Lungenfibrose, chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen im Allgemeinen¹³³ und HIV-Infektion^{25, 119} diskutiert.

Sicherlich sind noch nicht alle Risikofaktoren, die zur Entstehung von Lungenkrebs beitragen können geklärt, da nach wie vor Lungenkrebsfälle auftreten, bei denen keine bekannten Risikofaktoren eruierbar sind ¹³³.

Mehrfach wurde diskutiert ob Frauen insgesamt anfälliger für Lungenkrebs sind. Nach aktuellem Forschungsstand haben Frauen bei gleicher Menge gerauchter Zigaretten ein etwa gleich hohes Risiko wie Männer ein durch Zigaretten Rauchen induziertes Lungenkarzinom zu entwickeln ¹³. Unter den Nichtraucher jedoch haben Frauen ein höheres Risiko Lungenkrebs zu entwickeln ¹⁸. Die meisten erkrankten Nie-Raucher sind weiblich¹⁸. Jill M. Siegfried von der Universität Pittsburgh macht den Einfluss von Östrogenen dafür verantwortlich¹⁴⁶.

2.1.2 Diagnostik

Nach der klinischen Untersuchung ist der erste Diagnoseschritt eine Röntgenuntersuchung des Thorax. Röntgen stellt allerdings eine wenig sensible Methode dar. Die computertomografische Bildgebung ist überlegen und daher das Standard-Verfahren zum Staging ^{56, 95}. Die biotische Gewinnung von Tumormaterial sollte sich der CT-Untersuchung anschließen. Diese erfolgt meist endobronchial per Fiberbronchoskopie und ist das wichtigste Verfahren zur Diagnosesicherung. Alternativ zur bronchoskopischen Materialgewinnung kann bei peripher liegenden Tumoren, eine transthorakale Nadelaspiration (TTNA) durchgeführt werden. Nur wenn keine Bronchoskopie oder TTNA durchgeführt werden können, beispielsweise bei hoher Komorbidität, wird die Sputumzytologie zur Gewinnung von Tumorzellen angewandt ⁵⁶. Zur Evaluation des N und M-Status sind gegebenenfalls weitere Untersuchungen indiziert. Sind vergrößerte Lymphknoten im CT bildmorphologisch erkennbar, sollte von den befallenen Arealen bei kurativer Therapieintention ebenfalls eine Biopsie entnommen werden. Die Durchführung eines endobronchialen oder transösophagealen Ultraschalls dient der Materialgewinnung und erlaubt zudem eine Aussage zur Ausbreitung des Tumors. Besteht der Verdacht, dass Hirnmetastasen vorliegen, sollten ein MRT des Schädels durchgeführt werden. Eine Ganzkörper-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bzw. PET-CT sollte zum mediastinalen Lymphknotenstaging bzw. Ausschluss von Fernmetastasen erfolgen. Die PET ist eine besonders sensitive Untersuchung zur Detektion von Fernmetastasen. Vor allem was den Befall des Mediastinums anbelangt, bietet die

PET wegen eines negativ prädiktiven Werts über 90 %¹⁴⁰ große Vorteile. Kann keine PET durchgeführt werden, kommt die Szintigrafie alternativ zum Einsatz⁵⁶.

Die Diagnose wird meist erst im fortgeschrittenen Stadium gestellt, da aktuell kein etabliertes Screening zur Verfügung steht. Der Nutzen von Low-Dose-Spiral-CT-Untersuchungen oder Sputumzytologie zur Früherkennung wird kontrovers diskutiert. Ein eindeutiger Überlebensvorteil durch Früherkennungsmaßnahmen konnte bisher nicht gefunden werden^{10, 17, 59, 171}. Low-dose-Spiral-CTs erscheinen jedoch von der klinischen Effektivität her vielversprechend^{10, 17}, wenn auch die Kosteneffektivität unklar ist¹⁷. Nur 5-15 %⁹⁵ aller Diagnosen werden gestellt, wenn die Patienten noch keine Symptome zeigen.

2.1.3 Histologische Subtypen

Von großer klinischer Relevanz ist die Einteilung von Lungenkarzinomen in zwei histologische Hauptgruppen. Unterschieden werden die kleinzelligen Bronchialkarzinome (small cell lung cancer (SCLC)) von den nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen (non small cell lung cancer (NSCLC)). Die NSCLC werden in weitere Gruppen unterteilt. Die häufigsten sind Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und großzellige Karzinome¹⁶⁵. Diese machen etwa 85 %⁷² aller primären Neoplasien der Lunge aus. Innerhalb dieser Gruppen lassen sich pathologisch weitere Subtypen formulieren.

1999 haben WHO (World Health Organization) und IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) eine neue Klassifikation (alte 1981) zur Einteilung von Tumoren der Lunge und Pleura herausgegeben²¹. Eingeteilt wird in epitheliale Tumoren, Weichgewebstumoren, mesotheliale Tumoren, gemischte Tumoren, Lymphoproliferative Erkrankungen, sekundäre Tumoren, unklassifizierte Tumoren und tumorähnliche Läsionen²¹. Die NSCLC (zur Gruppe der epithelialen Tumoren gehörend) werden in Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, großzellige Karzinome, adenosquamöse Karzinome, Karzinome mit pleomorphen, sarkomatoiden oder sarkomatösen Elementen, Karzinoidtumoren, Karzinome vom Speicheldrüsentyp und nicht weiter klassifizierbare Karzinome unterteilt. Bei allen Typen werden wiederum Subtypen gebildet¹⁰⁴. Das biologische Verhalten von SCLC und großzelligen, neuroendokrinen Karzinomen ist sehr ähnlich⁸⁶.

Die verschiedenen histologischen Typen zeigen ein unterschiedliches biologisches Verhalten und therapeutisches Ansprechen. Somit sind Therapie und Prognose von der Histologie abhängig.

Unterschieden werden nicht nur die histologischen Subtypen sondern auch Differenzierungsgrade der Tumorzellen. Dazu wird ein 4-stufiges Grading-System angewendet.

2.1.3.1 Nicht- kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC)

NSCLC (Non small cell lung cancer) machen etwa 85 % aller Bronchialkarzinome aus ⁷². Häufigster histologischer Subtyp der NSCLC ist das Adenokarzinom. Seit Jahren ist weltweit eine steigende Inzidenz zu beobachten ^{4, 34, 168}. In den USA machen Adenokarzinome etwa 40 % ¹⁰⁴ aller Lungenkarzinome aus, die prozentualen Anteile variieren weltweit je nach Register sehr stark.

Adenokarzinome weisen eine starke histologische Heterogenität auf. Sie werden weiter unterteilt in azinäre Adenokarzinome, papilläre Adenokarzinome, solide, schleimbildende Adenokarzinome, Adenokarzinome vom gemischtzelligen Typ und bronchioalveoläre Adenokarzinome, diese werden wiederum in muzinöse, nicht muzinöse und gemischte Subtypen unterteilt. Weitere Varianten sind das gut differenzierte fetale Adenokarzinom, das muzinöse (kolloide) Adenokarzinom, das muzinöse Zystadenokarzinom, das Siegelringkarzinom, sowie das klarzellige Adenokarzinom ^{104, 165}. Adenokarzinome sind Lungentumoren, die sich entweder aus schleimbildendem Bronchialepithel entwickeln oder sich aus Clara-Zellen oder Typ II Alveozyten herleiten ¹²⁵.

Adenokarzinome kommen besonders häufig in der Lungenperipherie vor, wo auch die meisten Narbenprozesse stattfinden. Auffallend ist, dass sie die häufigste Lungenkrebsart bei Nichtrauchern beider Geschlechter und bei Raucherinnen sind ^{4, 85, 168}. Es gibt zwei Hypothesen, die versuchen die steigende Inzidenz der Adenokarzinome zu erklären. Zum Einen wird vermutet, dass die veränderte Zusammensetzung einiger Light-Zigaretten ⁸² - der Gehalt an polynuklearen Hydrokarbonen sinkt und der Nitrosamingehalt steigt ⁷¹ - eher Adenokarzinome als Plattenepithelkarzinome verursacht. Zum Anderen wird vermutet, dass der Rauch von Zigaretten mit niedrigem Nikotingehalt tiefer inhaliert wird ⁸².

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Betrachtung aller Stadien 17 %⁹⁵. Bei Obduktion werden bei 80 % Fernmetastasen gefunden⁹⁵.

Plattenepithelkarzinome waren lange Zeit die häufigsten Tumore des unteren Respirationstrakts^{4, 34, 168}. Man unterscheidet papilläre, klarzellige, kleinzellige und basaloide Plattenepithelkarzinome¹⁶⁵. Seit den achtziger Jahren wird ein Rückgang der Plattenepithelkarzinome und eine zunehmende Inzidenz von Adenokarzinomen, vor allem bei Frauen^{34, 168}, beobachtet. Plattenepithelkarzinome machen in den USA etwa 25 % der Bronchialkarzinome aus¹⁰⁴. Sie entstehen aufgrund irritativer Meta- und Dysplasien der Schleimhautepithelien an den Aufzweigungsstellen der Segment- und Subsegmentbronchien. Sie wachsen relativ langsam, zuerst exophytisch-polypös ins Bronchuslumen, dann infiltrativ ins angrenzende Lungenparenchym und breiten sich häufig zentripetal aus. Aus diesem Grund metastasieren sie früh in die regionalen Lymphknoten¹²⁵.

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Betrachtung aller Stadien etwa 15 %⁹⁵.

Bei Obduktionen werden bei über 50 % der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen extrathorakale Metastasen gefunden⁹⁵.

Die großzelligen Bronchialkarzinome stellen keine einheitliche Tumorkategorie dar. Vielmehr können verschiedenste Arten von neoplastischen Zellen gefunden werden. Sie machen etwa 10 %¹⁰⁴ (auch hier variieren die Zahlen je nach Register stark) aller Bronchialkarzinome aus und metastasieren früh hämatogen¹²⁵. Bei Obduktion finden sich in 80 % der Fälle extrathorakale Metastasen⁹⁵.

Neben der histologischen Subtypisierung gewinnen molekularbiologische und genetische Veränderungen bei der Charakterisierung zunehmend an Bedeutung. Die Immunhistologie liefert zusätzlich Informationen über das Karzinom. Zielstrukturen für experimentelle Therapien, wie zum Beispiel Wachstumshormonrezeptoren, können bestimmt werden.

Zytokeratin 19 Fragment (Cyfra 21-1) gilt aktuell als der beste Marker zur Bestimmung der Therapieeffekte von Chemo- und Radiochemotherapie¹⁸⁵.

2.1.3.2 Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)

Die kleinzelligen Bronchialkarzinome sind hochmaligne Lungentumore aus anaplastischen Zellen, die Reste einer neuroendokrinen Differenzierung aufweisen.

Im Vergleich zu den NSCLC weisen sie eine kurze Tumorverdopplungszeit auf, haben eine hohe Wachstumsfraktion und neigen zu früher Fernmetastasierung⁴¹. Es besteht ein starker Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber inhalativen Noxen und dem Auftreten der kleinzelligen Karzinome. Folglich entstehen sie vermehrt in den zentralen Abschnitten des Bronchialbaums. Das Auftreten von SCLC bei Nichtrauchern ist extrem selten⁴³. Histologisch findet man rein kleinzellige Karzinome aus rundlichen bis spindelförmigen Zellen, gemischte klein- und großzellige Karzinome mit einer großzelligen Subpopulation, sowie kombinierte kleinzellige Karzinome mit Plattenepithel- oder Adenokarzinomanteilen¹²⁵. In den USA hat die Häufigkeit sich von 17 % im Jahr 1986 auf 13 % im Jahr 2002 verringert⁶¹. Die Prognose hat sich trotz neuer Therapien jedoch bisher nicht entscheidend verbessert⁵³.

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Beachtung aller Stadien 5 %⁹⁵. Somit ist die Prognose im Vergleich zu allen anderen Subtypen des Bronchialkarzinoms die schlechteste.

Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Bei Obduktion finden sich in 95 % der Fälle Fernmetastasen⁹⁵.

2.1.4 Staging

Die Therapieauswahl und die Prognose eines Lungenkarzinoms sind abhängig vom Stadium der Tumorausbreitung. Bei NSCLC und SCLC werden die Stadien unterschiedlich festgelegt⁹⁵.

2.1.4.1 Staging von NSCLC

Das Staging des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms erfolgt nach der TNM-Klassifikation. Es werden die Ausbreitung des Tumors unter T, der regionale Lymphknotenbefall unter N und das Vorhandensein von Fernmetastasen unter M angegeben. Das Stadium der Erkrankung - es gibt die Stadien I-IV - wird durch die Kombination des T, N und M Grades bestimmt.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose hat laut mehrerer Quellen unter anderem Harrison's Principles of Internal Medicine etwa ein Drittel^{95, 131} aller NSCLC-Patienten eine lokalisierte Erkrankung, die einen kurativen Therapieansatz ermöglicht. Ein weiteres Drittel der Patienten hat eine lokale oder regionale Erkrankung, die unter Umständen

einem kurativen Therapieansatz zugänglich ist ⁹⁵, dies muss im Einzelfall, abhängig vom Allgemeinzustand, Komorbiditäten und Patientenwunsch entschieden werden ¹¹⁶. Beim letzten Drittel liegen bereits Fernmetastasen vor ⁹⁵, die palliative Chemotherapie stellt dann die einzige Behandlungsmöglichkeit dar ¹³⁸.

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister Deutschland und das Robert-Koch-Institut berichten von etwa 40 % T4-Stadien bei Diagnosestellung ⁸⁷.

2007 erfolgte durch die IASLC eine Überarbeitung der bisherigen TNM- Einteilung. Die Ergebnisse wurden eingehend geprüft und einige Änderungen wurden 2009 in die siebte Auflage der „TNM Classification of malignant tumors“, das Standardwerk zum Staging von Tumoren, aufgenommen und publiziert ^{57, 64, 117, 122, 128}.

Die Daten, die in dieser Arbeit ausgewertet werden, stammen von Patienten, deren Erstdiagnose im Zeitraum vom 01.01.1995 bis zum 31.12.2007 gestellt wurde, das Staging erfolgte nach den zur Zeit der Erstdiagnose geltenden Kriterien.

2.1.4.2 Staging von SCLC

Zur Stadienfestlegung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms wird in der Regel ein einfaches Zwei-Stadien-System angewendet. Unterschieden werden „Limited-Stage-Disease“ (begrenzttes Stadium) und „Extensive-Stage-Disease“ (ausgedehntes Stadium ⁹⁵). Die Limited-Stage-Disease ist auf einen Hemithorax, samt regionalen Lymphknoten beschränkt. Laut IASLC-AJCC korrespondieren Stadium I bis IIIb (nach TNM) mit Limited-stage-Disease ⁴⁰. Extensive-stage-Disease entspricht dem TNM Stadium IV mit Fernmetastasen oder malignem Pleuraerguss. ^{40, 78, 141}.

Limited-Stage-Disease liegt bei etwa 30 % der kleinzelligen Bronchialkarzinome vor. In 70 % der Fälle ^{95, 105} sind bei Erstdiagnose bereits Metastasen zu finden.

2.2 Die Therapie des Bronchialkarzinoms und ihre Entwicklung

Grundsätzlich stehen zur Behandlung von Bronchialkarzinomen drei Therapieoptionen zur Verfügung: Chirurgische Resektion des Tumors, Chemo- und Strahlentherapie. Diese Verfahren können einzeln angewendet werden oder in Kombination.

Neue Therapieverfahren wie monoklonale Antikörper, Tyrosinkinaseinhibitoren oder Impfstoffe haben zum Teil bereits Einzug in die Klinik gefunden und sind weiterhin Gegenstand intensiver Forschung.

Innerhalb der letzten 30 Jahre hat sich die 5-Jahres-Überlebensrate, aktuell bei 15 %, durch Weiterentwicklung der Therapien fast verdoppelt ⁹⁵.

2.2.1 Chirurgische Therapie

Bei Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom der Stadien Ia bis IIb und T3N1M0 (IIIa), denen eine Operation zumutbar ist, stellt die Lungen- oder Lungenteilresektion die Therapie der Wahl dar ⁵⁶.

Es kann je nach Situation ein Teil eines Lungenlappens per Keilresektion, ein ganzer Lungenlappen per Lobektomie oder eine komplette Lunge durch Pneumonektomie reseziert werden. Das Ausmaß der Resektion ist ein Erfahrungswert des durchführenden Chirurgen und basiert auf der intraoperativen Exploration. Meistens ermöglichen zurückhaltendere Resektionen, mit denen die gesamte feststellbare Tumormasse erfasst werden kann, eine gleichlange Überlebenszeit wie ausgedehntere Eingriffe.^{30, 90, 103} Die Lokalrezidivrate nach Teilresektion ist jedoch höher als die nach Lobektomie ³⁰. Ältere Patienten (über 75) profitieren am meisten von Teilresektionen ⁹⁹, da die Operation schonend ist.

Bei Patienten in wenig fortgeschrittenen Stadien besteht außerdem die Möglichkeit, die Operation thorakoskopisch durchzuführen ¹⁷⁹. So wird die chirurgisch bedingte Mortalität gesenkt. Von dem Verfahren profitieren vor allem Patienten mit vielen Komorbiditäten ⁹⁷.

Die Manschettenresektion ist ein neueres Verfahren, mit dem die Pneumonektomie vermieden werden kann. Die Manschettenresektion ist onkologisch ebenso radikal wie die Pneumonektomie, für den Patienten aber wesentlich weniger belastend ¹³⁷. Die 5-JÜR liegt nach Manschettenresektion bei 50 % im Gegensatz zu nur 30 % nach Pneumonektomie¹⁵⁷.

Im Stadium IIIA sollte bei günstigem Alter, guter kardiopulmonaler Funktion und anatomischen Voraussetzungen ebenfalls die Resektion in Betracht gezogen werden. Patienten mit Stadium IIIB werden als inoperabel eingestuft. Dennoch besteht die Möglichkeit einer kurativen Radiochemotherapie ⁹⁵.

Präoperativ kann eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Laut Leitlinie ist diese in einigen Fällen des Stadiums III - welche Patienten geeignet sind wird individuell entschieden - indiziert ⁵⁶. Sie kann bei den Patienten ein Downstaging hin zu einem resektablen Tumor ermöglichen ^{33, 113}. Die postoperative, adjuvante Chemotherapie sollte bei Patienten im Stadium II und IIIa durchgeführt werden ⁵⁶.

2.2.2 Strahlentherapie

Patienten im Stadium III, sowie solche im Stadium I oder II, bei denen eine Operation aus medizinischen oder persönlichen Gründen nicht infrage kommt, sollten strahlentherapeutisch, mit kurativer Intention, behandelt werden. Wenn der Allgemeinzustand des Patienten es zulässt, sollte die Radiatio simultan oder sequenziell mit einer Chemotherapie kombiniert werden. Für Patienten im Stadium IV oder solche bei denen Fernmetastasen, ein maligner Pleuraerguss oder Herzbeteiligung vorliegen, kommt eine Radiotherapie normalerweise nicht infrage. Die Langzeitüberlebensrate von kurativ bestrahlten Patienten liegt bei etwa 20 % ⁹⁵. Die üblicherweise applizierte Strahlendosis beträgt 60-66 Grey ⁵⁶. Kong et al. haben in einer Studie allerdings gezeigt, dass höhere Dosen zwischen 92 und 103 Grey die 5-Jahres-Überlebensrate verbessern können ⁸⁹. Die unerwünschten Wirkungen der Strahlentherapie sind allerdings vielfältig und häufig. Bei etwa 5 % ⁹⁵ aller bestrahlten Patienten tritt das Vollbild der Strahlenpneumonitis ein. Außerdem werden Knochenmarkschäden, Strahlenösophagitis und ein erhöhtes Risiko weiterer maligner Grunderkrankungen beobachtet. Die Brachytherapie bietet die Möglichkeit, eine hohe Strahlendosis lokal, unter Aussparung des umgebenden Gewebes, zu applizieren. Praktisch wird eine Strahlenquelle mittels Katheter unter fiberbronchoskopischer Sicht in einen tumorösen Bronchus eingesetzt. Diese Therapieform ist wesentlich besser verträglich als die klassische Strahlentherapie ¹¹⁸.

Die postoperative Strahlentherapie bringt nach der kompletten Resektion eines Tumors in den Stadien I und II keinen Überlebensvorteil mit sich ^{95, 147}.

Patienten im metastasierten Stadium, deren Tumor ihnen massive Symptome bereitet, können palliativ bestrahlt werden. In der Regel werden 30-40 Grey über einen Zeitraum von zwei bis vier Wochen appliziert. Beste Resultate wurden mit

einer Strahlendosis von 35 Grey erzielt ⁴⁹. Das Überleben wird verlängert und viele Symptome wie Hämoptysen, Vena-cava-superior-Syndrom, Dyspnoe, Dysphagie, Husten und Schmerz durch Knochenmetastasen werden dadurch in 50-85 % der Fälle gelindert ^{24, 147}.

2.2.3 Chemotherapie

Die Chemotherapie ist bei disseminierten, nicht resektablen Tumoren, bei Metastasen, sowie bei ausgedehnten Rezidiven von besonderer Bedeutung.

Bei etwa zwei Drittel ⁹⁵ der Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom kann keine vollständige Resektion durchgeführt werden. Somit sollte bei ihnen eine Chemotherapie in Erwägung gezogen werden. Die Therapie bietet ein etwa 10 % besseres 1-Jahres-Überleben. Außerdem kann sie Symptome lindern und die Lebensqualität verbessern ^{32, 108, 153}. Standard-Therapie ist eine platinbasierte Zweifachkombination. Sie bildet die Grundlage der Therapie von NSCLC der Stadien II-IV, wie auch der Therapie von SCLC ¹³⁸. Mit Cisplatin oder Carboplatin sind Therapeutika der 2. Generation, Etoposid, Vindesin, Mitomycin und Ifosfamid, kombinierbar. Therapeutika der 3. Generation oder vor wenigen Jahren noch „New Agents“ sind Gemcitabine, Paclitaxel, Docetaxel und Vinorelbine. Ihre Wirkung ist in kontrollierten Studien nachgewiesen und sie gelten als etabliert. Im Vergleich zwischen Zytostatika der zweiten und dritten Generation zeigten sich bisher widersprüchliche Ergebnisse. Häufig zeigt sich ein verbessertes Ansprechen der Tumorzellen auf das Zytostatikum der dritten Generation, jedoch kein Überlebensvorteil. Eine Ausnahme stellt Vinorelbine dar, das seinem Vorläufermolekül Vindesin bezüglich der Überlebensraten signifikant überlegen ist ¹³⁸. In den letzten Jahren wurden neue Chemotherapeutika wie Pemetrexed und Irinotecan zugelassen. Pemetrexed ist ein Hemmstoff der Thymidilat-Synthase und anderer Folat-abhängiger Enzyme. 2005 konnten Scagliotti et al. beim Vergleich zwischen der Kombination Cisplatin / Pemetrexed und Cisplatin / Gemcitabin zeigen, dass der Einsatz von Cisplatin und Pemetrexed bei Adeno- und großzelligen Karzinomen einen signifikanten Überlebensvorteil bringt, wohingegen die Kombination von Cisplatin und Gemcitabine in der Therapie von Plattenepithelkarzinomen vorteilhaft ist ¹³⁶. In der Studie zeigte sich nicht nur eine verbesserte Wirksamkeit von Pemetrexed, sondern auch eine bessere Verträglichkeit. Pemetrexed ist zur Firstline-Therapie des Adenokarzinoms

zugelassen. 2000 konnte in einer Studie von Shepherd erstmals die Wirksamkeit einer Second-line Therapie belegt werden ¹⁴². Ein in der Second-Line Therapie angewandtes Medikament ist Docetaxel. Es wird bei Versagen einer auf platinhaltigen Therapeutika basierenden Chemotherapie erfolgreich als Monotherapie eingesetzt. Mit der Einführung von Bevacizumab wurde ein neuer Therapieansatz, die biologische Therapie, eröffnet. Es zählt zu den sogenannten small molecules und ist ein spezifischer monoklonaler Antikörper gegen den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor). Durch Inhibition des Wachstumsfaktors wird die Angiogenese und damit das Tumorwachstum gehemmt. Bevacizumab ist zur First-Line-Therapie in Kombination mit platinhaltigen Zytostatika zugelassen ⁴⁶. Eine ähnliche Wirkungsweise hat Cetuximab. Es ist ein monoklonaler Antikörper gegen EGFR und bindet an den Rezeptor mit der fünf bis zehnfachen Affinität endogener Liganden. Cetuximab kann in Studien zusätzlich zur platinbasierten Erstlinientherapie gegeben werden ⁵⁶. Es ist zur Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich in Deutschland zugelassen, jedoch nicht zur Therapie von NSCLC ⁴⁷. Weitere small molecules sind Erlotinib, Gefitinib und Sunitib. Erlotinib inhibiert spezifisch die Tyrosinkinase des endothelialen Wachstumshormonrezeptors (EGF-R, endothelial growth factor receptor). Einige NSCLC-Zellen exprimieren einen mutierten EGFR, was die Voraussetzung für ein Ansprechen auf die Therapie ist. Der Rezeptor stellt ein geeignetes Therapieziel zur targeted therapy dar. Mit Erlotinib steht auch erstmals ein Medikament zur Drittlinientherapie von NSCLC zur Verfügung ¹⁵¹. Sunitinib hemmt ebenfalls verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen, die mit dem Tumorwachstum, der Angiogenese und der Entwicklung von Metastasen bei Krebserkrankungen in Verbindung gebracht werden. Es ist zur Therapie von gastrointestinalen Stromatumoren, Nierenzellkarzinomen und primitiven neuroektodermalen Tumoren, jedoch (noch) nicht zur Therapie des Bronchialkarzinoms zugelassen.

Hoffnung besteht auch auf dem Gebiet der Immuntherapie. Das Vorkommen spezifischer Antigene ist mit dem Auftreten von Bronchialkarzinomen assoziiert. Bestimmte liposomale Vakzine sollen eine zelluläre Immunantwort induzieren, die zur Abstoßung der Tumorzellen führen. In bisherigen Studien wurden positive Trends bezüglich des Überlebens beobachtet, statistisch signifikante Studien liegen bislang allerdings noch nicht vor ²⁶.

Liegt ein kleinzelliges Bronchialkarzinom vor, kann nur in wenigen Fällen (T1-2, N0-1, M0) operiert werden ⁵⁶. Meistens bildet die Radiochemotherapie den Grundstein der Therapie. Das durchschnittliche Überleben steigt von 12 Wochen ohne Therapie auf 18 Monate ⁹⁵ unter Anwendung kombinierter Chemotherapie. Die Letalität der initialen kombinierten Chemotherapie liegt bei 5 %. Daher sollte vor Therapiebeginn unbedingt ein physiologisches Staging durchgeführt werden, um den Allgemeinzustand und die Belastbarkeit des Patienten zu erfassen. Patienten in schlechtem Allgemeinzustand mit weiteren Grunderkrankungen oder Organdysfunktionen sollte die Therapie nicht zugemutet werden. Aktuell ist eine Kombination aus Etoposid (Topoisomerase-II-Inhibitor) und Cisplatin, bei Kontraindikationen gegen Cisplatin Carboplatin, der Standard ⁵⁶. In Einzelfällen kann die Kombination Cyclophosphamide / Doxorubicin gegeben werden ⁵⁰. Irinotecan stellte in Studien eine gleichwirksame Alternative zu Etoposid in der Kombination mit Cisplatin dar ¹⁰⁷. Epirubicin (ein Anthrazyklin) und Vincristin (ein Vinca-Alkaloid) sind weitere zur Therapie des SCLC zugelassene Präparate. Topotecan, ein Topoisomerase-I-Hemmer, ist zur Second-Line Therapie des SCLC zugelassen ¹³⁸. Eine Strahlentherapie mit 45 Grey sollte wenn möglich simultan verabreicht werden. Patienten mit Remission nach Induktion sollten außerdem eine Schädelbestrahlung erhalten ⁵⁶.

2.3 Das saarländische Tumorzentrum

Im Jahr 1979 wurde das saarländische Tumorzentrum unter dem Namen Tumorzentrum Homburg gegründet. Im gleichen Jahr wurde auch die saarländische Krebszentrale gegründet.

Ziele der Tätigkeit des Tumorzentrums sind die Qualitätssicherung in den Bereichen Diagnostik, Therapie und Betreuung von Tumorpatienten sowie die Unterstützung des epidemiologischen Krebsregisters des Saarlandes. Das saarländische Tumorzentrum ist verpflichtet alle erhobenen Daten an das epidemiologische Krebsregister des Saarlandes weiter zu leiten. Um die optimale Behandlung der Patienten zu erreichen, ist die Koordination und Absprache zwischen den unterschiedlichen Instituten maßgeblich. Das Tumorzentrum fördert daher die interdisziplinäre Zusammenarbeit durch regelmäßige Konferenzen und Fallbesprechungen. Des Weiteren werden durch die Mitarbeiter des Tumorzentrums

Fortbildungen für Ärzte, Studenten und Pflegepersonal organisiert. Im klinischen Krebsregister des Tumorzentrum werden die Daten von Patienten mit malignen Grunderkrankungen, die an der Uniklinik des Saarlandes behandelt werden oder wurden, dokumentiert. Die pneumologische Klinik der Universität des Saarlandes begann bereits 1978 unter der Leitung von Professor Trendelenburg mit dem Tumorzentrum zusammenzuarbeiten. Die Datenerfassung erfolgt durch die behandelnden Ärzte. Die Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum beruht auf einer freiwilligen Basis. Aus dem Register stammen alle Daten, die in dieser Arbeit verwendet werden. Prof. Dr. R. Bohle ist erster Vorsitzender, Dr. Winfried Bauer der Geschäftsleiter des klinischen Krebsregisters¹³⁰.

2.4 Fragestellung

Gegenstand der Arbeit ist die Charakterisierung des Kollektivs aller an der Universität des Saarlandes betreuten Patienten mit Lungenkarzinom, Erstdiagnose im Zeitraum von 1995-2007.

Um das derzeitige Verständnis der Ätiologie und der biologischen Beschaffenheit von Bronchialkarzinomen zu verbessern, ist es nötig die dynamischen Veränderungen der klinischen Darstellung und Prognose bei einer Großzahl von Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkrebs zu untersuchen. Im Folgenden wird untersucht, in wieweit sich die weltweit beobachteten Veränderungen in der Epidemiologie des Lungenkarzinoms auf unser Kollektiv übertragen lassen. Die Entwicklung der Verteilung der histologischen Subtypen mit Bezug auf das Geschlecht und die Rauchgewohnheiten der Patienten wird ausgewertet. Des Weiteren soll geklärt werden, ob sich die verbesserten Therapiemöglichkeiten im fortgeschrittenen Stadium positiv auswirken und ob sie sich bereits messbar im Überleben widerspiegeln.

Im Detail sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie viele Lungenkarzinom-Neuerkrankungen gibt es pro Jahr im Laufe des Beobachtungszeitraumes?
2. Wie entwickelt sich das Geschlechterverhältnis im Beobachtungszeitraum?
3. Wie alt sind die Patienten bei Diagnosestellung? Gibt es Unterschiede zwischen den Geschlechtern?
4. Wer hat welches Karzinom? Sind bestimmte Histologien, Grade und Stadien bei Männern, Frauen, Rauchern oder Nichtrauchern, jungen oder alten Patienten häufiger zu finden? Gibt es spezifische Entwicklungen im Beobachtungszeitraum?
5. In welchem Stadium werden die Karzinome diagnostiziert? Haben Geschlecht, Alter, Raucherstatus, Histologie, Grading und Diagnosejahr einen Einfluss?
6. Wie entwickelt sich das Überleben im Beobachtungszeitraum in Abhängigkeit von Diagnosejahr, Histologie, Stadium, Grading, Raucherstatus, Geschlecht und Alter der Patienten?

7. Zeigen sich bei Patienten, deren Erstdiagnose zu einem späteren Zeitpunkt gestellt wurde und die deshalb Zugang zu neueren Therapien haben, bereits messbare Fortschritte im Überleben?

3 Material und Methoden

3.1 Material

Die pneumologische Klinik erfasste in Zusammenarbeit mit dem saarländischen Tumorzentrum, dem saarländischen Krebsregister und deutschen Meldeämtern die Daten von 3416 Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1995 bis zum 31.12.2007 mit einem Tumor der Lunge oder Pleura an der Universität des Saarlandes vorstellig wurden. Die Datenerhebung erfolgte mittels standardisierter Bögen zur Diagnose- und Verlaufserfassung, wie sie auf der Homepage des epidemiologischen Krebsregisters Saarland zu finden sind⁴². Die Diagnosebögen erfassen den Zustand der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, sowie die Merkmale des Tumors. Ebenso wird die geplante Primärtherapie mit Hilfe der Bögen dokumentiert. Die Verlaufsbögen erfassen die gleichen Daten zu einem späteren Zeitpunkt.

Die Bögen wurden von den behandelnden Ärzten ausgefüllt. Zum Teil wurden die Daten auch durch die Mitarbeiter des Tumorzentrums direkt aus dem Dokumentationssystem SAP der Klinik übernommen.

Die Daten zum Lebendstatus der 2022 saarländischen Patienten wurden vom epidemiologischen Krebsregister des Saarlandes gemeldet. Durch die enge Zusammenarbeit mit dem Krebsregister und die hervorragende Organisation des Registers konnten für die Saarländer sehr vollständige Daten erfasst werden. Da das epidemiologische Krebsregister des Saarlandes die Daten von den Meldeämtern erhält, vergeht einige Zeit, bis diese dort vollständig vorliegen. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung im Mai 2012 lagen die Sterbedaten aller Patienten, die vor dem 31.12.2009 gestorben waren, vor. Bei den anderen, im Krebsregister erfassten, saarländischen Patienten, steht fest, dass sie am 31.12.2009 noch lebten. Damit beträgt die kürzeste Nachbeobachtungszeit 2 Jahre. Da andere Bundesländer, wie Rheinland-Pfalz, aus dem ein Großteil der Patienten stammt, nicht über ein mit dem saarländischen vergleichbares Krebsregister verfügen, wurden Fragebögen an die Meldeämter verschickt, um den Lebendstatus der Patienten aus anderen Bundesländern zu erfahren. Sterbedaten von Patienten aus Frankreich konnten leider nicht erfasst werden. Von 1333 Fragebögen wurden 1200 beantwortet. Die Fragebögen wurden in der Woche vom 11.05.2009 bis 15.05.2009 verschickt. Die

meisten Bögen wurden innerhalb kurzer Zeit beantwortet zurückgesendet. Der 31.05.2009 wird bei der Auswertung nach Kaplan-Meier als Beobachtungsende für Patienten aus anderen Bundesländern eingesetzt. In den Fällen in denen die Fragebögen nicht beantwortet wurden oder keine Fragebogen verschickt wurde (also ins Ausland), wird das Datum an dem eine Therapie der betreffenden Patienten letztmals dokumentiert wurde, als letzter bekannter Lebenszeitpunkt eingesetzt.

3.1.1 Vollständigkeit der Daten

Von ursprünglich 3417 erhobenen Datensätzen gehen einige wegen Unvollständigkeit nicht in die statistische Auswertung mit ein. Zunächst wurde ein Datensatz entfernt, da der Patient doppelt erfasst wurde. Bei 60 Patienten wurden keinerlei Angaben zur Histologie gemacht. Bei 24 Patienten liegt ein bösartiger Tumor, zu dem jedoch keine weiteren Angaben gemacht wurden, vor. Weiterhin wurden einige Patienten mit anderen tumorösen Erkrankungen der Lunge fälschlicherweise registriert; davon 7 Sarkome, 10 Lymphome, 2 fibromatöse Neoplasien, 2 mesotheliale Neoplasien, 3 Neoplasien der Blutgefäße, 1 primitiver neuroektodermaler Tumor, 1 plasmozytäres Myelom.

Bei 4 Patienten fehlt das Diagnosedatum. Nach Entfernung dieser Daten, übrig sind jetzt 3302 Datensätze, findet die erste Auswertung über die epidemiologische Entwicklung der Diagnosehäufigkeiten, des Geschlechts und Alters der Patienten sowie der Histologie statt. Zur Analyse des Überlebens stehen 3271 Datensätze zur Verfügung. Die wenigen fehlenden Überlebensdaten erklären sich, wie oben bereits erwähnt, dadurch, dass manche Patienten nicht in Homburg weiterbehandelt wurden und ein Follow-up bei nicht im Saarland gemeldeten Patienten nur bedingt möglich war.

3.1.2 Rauchen

Der Raucherstatus wurde bei 1645 Patienten erfasst. Diese Datensätze werden zur Analyse des Rauchverhaltens und der damit verbundenen Epidemiologie herangezogen. Dokumentiert sind die Varianten Nichtraucher, aktiver Raucher, ehemaliger Raucher.

Von diesen Patienten sind 717 (43,6 %) ehemalige Raucher, 95 (5,8 %) haben nie geraucht und 833 (50,6 %) rauchen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Bei 1437

der 1550 Raucher oder ehemaligen Raucher liegt eine Pack Years Angabe vor (92,7 % der Fälle). Bei den ehemaligen Rauchern ist in 585 von 717 Fällen (81,6 % der Fälle) außerdem das Jahr, in dem die Patienten das Rauchen aufgegeben haben, dokumentiert.

3.1.3 Histologie

Im vorliegenden Datensatz wurden die Daten nach ICD-O-3 verschlüsselt. Die ICD-O-3 stellt eine mit Schlüsselnummern versehene Nomenklatur und kein Klassifikationsschema für Neoplasien dar³⁵. Es handelt sich dabei um ein duales System, das einen Schlüssel für die Histologie und einen für die Lokalisation enthält. Stadium oder Ausdehnung der Erkrankung werden nicht erfasst. Sie dient ausschließlich der Verschlüsselung von Topografie und Morphologie.

Zur Verbesserung der Übersichtlichkeit und Aussagekraft dieser Arbeit werden folgende histologische Gruppen gebildet.

- Adenokarzinome
 - 8140/3 Adenokarzinom o.n.A
 - 8140/6 Adenokarzinom, Metastase o.n.A.
 - 8140/9 Adenokarzinom fraglich ob Primär- oder Sekundärtumor
 - 8230/3 Solides Karzinom
 - 8250/3 bronchioalveoläres Adenokarzinom
 - 8251/3 alveoläres Adenokarzinom
 - 8253/3 muzinöses, bronchio-alveoläres Karzinom
 - 8260/3 papilläres Adenokarzinom
 - 8260/6 papilläres Adenokarzinom, Metastase
 - 8310/3 klarzelliges Adenokarzinom o.n.A.
 - 8323/3 gemischtzelliges Adenokarzinom
 - 8460/3 seröses, papilläres Zystadenokarzinom
 - 8480/3 muzinöses Adenokarzinom
 - 8480/6 muzinöses Adenokarzinom, Metastase
 - 8481/3 schleimbildendes Adenokarzinom
 - 8481/6 schleimbildendes Adenokarzinom, Metastase
 - 8490/6 Siegelringzellkarzinom, Metastase
 - 8550/3 azinäres Adenokarzinom
 - 8550/6 azinäres Adenokarzinom, Metastase

- Großzellige Karzinome
 - 8012/3 großzelliges Karzinom o.n.A.
 - 8012/6 großzelliges Karzinom o.n.A, Metastase
 - 8013/3 großzelliges, neuroendokrines Karzinom
 - 8123/3 Basaloidkarzinom
- Plattenepithelkarzinome
 - 8070/2 Plattenepithel-Carcinoma in situ o.n.A.
 - 8070/3 Plattenepithelkarzinom o.n.A.
 - 8070/6 Plattenepithelkarzinom-Metastase o.n.A.
 - 8071/3 verhornendes Plattenepithelkarzinom o.n.A.
 - 8072/3 großzelliges, nichtverhornendes Plattenepithelkarzinom o.n.A.
 - 8072/6 großzelliges, nichtverhornendes Plattenepithelkarzinom, Metastase
 - 8073/3 kleinzelliges, nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom
 - 8094/3 basosquamöses Karzinom
 - 8094/6 basosquamöses Karzinom, Metastase
- Small Cell Lung Carcinoma
 - 8041/3 kleinzelliges Karzinom o.n.A.
 - 8041/6 kleinzelliges Karzinom o.n.A., Metastase
 - 8042/3 Haferzell-Karzinom
 - 8042/6 Haferzell-Karzinom, Metastase
 - 8043/3 kleinzelliges, spindelzelliges Karzinom
 - 8044/3 kleinzelliges Karzinom vom Intermediärtyp
 - 8045/3 kombiniertes kleinzelliges Karzinom
- Sonstige
 - Karzinome vom Speicheldrüsentyp
 - 8200/6 adenoid-zystisches Karzinom, Metastase
 - 8430/3 Mukoepidermoid-Karzinom
 - Karzinome mit pleomorphen, sarkomatoiden oder sarkomatösen Elementen
 - 8980/3 Karzinosarkom o.n.A
 - 8031/3 Riesenzellkarzinom
 - 8022/3 Pleomorphes Karzinom
 - 8032/3 Spindelzellkarzinom
 - 8033/3 Pseudosarkomatöses Karzinom

- 8972/3 Lungenblastom
- Karzinoide
 - 8240/1 Karzinoidtumor fraglicher Dignität
 - 8240/3 Karzinoidtumor o.n.A.
 - 8246/3 Neuroendokrines Karzinom o.n.A.
- Adenosquamöse Karzinome
 - 8560/3 adenosquamöses Karzinom
 - 8560/6 adenosquamöses Karzinom, Metastase
- Nicht weiter spezifizierte Tumoren (not otherwise specified NOS)
 - 8040/3 Misch tumor, bösartiger o.n.A.
 - 8040/6 Misch tumor, bösartiger, Metastase
 - 8021/3 Anaplastisches Karzinom o.n.A.
 - 8010/3 Karzinom o.n.A.
 - 8046/3 nichtkleinzelliges Karzinom o.n.A.
 - 8020/3 Karzinom, undifferenziertes o.n.A.

3.1.4 Grading

Angaben zum Grading liegen bei 2004 Datensätzen vor. Unterschieden werde nach den Empfehlungen der AJCC 4 Gruppen, wobei G1 gut differenziert bedeutet, G2 mäßig differenziert, G3 gering differenziert und G4 undifferenziert ³.

3.1.5 Staging

Das Staging erfolgte nach folgenden, zur Zeit der Diagnosestellung geltenden, Kriterien von WHO und IASLC.

Der Primärtumor wird durch Angaben von T0-T4, oder TIS TX bestimmt.

Tabelle 1 Bedeutung der T-Stadien

T0	Kein Primärtumor nachweisbar
TX	Positive Sputum- oder BAL-Zytologie ohne Nachweis eines Primärtumors
TIS	Carcinoma in situ
T1	Tumordurchmesser < 3 cm, an Lungengewebe oder Pleura angrenzend, bronchoskopisch ohne Beteiligung der Hauptbronchien
T2	Tumor mit einem der folgenden Kriterien: >3 cm, Invasion eines Hauptbronchus mit Abstand zur Karina > 2 cm, Einbeziehung der Pleura visceralis, sekundäre Pneumonie oder Atelektase, die nicht die ganze Lunge betreffen.
T3	Tumorbefall einer der folgenden Strukturen: der Thoraxwand (inklusive Pancoast-Tumor), des Zwerchfells, der mediastinalen Pleura, des parietalen Perikards, des Hauptbronchus mit Distanz zur Karina < 2 cm, Totalatelektase oder Retentionspneumonie einer Lunge.
T4	Tumorinfiltration des Mediastinums, des Herzens, der großen Gefäße, der Trachea, des Ösophagus, der Wirbelkörper, der Hauptkarina, Nachweis eines malignen Pleura- oder Perikardergusses, Tumorinvasion der anderen Lunge per continuitatem.

Der Lymphknotenbefall wird mit den Stadien N0-N3 oder NX beschrieben.

Tabelle 2 Bedeutung der N-Stadien

N0	Keine Lymphknotenmetastasen
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar.
N1	Befall bronchopulmonaler oder ipsilateral hilärer Lymphknoten
N2	Befall ipsilateraler mediastinaler Lymphknoten oder subkarinaler Lymphknoten
N3	Befall kontralateral mediastinaler, hilärer oder supraclavikulärer Lymphknoten, Befall von Skalenus-Lymphknoten

Die Fernmetastasierung wird mit MX, M0 oder M1 beschrieben.

Tabelle 3 Bedeutung der M-Stadien

M0	Keine erkennbaren Fernmetastasen
MX	Fernmetastasierung nicht beurteilbar
M1	Fernmetastasen mit spezifizierter Lokalisation

Zuordnung von Stadium und TNM-Einstufung

Tabelle 4 Zuordnung der TNM-Stadien zu den Stadien I-IV

Stadium	TNM-Einstufung
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T1 N1 M0
IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
IIIA	T3 N1 M0 T1-2-3 N2 M0
IIIB	T4 N0-1-2 M0 T4 N0-1-2 M0 T1-2-3-4 N3 M0
IV	Jedes T, jedes N, M1

Folgende Änderungen gelten seit 2009 ⁷⁹:

- Subklassifizierung von T1 in T1a und T1b nach Größe
- Subklassifizierung von T2 in T2a und T2b nach Größe
- Neuklassifizierung von T2 Tumoren, größer 7 cm, in T3
- Neuklassifizierung von T4 Tumoren, bei zweitem Herd im gleichen Lungenlappen in T3
- Neuklassifizierung von M1 Tumoren, bei zusätzlichem Herd in der ipsilateralen Lunge in T4
- Neuklassifizierung von Tumoren mit pleuraler Dissemination von T4 in M1

- Subklassifizierung von M1 in M1a (Befall der kontralateralen Lunge, Pleura oder Perikard) und M1b (Fernmetastasen)

Bei 3052 Patienten (92,4 % der Fälle) ist eine klare Zuordnung zu einem Erkrankungsstadium Ia bis IV möglich. Bei den übrigen Patienten waren Lymphknotenbefall oder Metastasierung nicht klar beurteilbar (NX oder MX), weshalb auch keine genaue Stadieneinteilung erfolgen konnte. Lagen bei einem Patient Angaben sowohl in Form von cTNM (klinisch) als auch pTNM (pathologisch) vor, so wurde zur Zuteilung zu einer der Stadiengruppen die pTNM-Angabe verwendet, da diese genauer ist.

Die Daten zum Staging sind mit über 90 % genauen Zuordnungen als sehr vollständig zu erachten.

3.2 Methoden

3.2.1 Statistische Häufigkeitsanalysen

Mit den Daten werden verschiedene Häufigkeitsanalysen durchgeführt. Daten zum Alter werden als Median \pm Standardfehler in Jahre angegeben. Bei PY werden Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die Analyse der verbundenen Stichproben wird mittels einer „One Way Repeated Measures ANOVA“ untersucht. Zuvor werden die Daten mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf eine Gauß'sche Verteilung überprüft. Im Falle einer nicht-Gauß'schen Verteilung wird eine „One Way Repeated Measures ANOVA on ranks“ durchgeführt. Als post-hoc-Test kommt ein Dunnett-Test zur Anwendung. Ein $p < 0,05$ wird als signifikant betrachtet. Die unverbundenen Stichproben werden mit „Compare many groups One Way Analysis of Variance“ (ANOVA) untersucht. Bei nicht-Gauß'scher-Verteilung wird mit „Compare many groups ANOVA on ranks“ untersucht. Als post-hoc-Test kommt ein Student-Newman-Keuls-Test zur Anwendung.

3.2.2 Überlebenszeitanalyse

Bei der Überlebenszeitanalyse ist zu Beginn der Studie unbekannt wann das zu beobachtende Ereignis, die Zielvariable Tod, eintritt. Auch am Ende des Beobachtungszeitraums muss das Ereignis nicht eingetreten sein. Dann wird von einer zensierten Beobachtungszeit gesprochen. Zensierung kann auch dadurch entstehen, dass der Patient aus der Studie ausscheidet oder ein konkurrierendes

Risiko auftritt ⁸. In dieser Studie sind die Patienten über einen Zeitraum von 13 Jahren rekrutiert worden. Die Nachbeobachtungsphase hat mindestens 2 Jahre bei saarländischen, mindestens 1,5 Jahre bei nicht im Saarland gemeldeten Patienten, betragen. Die zuerst rekrutierte Person ist somit über 14,5 Jahre nachbeobachtet worden, die zuletzt rekrutierte jedoch nur über 2 bzw. 1,5 Jahre. Damit ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Beobachtungszeit bei spät rekrutierten Personen zensiert ist, relativ hoch. Ziel ist es nun, trotz Zensierung, die Wahrscheinlichkeit für das Überleben eines Patienten zu berechnen. Hierfür wird das statistische Verfahren nach Kaplan-Meier verwendet. Die entscheidende Idee dieser Methode ist, dass die Beobachtungsintervalle nicht fest vorgegeben sind, sondern durch die Ereignisse definiert werden. Ein neues Zeitintervall wird dadurch definiert, dass ein Patient verstirbt. Für jedes Intervall wird die bedingte Wahrscheinlichkeit berechnet, dass der Patient das Zeitintervall überlebt, falls er schon bis zum Beginn des neuen Zeitintervalls überlebt hat. Die Gesamtwahrscheinlichkeit dafür, einen bestimmten Zeitpunkt zu überleben, lässt sich dann darstellen als Produkt der entsprechenden bedingten Wahrscheinlichkeiten ¹⁸⁴. Die Überlebenszeiten der jeweils betrachteten Patientengruppen werden als Median (+/- Standardfehler) in Tagen angegeben. Die medianen Überlebenszeiten verschiedener Subgruppen werden miteinander verglichen. Um gemessene Unterschiede auf Signifikanz zu prüfen kommen Log Rank Test (Mantel-Cox), Breslow Test (Generalized Wilcoxon) und Tarone-Ware Test zum Einsatz. Signifikanz wird angenommen, wenn in allen drei Tests ein p-Wert unter 0,05 vorliegt. Sollte nur nach einem oder zweien der Tests Signifikanz nachweisbar sein, wird dies zusätzlich angegeben. Neben den medianen Überlebenszeiten werden zusätzlich 5-JÜR angegeben. Es werden tatsächliche, absolute 5-JÜR angegeben. Das bedeutet, dass nur 5-JÜR von Patienten angegeben werden, die auch wirklich so lange nachbeobachtet wurden. Weiterhin kann kein Ausgleich für Todesfälle erfolgen, die nicht krebsbedingt sind, da die genaue Todesursache im vorliegenden Datensatz nicht erfasst wurde. In vielen Studien, die in der Diskussion erwähnt werden, werden relative 5-JÜR angegeben. Diese relativen 5-JÜR sind um die allgemeine Mortalität (= Mortalität aus anderen Ursachen als der Krebserkrankung), bereinigt. Im Beobachtungszeitraum betrug die allgemeine Mortalität für Menschen zwischen 65 und 70 Jahren (entspricht dem Altersmedian der Patienten dieser Studie) im Saarland jährlich zwischen 1,5 % und

2 % (Homepage Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Die absoluten 5-JÜR sind also etwas niedriger als die relativen 5-JÜR.

Sämtliche statistische Analysen werden mit Hilfe eines Statistik-Software-Programmes durchgeführt (SPSS Statistics® 17.0, IBM Inc., Armonk, NY, USA).

4 Ergebnisse

4.1 Zahl der Neuerkrankungen

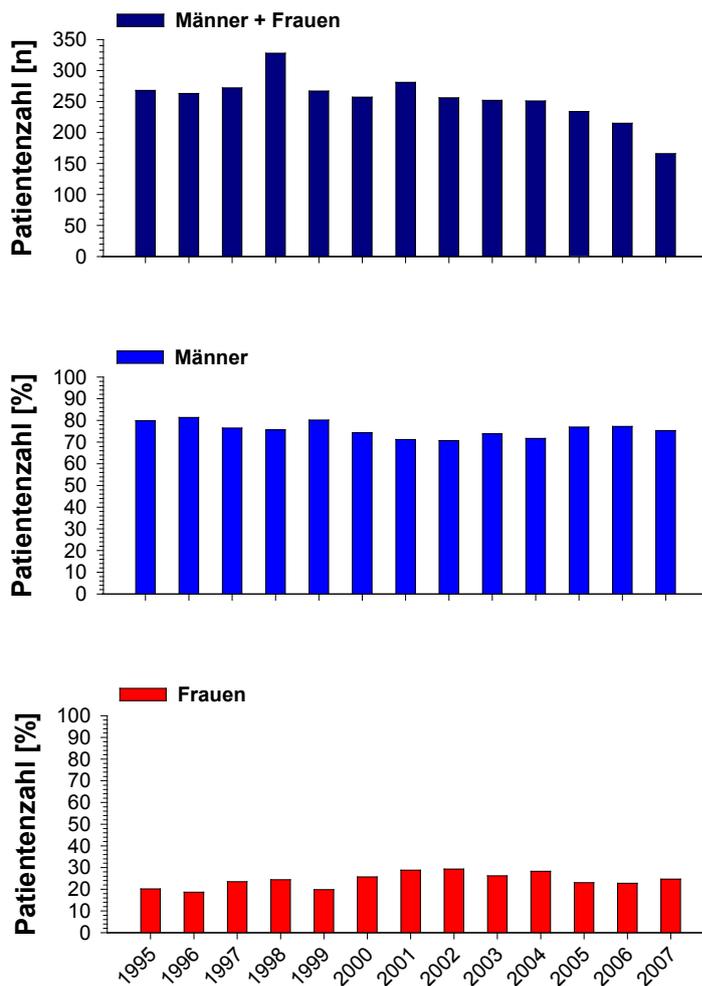
Insgesamt werden die Daten von 3302 Patienten ausgewertet, davon sind 2504 männlich und 798 weiblich.

Während des Beobachtungszeitraumes hat die Gesamtzahl an Patienten, die sich an der Universitätsklinik Homburg (Saar) mit Lungenkarzinom vorstellten, von Jahr zu Jahr tendenziell abgenommen. 1995 stellten sich 267 Patienten vor, 2007 waren es nur 166.

4.2 Das Geschlechterverhältnis

Es zeigt sich, dass die Zahl der erkrankten Frauen im Laufe der Zeit prozentual zunimmt. Teilt man den Beobachtungszeitraum in zwei Hälften, so zeigt sich eine Differenz zwischen 22,4 % Frauen in der ersten und 26,4 % Frauen in der zweiten Hälfte. In den Jahren 1998, 2000 bis 2004 und 2007 erkrankten mehr Frauen als im Gesamtdurchschnitt.

Abbildung 1 Geschlechterverhältnis im Beobachtungszeitraum



4.3 Alter bei Diagnosestellung

4.3.1 Alter und Geschlecht

Im Homburger Kollektiv beträgt der Altersmedian bei Diagnosestellung insgesamt 65,24 Jahre, 66 Jahre bei Männern (Standardabweichung: 9,4 Jahre), 62,4 Jahre bei Frauen (Standardabweichung: 11,5 Jahre). Der jüngste männliche Patient war bei Diagnosestellung 16 Jahre alt, die jüngste Patientin war 20 Jahre alt. Der älteste Patient war 89, die älteste Patientin 91 Jahre alt. Betrachtet man 10-Jahres-Altersgruppen, ist die Altersklasse von 60 bis 69 Jahren für Männer und Frauen gleichsam am stärksten vertreten (40,1 % der Männer und 31,1 % der Frauen). Unter 30 Jahren sind nur 5 Fälle registriert. 26,8 % der Männer und 41,9 % der Frauen erkrankten im Alter von 30 bis 59 Jahren. Es erkrankt also ein größerer

Anteil Frauen als Männer unter 60 Jahren. Über 70 Jahre alt waren 33 % der Männer und 26,8 % der Frauen.

4.3.2 Alter und Diagnosejahr

Es fällt auf, dass das Alter der Männer bei Erstdiagnose im Beobachtungszeitraum von 64,7 (1995) auf 66,8 Jahre (2007) ansteigt. Bei den Frauen ist dieser Trend nicht zu beobachten.

Abbildung 2: Medianes Patientenalter im Beobachtungszeitraum

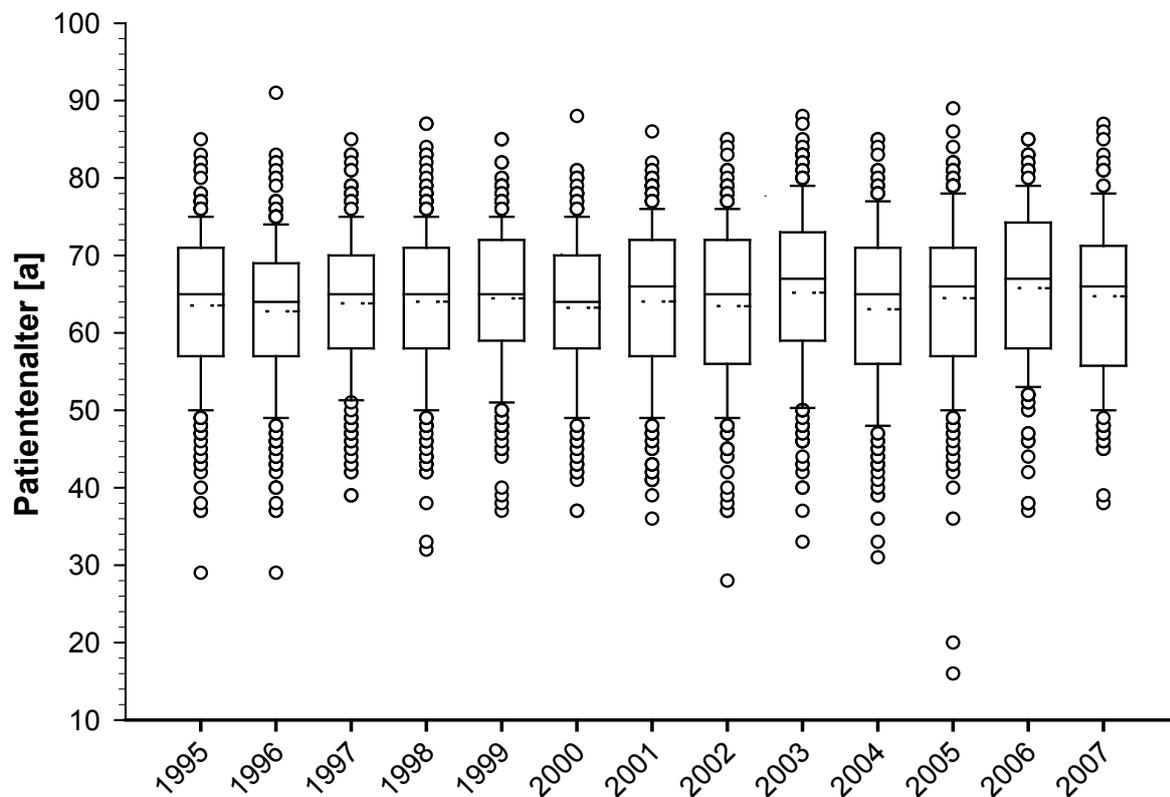
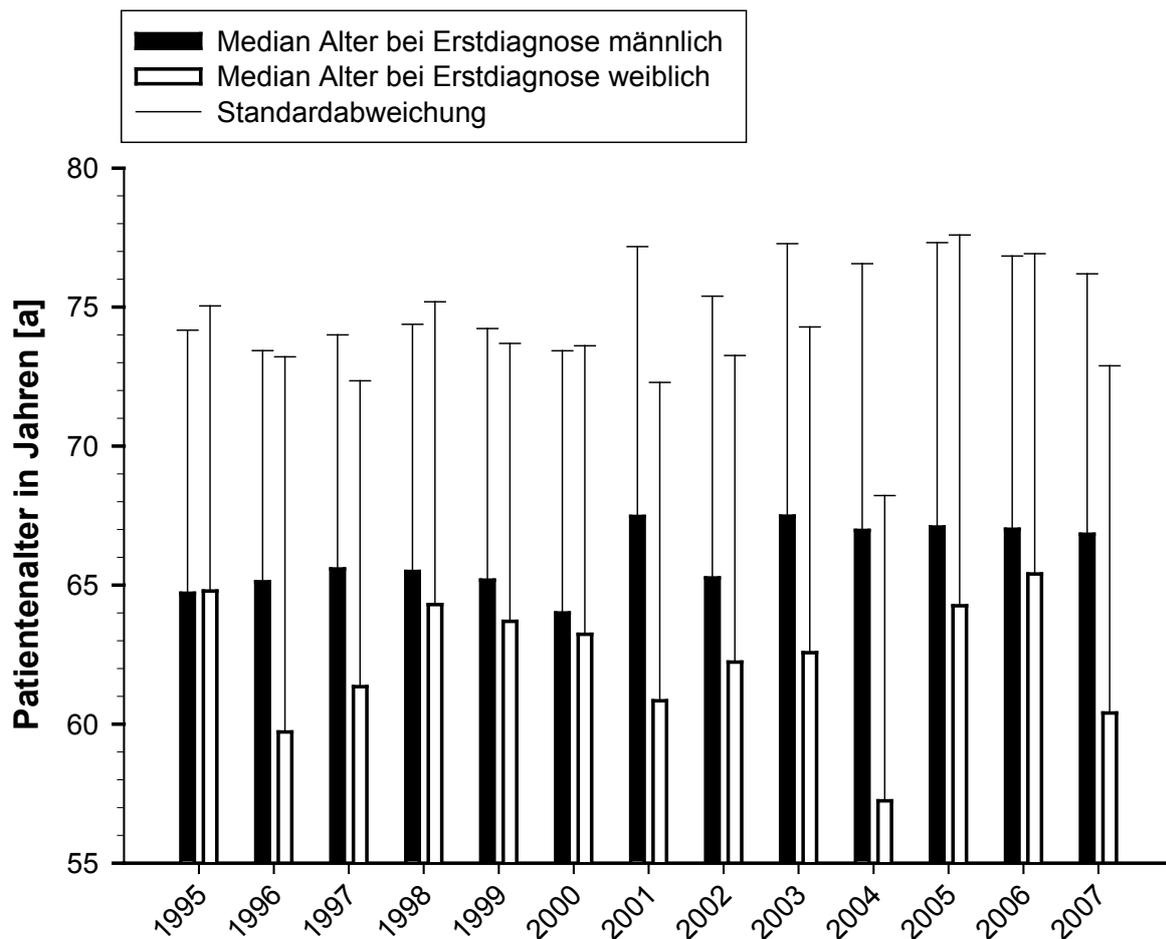


Abbildung 3: Medianes Patientenalter nach Geschlecht



4.4 Histologie

Die häufigsten histologischen Typen: Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, großzelliges Karzinom und SCLC werden bezüglich ihres Auftretens miteinander verglichen.

Angaben zur Histologie liegen bei fast allen Patienten vor. 3302 Datensätze stehen zur Auswertung der Histologien zur Verfügung.

4.4.1 Histologie und Geschlecht

Im gesamten Beobachtungszeitraum ist das Plattenepithelkarzinom mit 38,3 % der Fälle insgesamt, 43,2 % der Fälle bei Männern und 22,9 % bei Frauen, die häufigste Entität. Es folgt das Adenokarzinom mit 34,6 % insgesamt, 31,5 % bei Männern, 44,6 % bei Frauen. Das SCLC ist das nächsthäufige Karzinom mit 16,1 % gesamt, 14,7 % bei Männern, 20,4 % bei Frauen. Das großzellige Karzinom ist mit 1,3 %

insgesamt, 1,2 % bei Männern, 1,8 % bei Frauen, eher selten. Sonstige Karzinome machen insgesamt 2,8 % der Fälle aus, 2,4 % bei Männern, 4,1 % bei Frauen. Unter den sonstigen Karzinomen machen adenosquamöse Karzinome und Karzinoide den Großteil aus. 6,8 % der Karzinome sind nicht weiter klassifiziert, 7,0 % bei Männern, 6,1 % bei Frauen.

Zwischen den Geschlechtern bestehen also erhebliche Unterschiede. Bei Frauen ist das Adenokarzinom am Häufigsten, gefolgt vom PEC, die SCLC stellen bei ihnen einen deutlich höheren Prozentsatz als bei Männern dar. SCLC stehen in den Jahren 1996, 1997, 2001 sogar auf dem zweiten Platz der Häufigkeitsstatistik bei Frauen. 1995 und 2007 traten bei Frauen gleich viele PEC wie SCLC auf.

4.4.2 Histologie und Alter

Das Alter der Patienten korreliert mit der Histologie. Es fällt auf, dass Adenokarzinome bei Patienten zwischen 40 und 49 Jahren mit 38,4 % (über den gesamten Beobachtungszeitraum betrachtet) am häufigsten sind. Bei den unter 40-Jährigen machen Adenokarzinome sogar 63,4 % der Fälle aus.

4.4.3 Histologie und Diagnosejahr

Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes verändern sich die Häufigkeiten der Histologien. 2006 wird das Adenokarzinom mit 37,9 % der Fälle zum häufigsten Karzinom. Die Inzidenz steigt im Jahr 2007 weiter auf 41,6 % an. Bei Männern steigt die Inzidenz der Adenokarzinome kontinuierlich. Im Jahr 2007 ist auch bei ausschließlicher Betrachtung der männlichen Patienten das Adenokarzinom am häufigsten. Im Gegenzug werden bei Männern weniger PEC registriert. Bei den Frauen zeigen sich keine deutlichen Trends.

Abbildung 4 Änderung der Häufigkeitsverteilung von AC und PEC

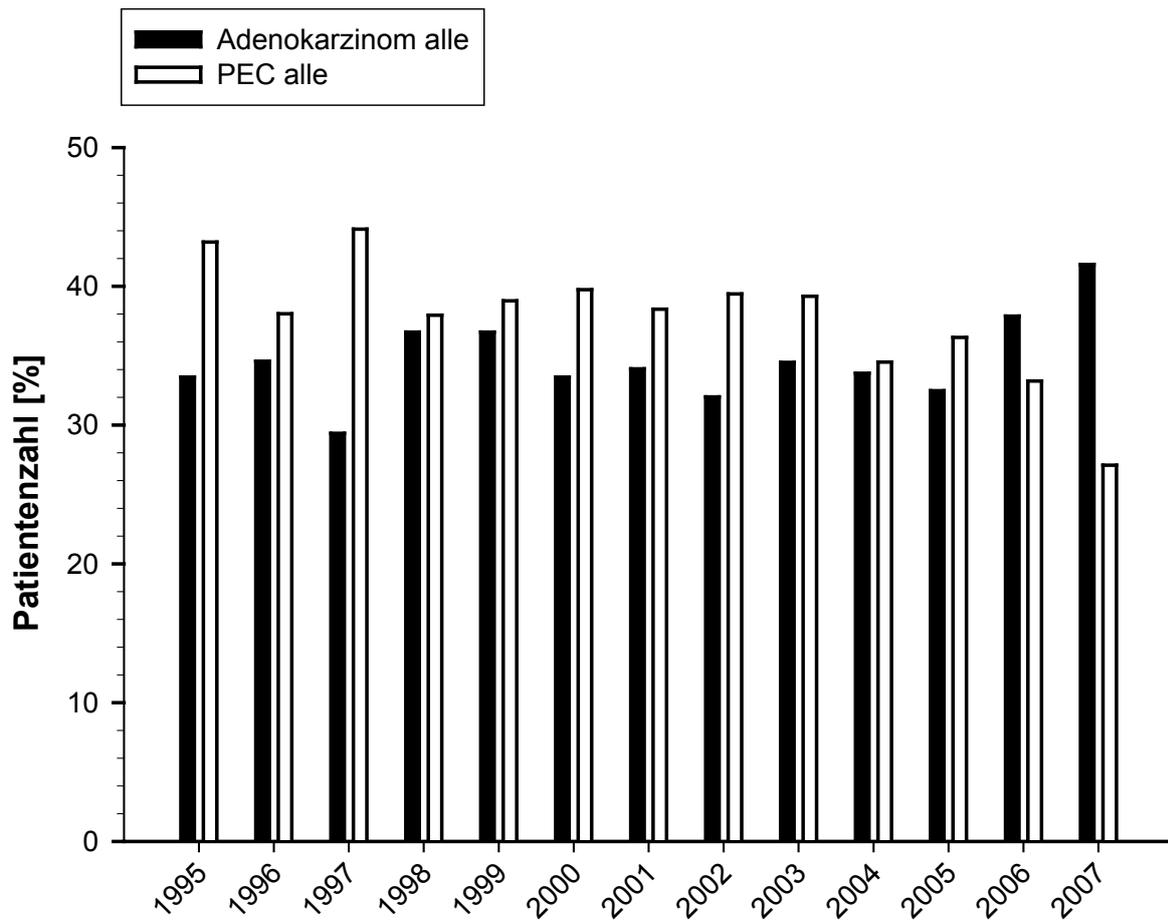
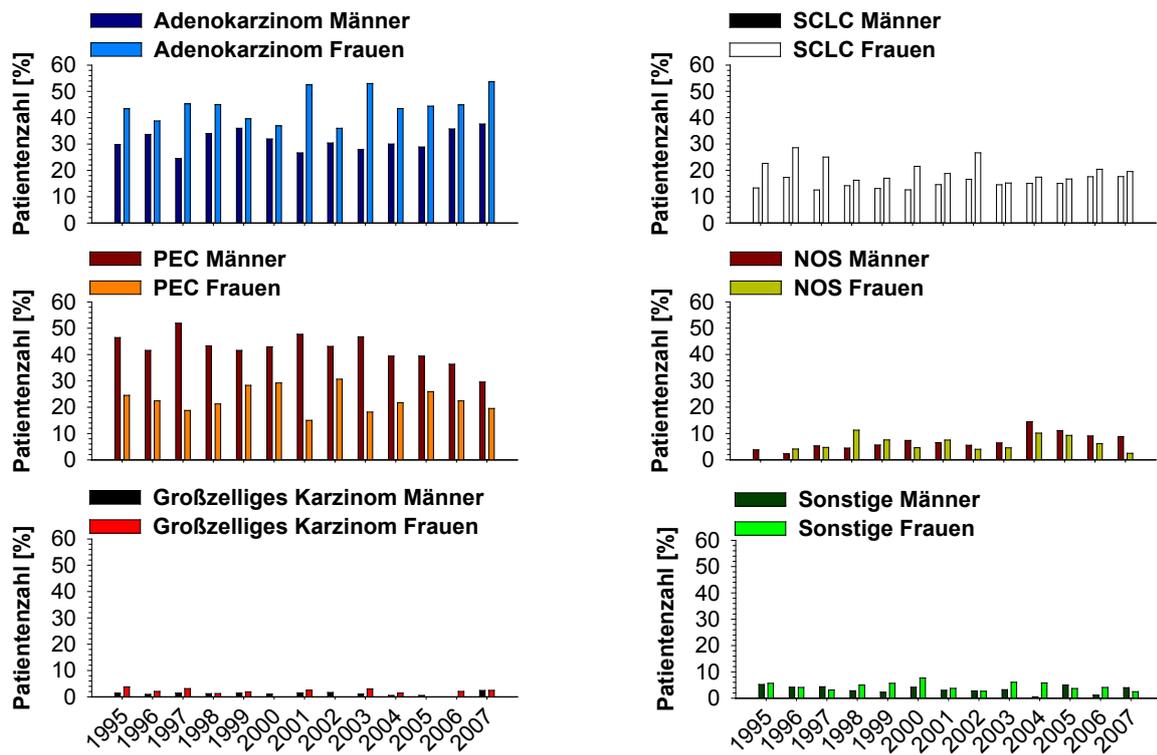


Abbildung 5 Änderung der Häufigkeitsverteilung aller Histologien



4.5 Grading

Angaben liegen in 2004 Fällen vor.

Tabelle 5 Häufigkeitsverteilung der Grade

Grade	Häufigkeit absolut (%)
G1	98 (4,9)
G2	797 (39,8)
G3	1039 (51,8)
G4	70 (3,5)

Gering differenzierte Karzinome sind am häufigsten, mäßig differenzierte Karzinome sind ebenfalls häufig. Die Gruppen der gut differenzierten und entdifferenzierten Karzinome spielen eine untergeordnete Rolle.

4.5.1 Grading und Geschlecht

Zwischen den Geschlechtern sind hinsichtlich des Erkrankungsgrades keine signifikanten Unterschiede zu beobachten.

4.5.2 Grading und Alter

In der Gruppe der < 40-Jährigen liegt in 68 % der Fälle, also überdurchschnittlich häufig, G3 vor. Zwischen den Gruppen der 40-49, 50-59, 60-69 und 70-79-Jährigen zeigen sich keine deutlichen Unterschiede. G3 ist bei allen mit etwa 50 % am häufigsten. Nur bei den > 80-Jährigen sind die mäßig-differenzierten Karzinome mit 48,2 % häufiger als die gering differenzierten mit 44,6 %.

4.5.3 Grading und Histologie

Zunächst fällt auf, dass bei SCLC in 89 % der Fälle kein Grading durch die Pathologen stattgefunden hat. Ansonsten zeigt sich, dass bei großzelligen Karzinomen (72 % G3), SCLC (71,2 % G3), sonstigen Karzinomen (66 % G3), und NOS (68,1 % G3) überdurchschnittlich viele G3 und G4 Karzinome vorliegen. Bei PEC (50,7 % G3) und AC (48,5 % G3) ist der Anteil niedriger.

4.5.4 Grading und Diagnosejahr

Der Prozentsatz der gering differenzierten Karzinome (G3) nimmt im Laufe des Beobachtungszeitraumes auf Kosten der mäßig differenzierten Karzinome (G2) etwas zu. Er steigt von 49,1 % in der ersten Hälfte, auf 55,0 % in der zweiten.

4.6 Rauchen

Der Raucherstatus wurde bei 1645 Patienten erfasst. Davon sind 833 (50,6 %) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aktive Raucher, 717 (43,6 %) sind ehemalige Raucher, 95 (5,8 %) haben nie geraucht. Das heißt, 94,2 % der Fälle sind mit Rauchen assoziiert. Die Menge gerauchter Zigaretten beträgt durchschnittlich 41,41 PY (Standardabweichung: 21,73). Ehemalige Raucher haben mit 38,5 PY (Standardabweichung: 20,79 PY) durchschnittlich signifikant ($p < 0,001$) weniger als aktive Raucher mit 43,88 (Standardabweichung 22,21 PY) geraucht.

4.6.1 Rauchen und Geschlecht

Der Anteil an aktiven Rauchern ist bei beiden Geschlechtern etwa gleich hoch. Bei den Frauen gibt es allerdings einen deutlich größeren Nieraucheranteil von 17,3 % im Gegensatz zu nur 2,2 % Nierauchern unter den Männern. Der Anteil an ehemaligen Rauchern ist bei den Frauen niedriger als bei den Männern.

Die durchschnittliche Menge gerauchter Zigaretten ist bei Männern mit 43,02 PY (Standardabweichung 21,87 PY) signifikant ($p < 0,001$) höher als bei Frauen mit 35,04 PY (Standardabweichung 19,94 PY).

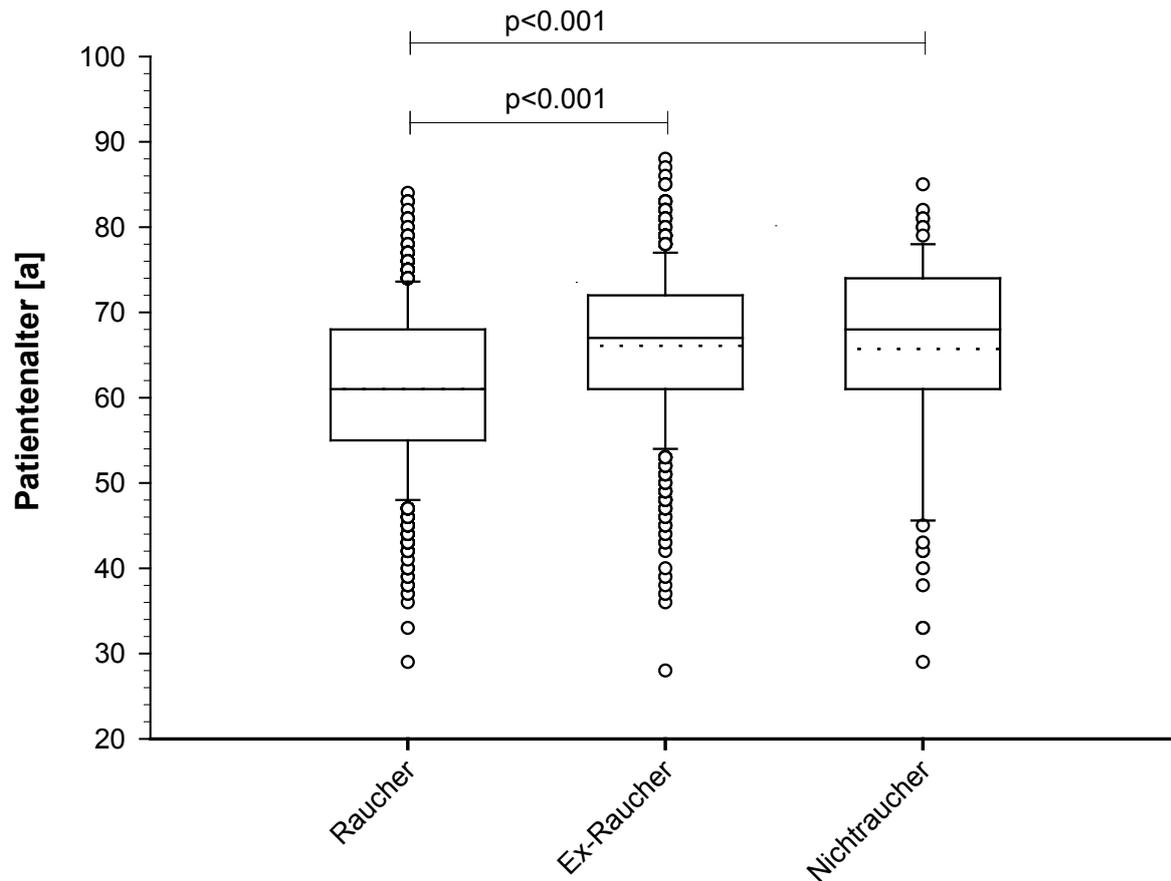
Tabelle 6 Häufigkeitsverteilung Raucher

Geschlecht	Raucherstatus	Fallzahlen	Prozent %
männlich	Ehemalige Raucher	598	47,6
	Nieraucher	28	2,2
	Aktive Raucher	631	50,2
	Gesamt	1257	100,0
weiblich	Ehemalige Raucher	119	30,7
	Nieraucher	67	17,3
	Aktive Raucher	202	52,1
	Gesamt	388	100,0

4.6.2 Rauchen und Alter

Weiterhin ist auffällig, dass aktive Raucher in jüngerem Alter erkranken als ehemaliger Raucher oder Nieraucher. Der Altersmedian liegt bei aktiven Rauchern bei 61,4 Jahren im Gegensatz zu 67,1 und 68,0 Jahren bei ehemaligen Rauchern bzw. Nierauchern.

Abbildung 6 Zusammenhang zwischen Raucherstatus und Alter



4.6.3 Rauchen und Histologie

Es besteht eine Korrelation zwischen Raucherstatus und Histologie. Bei den Nierauchern liegen in 63,2 % der Fälle Adenokarzinome vor. Plattenepithelkarzinome mit 13,7 % und SCLC mit 5,3 % der Fälle sind bei Nierauchern eher selten. Ehemalige Raucher und aktive Raucher zeigen eine ähnliche Verteilung der Histologien. PEC sind in beiden Gruppen mit 37,9 % (aktive Raucher) bzw. 43,9 % (ehemalige Raucher) am häufigsten. Die aktiven Raucher haben mit 19,7 % einen extrem hohen Anteil an den prognostisch ungünstigen SCLC, dieser liegt bei ehemaligen Rauchern mit 14,2 % der Fälle deutlich niedriger.

Abbildung 7 Zusammenhang von Raucherstatus und Histologie

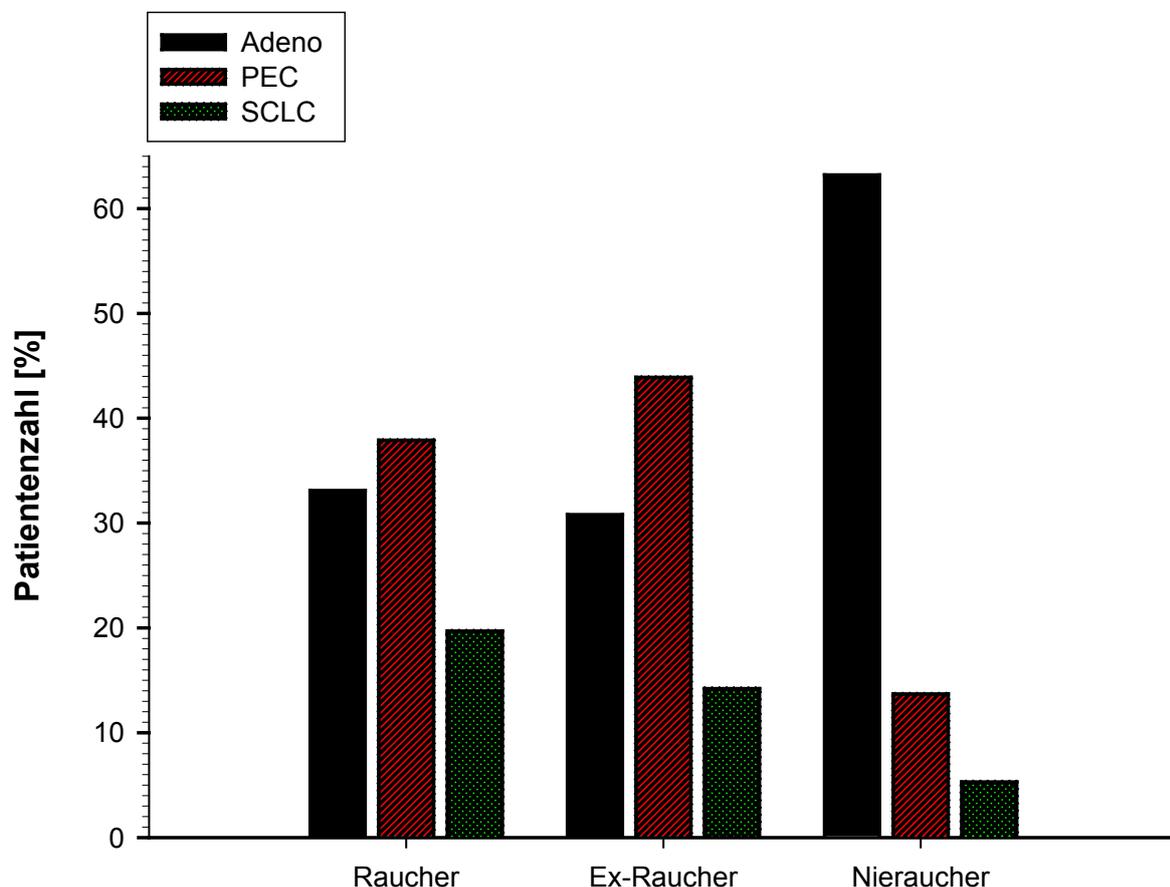
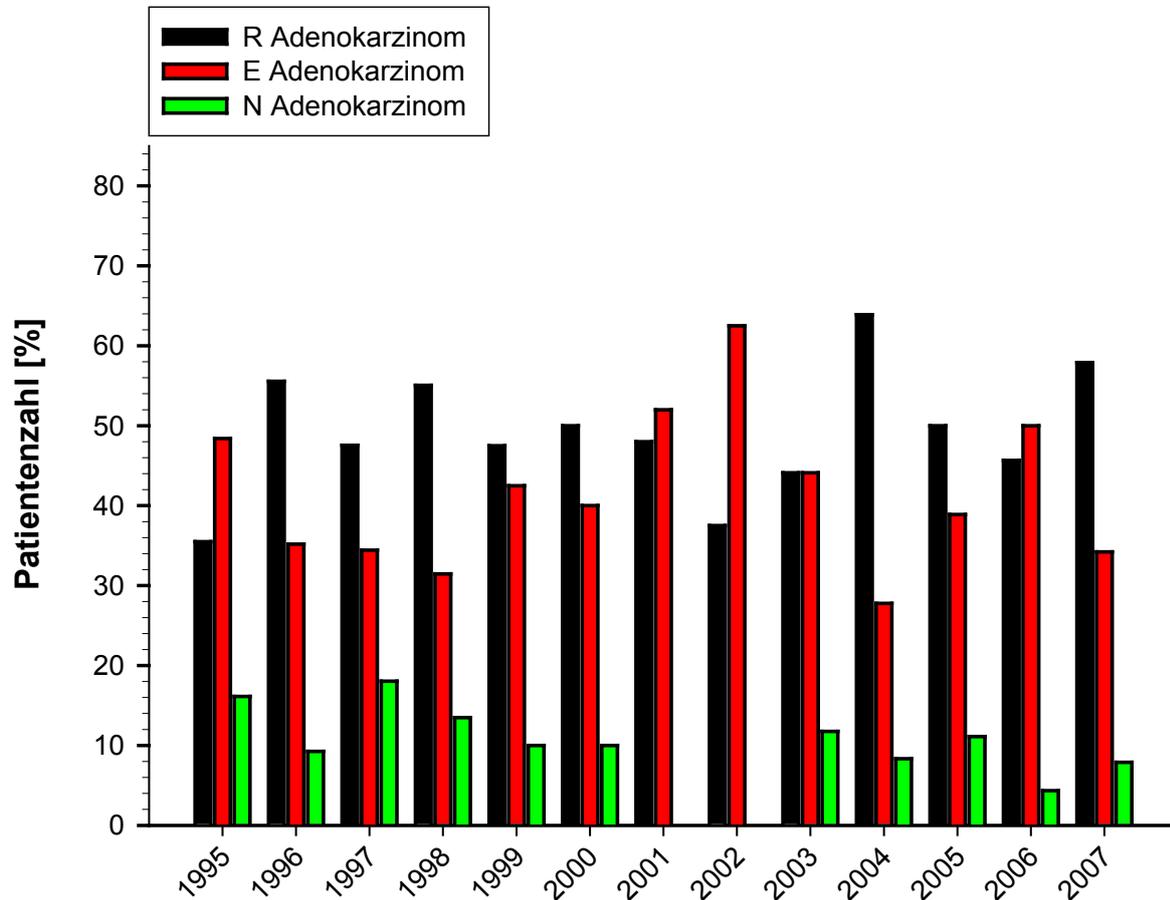


Tabelle 7 Zusammenhang von Raucherstatus und Histologie

Raucherstatus	Histologie	Häufigkeit	Prozent
Ehemalige Raucher	Adenokarzinom	221	30,8
	Großzelliges Karzinom	8	1,1
	PEC	315	43,9
	SCLC	102	14,2
	Sonstige	24	3,3
	NOS	47	6,6
	Gesamt	717	100,0
Nieraucher	Adenokarzinom	60	63,2
	Großzelliges Karzinom	3	3,2
	PEC	13	13,7
	SCLC	5	5,3
	Sonstige	5	5,3
	NOS	9	9,5
	Gesamt	95	100,0
Aktive Raucher	Adenokarzinom	276	33,1
	Großzelliges Karzinom	10	1,2
	PEC	316	37,9
	SCLC	164	19,7
	Sonstige	24	2,9
	NOS	43	5,2
	Gesamt	833	100,0

Auch wenn bei Nierauchern hauptsächlich Adenokarzinome auftreten, zeigt sich dennoch eine Assoziation zwischen Rauchen und der Entstehung von Adenokarzinomen. Nur 10,7 % aller Adenokarzinompatienten sind nämlich Nieraucher.

Abbildung 8 Zusammenhang Adenokarzinome und Rauchen



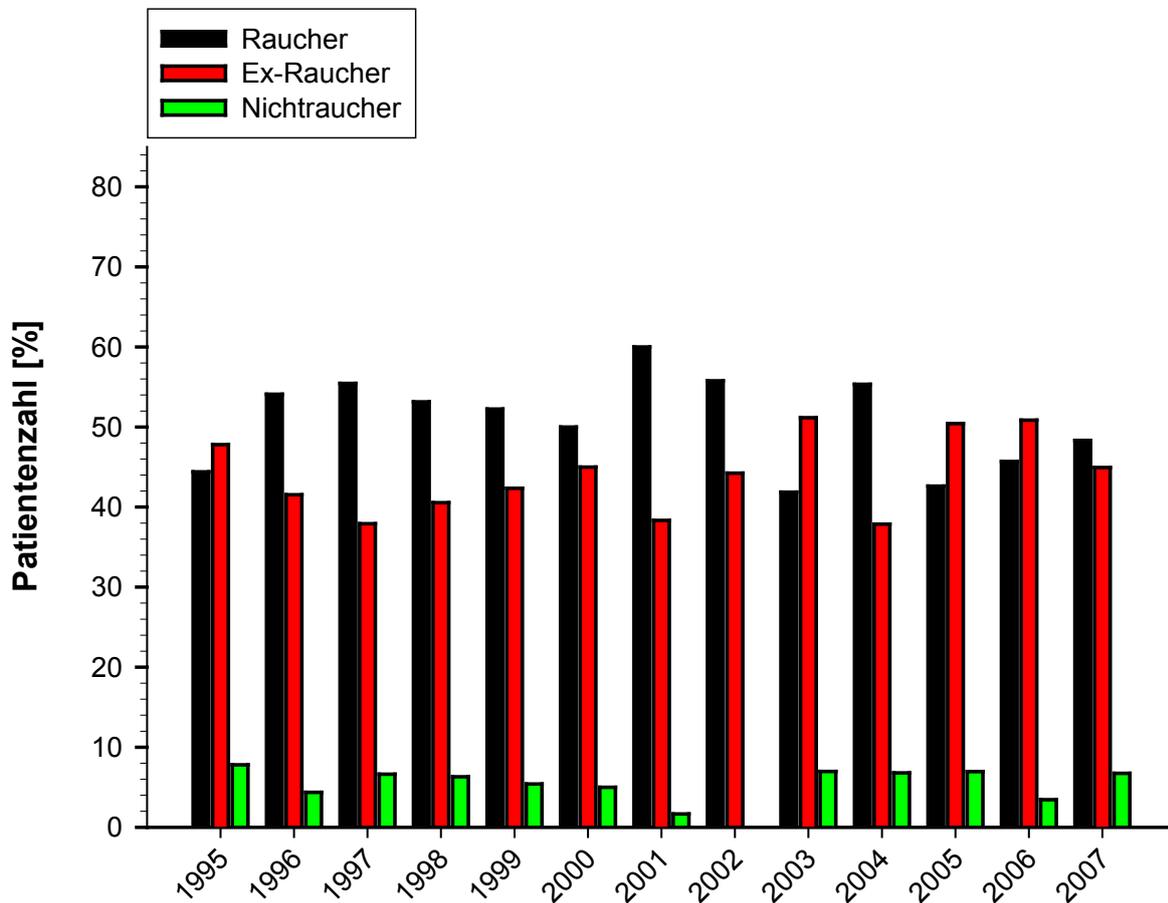
4.6.4 Rauchen und Grading

Bei den Nierauchern liegen in der Mehrzahl der Fälle (48,4 %) mäßig differenzierte (G2) Karzinome vor. Bei ehemaligen (46,9 %) und aktiven Rauchern (52,8 %) sind die gering differenzierten Karzinome (G3) am häufigsten.

4.6.5 Rauchen und Diagnosejahr

Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes nimmt die Zahl der aktiven Raucher tendenziell ab. Dieser Trend betrifft jedoch nur die Männer.

Abbildung 9 Häufigkeitsverteilung Raucherstatus im Beobachtungszeitraum



4.7 Stadium

Zur Auswertung der Stadienhäufigkeiten liegen 3052 Datensätze vor. In 250 Fällen konnte keine genaue Zuordnung zu einem Stadium durchgeführt werden, da Lymphknoten oder Fernmetastasen nicht beurteilbar waren. Die im Folgenden angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf die 3052 gültigen Datensätze.

Die meisten Tumoren werden im fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert. In 48,6 % aller Fälle (44,7 % bei NSCLC) liegt Stadium IV vor.

Es zeigen sich diverse Zusammenhänge zwischen dem Stadium bei Erstdiagnose und weiteren Faktoren.

4.7.1 Stadium und Geschlecht

Bei Frauen wird die Diagnose später gestellt als bei Männern. Bei ihnen liegt in 53,1 % der Fälle Stadium IV (Männer 47,2 %) vor. Die Stadien I-II sind bei Frauen mit 15,7 % seltener als bei Männern mit 19,4 % zu finden.

4.7.2 Stadium und Alter

Betrachtet man verschiedene Altersgruppen, so fällt auf, dass bei den unter 40-Jährigen sehr häufig, in 61,1 % der Fälle, Stadium IV vorliegt. Bei Patienten zwischen 40 und 70 Jahren gibt es keine deutlichen Unterschiede in der Verteilung der Stadienhäufigkeiten (etwa 50 % Stadium IV). Bei den 70-79-Jährigen liegen seltener Fernmetastasen vor (44 %), bei den >80-Jährigen nur noch in 40 % der Fälle.

4.7.3 Stadium und Histologie

Auch die Histologie korreliert eindeutig mit dem Stadium bei Erstdiagnose.

Am frühesten mit 37,3 % der Diagnosen in Stadium I-II werden im vorliegenden Kollektiv die sonstigen Karzinome - dies sind hauptsächlich adenosquamöse Karzinome, Karzinoide und neuroendokrine Karzinome - diagnostiziert.

Plattenepithelkarzinome werden früher diagnostiziert als Adenokarzinome. Bei PEC liegt in 24,1 % der Fälle Stadium I-II vor, in 35,1 % der Fälle Stadium IV. Bei den Adenokarzinomen machen Stadium I-II nur 19,7 % der Fälle aus; das Stadium IV liegt in 52,4 % der Fälle vor.

Am spätesten werden SCLC diagnostiziert. In 69,6 % der Fälle liegt Stadium IV, also extensive-stage-disease, vor. Limited-stage-disease liegt in 30,4 % der Fälle vor. Allerdings besteht die Mehrzahl der Limited-stage-disease Fälle aus Tumoren im Stadium IIIB.

Betrachtet man die Stadienhäufigkeiten der einzelnen histologischen Subtypen je nach Geschlecht, so zeigen sich keine deutlichen Unterschiede. Die häufigere Diagnose von Tumoren im Stadium IV bei Frauen scheint also nicht direkt vom Geschlecht abhängig zu sein, sondern dadurch bedingt zu sein, dass die bei Frauen häufigen Adenokarzinome und SCLC in fortgeschrittenerem Stadium als die bei Männern häufigen Plattenepithelkarzinome diagnostiziert werden.

4.7.4 Stadium und Rauchen

Bei den ehemaligen Rauchern wird die Diagnose früher als bei aktiven Rauchern oder Patienten, die nie geraucht haben gestellt. Stadium IV macht bei den Nierauchern 51,6 % der Fälle aus, bei aktiven Rauchern werden 49,1 % der Fälle im Stadium IV festgestellt. Bei ehemaligen Rauchern wird mit 39,5 % im Stadium IV die Erkrankung am seltensten im metastasierten Stadium diagnostiziert. Stadium I-II liegt bei ehemaligen Rauchern mit 21,7 % häufiger als bei Nierauchern mit 20,7 % oder aktiven Rauchern mit 18,0 % vor.

Abbildung 10 Zusammenhang Raucherstatus und Stadienverteilung

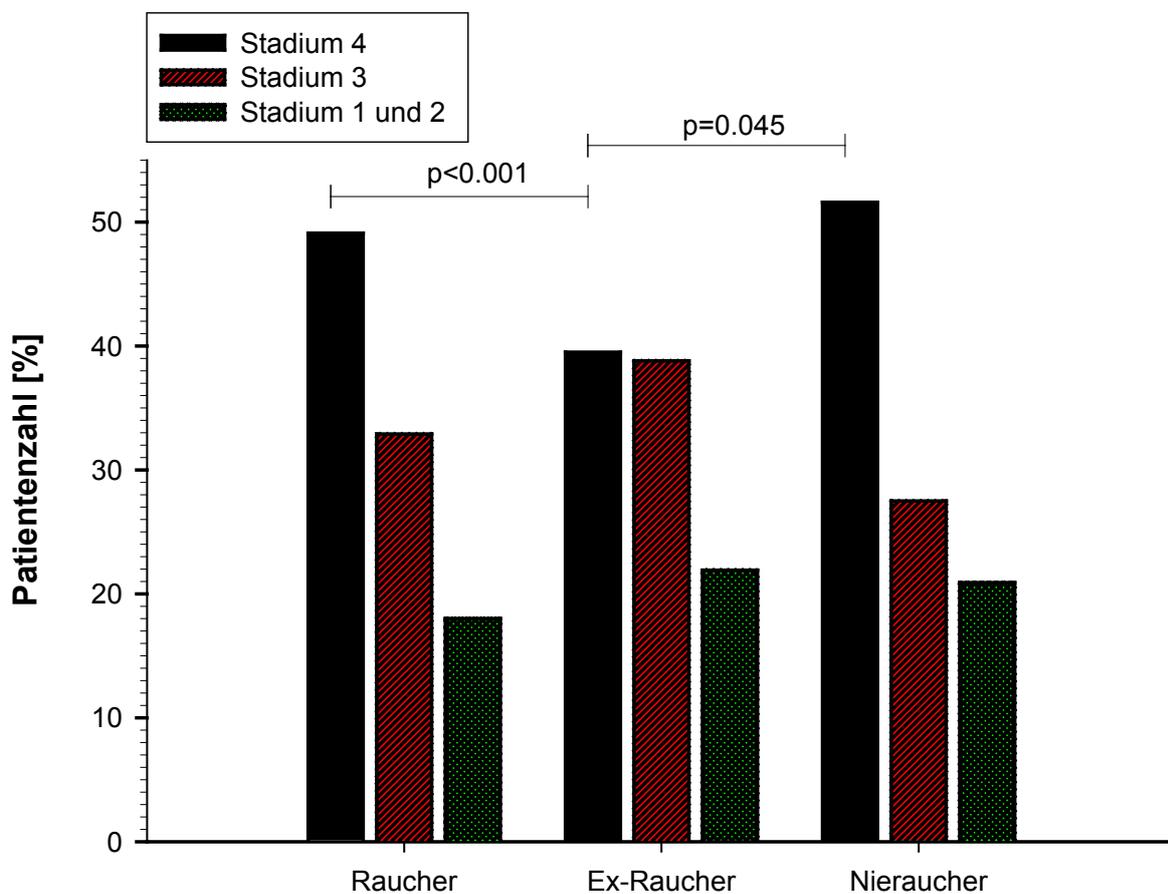
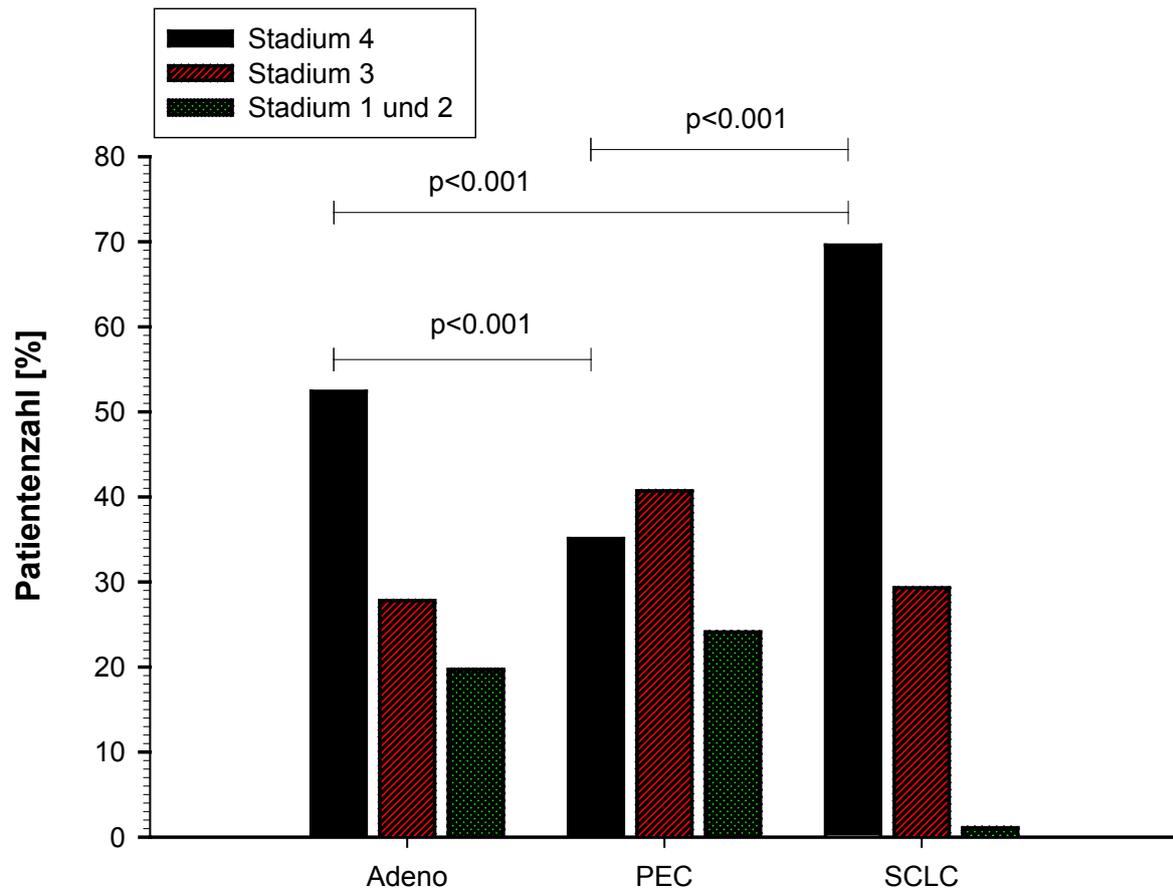
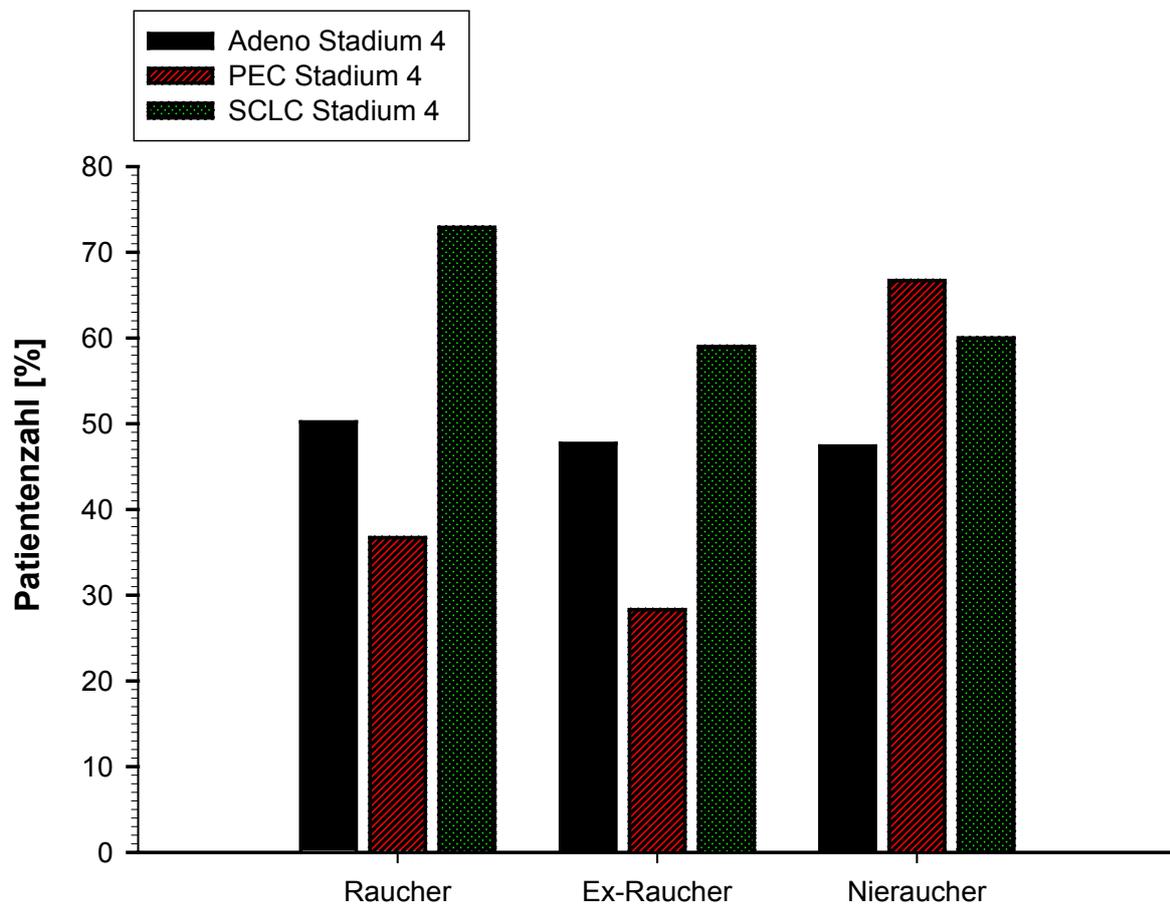


Abbildung 11 Zusammenhang Histologie und Stadienverteilung



Betrachtet man die Stadienhäufigkeiten der einzelnen Histologien je nach Raucherstatus getrennt, so fällt auf, dass die Adenokarzinome bei aktiven und ehemaligen Rauchern als auch bei Nierauchern etwa gleich häufig im Stadium IV diagnostiziert werden. Einen Unterschied ist bei den Plattenepithelkarzinomen und SCLC zu finden, die bei den ehemaligen Rauchern am frühesten auffallen.

Abbildung 12 Zusammenhang: Raucherstatus und Histologie (Stadium IV)



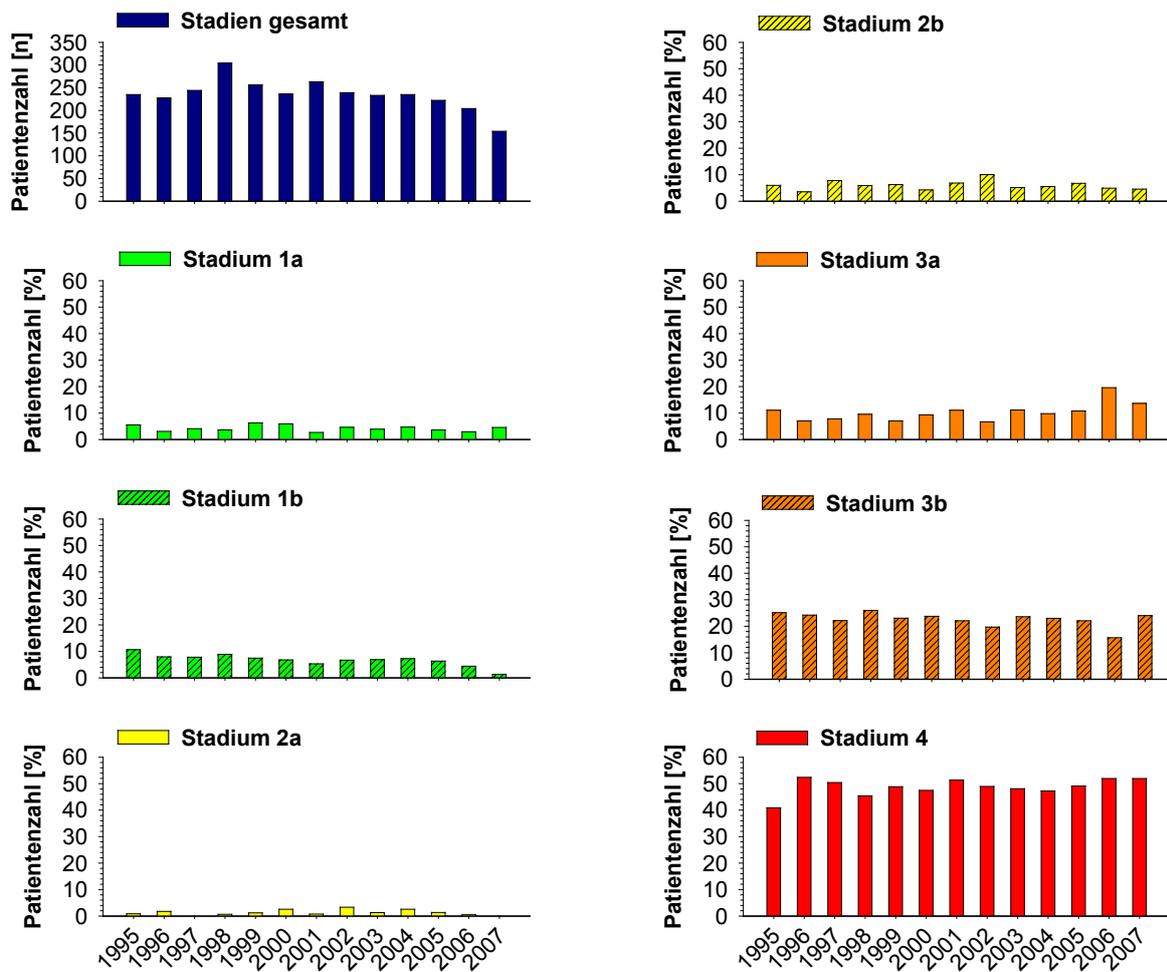
4.7.5 Stadium und Grading

Zwischen den Stadien zeigen sich nur sehr geringe Unterschiede bezüglich des Grades. Gering differenzierte Karzinome (G3) sind in allen Stadien am häufigsten zu finden.

4.7.6 Stadium und Diagnosejahr

Das Diagnosejahr scheint einen eher geringen Einfluss auf das Stadium bei Erstdiagnose zu haben. Im Laufe des Beobachtungszeitraumes zeigt sich allerdings ein leichter Trend zu mehr Diagnosen im Stadium IV.

Abbildung 13 Verteilung der Stadienhäufigkeiten im Beobachtungszeitraum



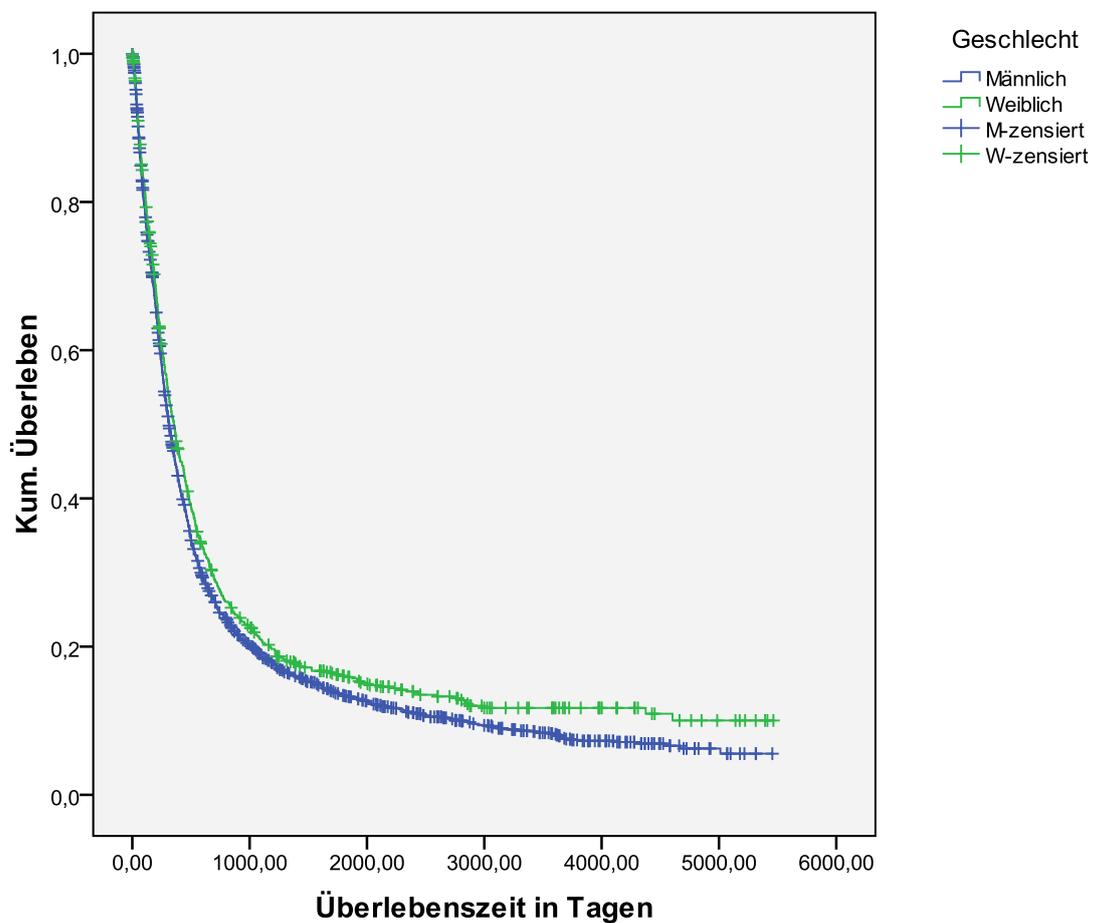
4.8 Überleben

Das nach Kaplan-Meyer geschätzte mediane Überleben beträgt bei Betrachtung aller Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum 321 (Standardfehler 8,8) Tage. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 14 % (1995-2004).

4.8.1 Geschlecht

Frauen überleben mit median 354 (20) Tagen signifikant länger als Männer mit 312 (10) Tagen.

Abbildung 14 Überleben nach Geschlecht



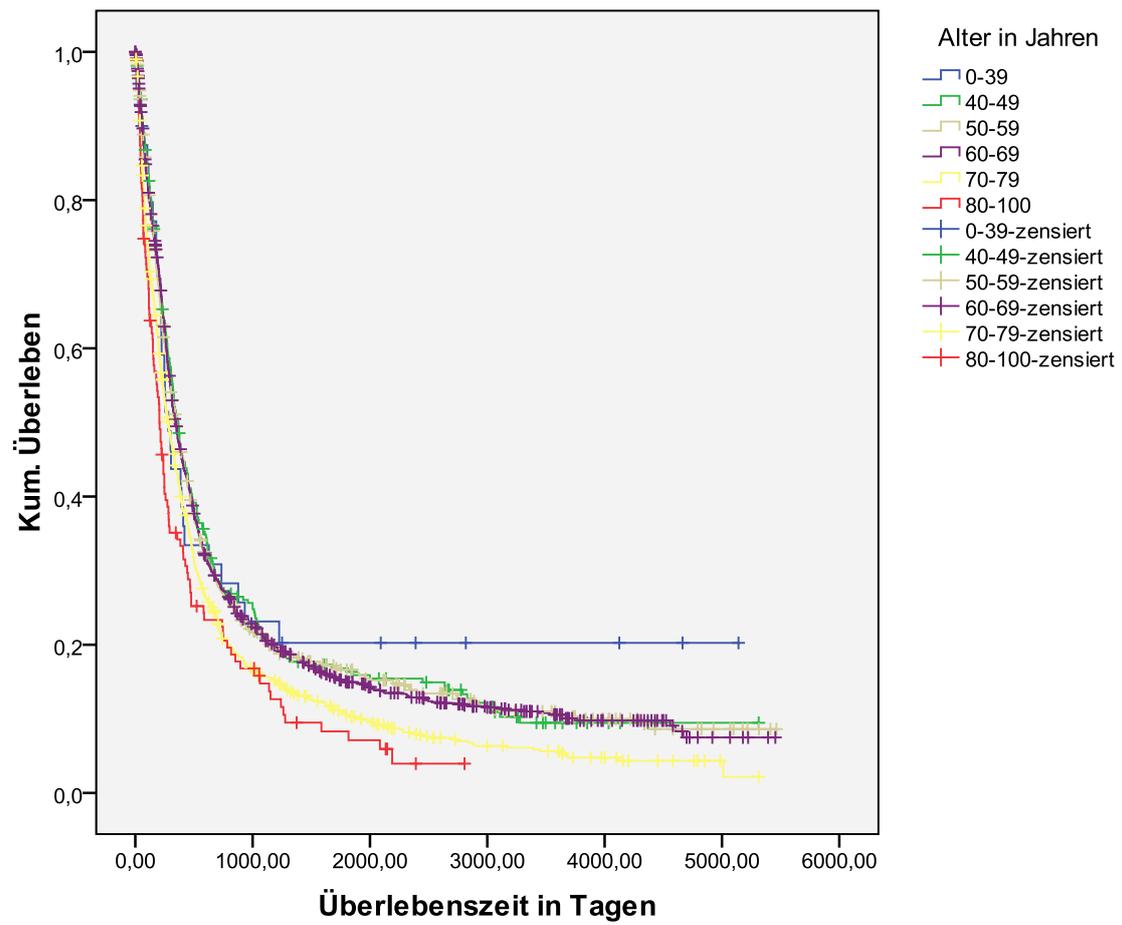
4.8.2 Alter

Signifikante Unterschiede im Überleben zeigen sich im Zusammenhang mit dem Patientenalter bei Diagnosestellung. Für die Gruppe der 40-100-Jährigen gilt, dass die Patienten umso länger leben, je jünger sie bei der Erstdiagnose sind (statistisch linearer Trend). Signifikant längeres Überleben ($p < 0.01$) lässt sich für Patienten mittleren Alters (40-69 Jahre) gegenüber älteren Patienten (>70 Jahre) nachweisen. Auffallend ist, dass Patienten unter 40 Jahren ein etwas geringeres Überleben haben (keine Signifikanz), als die mittleren Alters (40-69 Jahre). Dennoch überleben sie signifikant länger als die 80-100-Jährigen.

Tabelle 8 Überleben nach 10-Jahres-Altersgruppen

Alter in Jahren	Nach Kaplan-Meier geschätztes medianes Überleben in Tagen (Standardfehler in Tagen)
<40	281 (35)
40-49	367 (27)
50-59	354 (21)
60-69	339 (14)
70-79	281 (16)
>80	205 (25)

Abbildung 15 Überleben nach 10-Jahres-Altersgruppen



4.8.3 Histologie

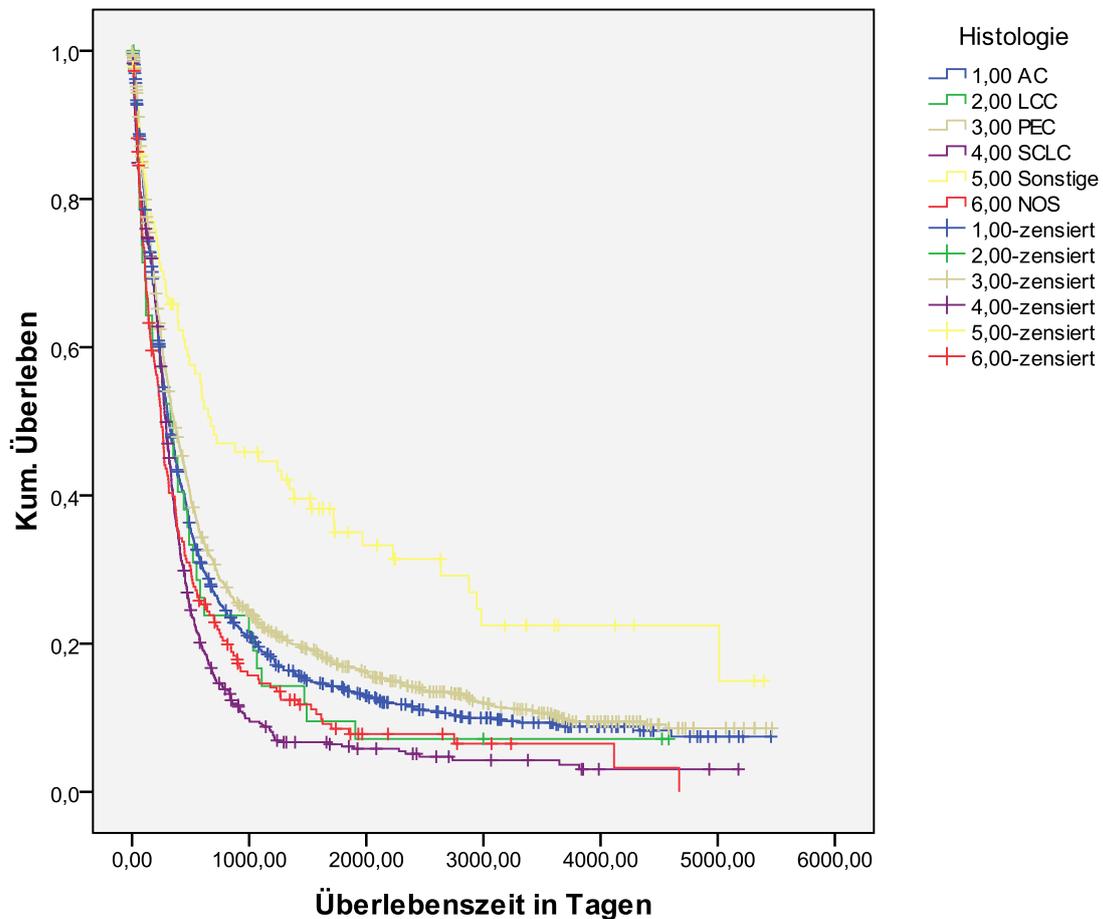
Es zeigen sich signifikante Überlebensunterschiede in Abhängigkeit von der Histologie.

Das mediane Überleben ist bei den NOS mit 250 (18) Tagen am geringsten, gefolgt von SCLC mit median 290 (12) Tagen, dem Adenokarzinom mit median 315 (15) Tagen, dem großzelligen Karzinom mit 329 (82) Tagen. Von den großen Entitäten ist das Überleben bei Plattenepithelkarzinomen mit 360 (18) Tagen signifikant am Besten. Nur das Überleben der Patienten mit sonstigen Karzinomen ist noch höher, nämlich 671 (249) Tage.

Signifikante Unterschiede lassen sich zwischen folgenden Subgruppen feststellen:

NSCLC vs. SCLC, AC vs PEC, AC vs SCLC, AC vs. Sonstige, AC vs. NOS, LCC vs. Sonstige, PEC vs. SCLC, PEC vs. Sonstige, PEC vs. NOS, SCLC vs. Sonstige, Sonstige vs. NOS.

Abbildung 16 Überleben nach Histologie



Diese Unterschiede scheinen unter anderem dadurch bedingt zu sein, dass, wie weiter oben aufgeführt, die Karzinome in Abhängigkeit von ihrer Histologie in früherem oder späterem Stadium diagnostiziert werden. Vergleicht man das Überleben in Abhängigkeit von der Histologie für jedes Stadium einzeln miteinander, so zeigen sich bezüglich der drei großen Entitäten Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom und SCLC nämlich keine signifikanten Unterschiede. Signifikant längeres Überleben lässt sich pro Stadium und Histologie nur im Vergleich sonstige Karzinome vs. Adenokarzinome in den Stadien I und II nachweisen.

4.8.3.1 Histologie und Geschlecht

Unterteilt man das Kollektiv nach den verschiedenen Histologien und vergleicht dann die Geschlechter untereinander, so überleben Frauen, bei PEC, AC und SCLC länger. Signifikanz lässt sich nur bei AC nachweisen ($p < 0,05$ nach Log-Rank und Tarone ware). Ein deutlicher Trend zeigt sich bei den SCLC ($p = 0,067$ nach Log Rank, $p = 0,056$ nach Breslow und Tarone Ware).

Ganz besonders ausgeprägt ist der Unterschied, wenn man das Kollektiv weiter nach dem Raucherstatus aufteilt. Adenokarzinompatientinnen, die nie geraucht haben leben median 463 (92) Tage, Männer mit AC, die nie geraucht haben, überleben nur 336 (32) Tage.

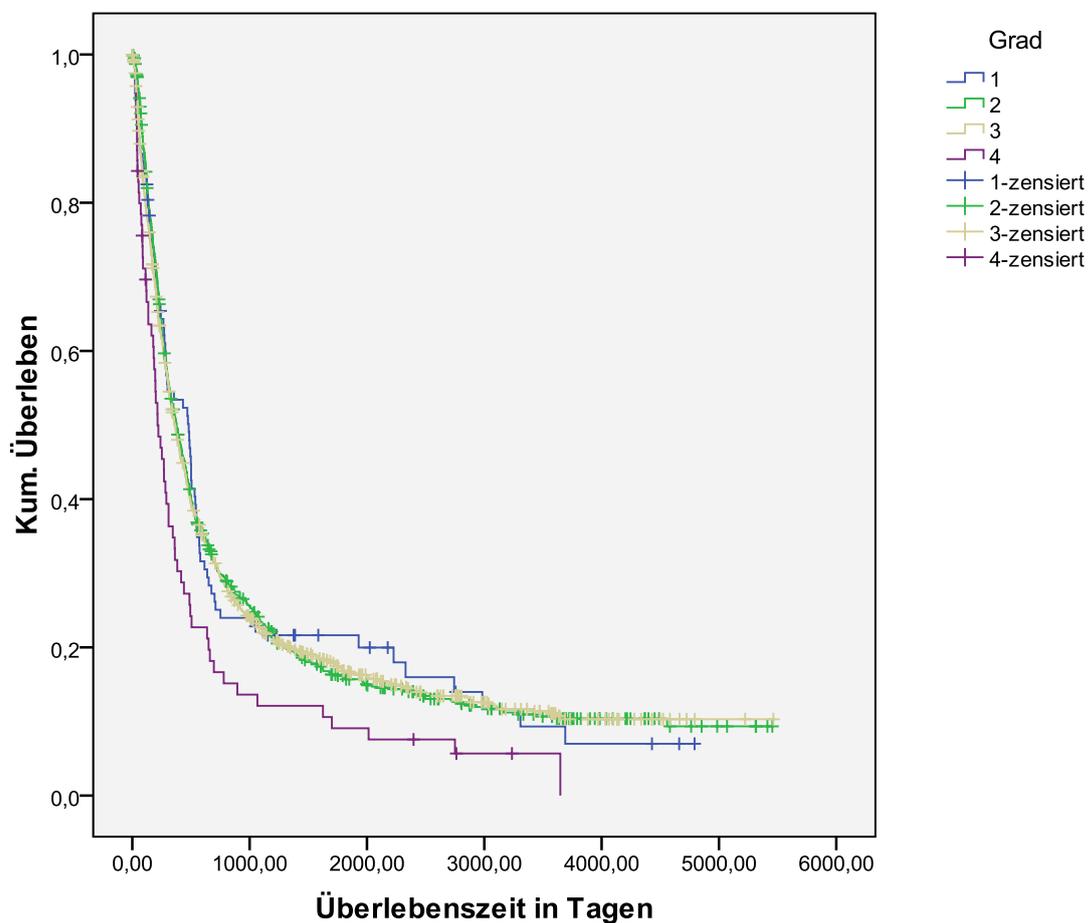
4.8.4 Grading

Im Vergleich der Grade untereinander lässt sich tendenziell zeigen, dass das Überleben umso länger ist, je besser die Differenzierung ist. Signifikante Unterschiede lassen sich jeweils zwischen G1 und G4, G2 und G4, sowie G3 und G4 nachweisen.

Tabelle 9 Überleben nach Grading

Grade	Nach Kaplan-Meier geschätztes medianes Überleben in Tagen (Standardfehler in Tagen)
G1	481(101)
G2	378 (24)
G3	354 (16)
G4	215 (32)

Abbildung 17 Überleben nach Grading

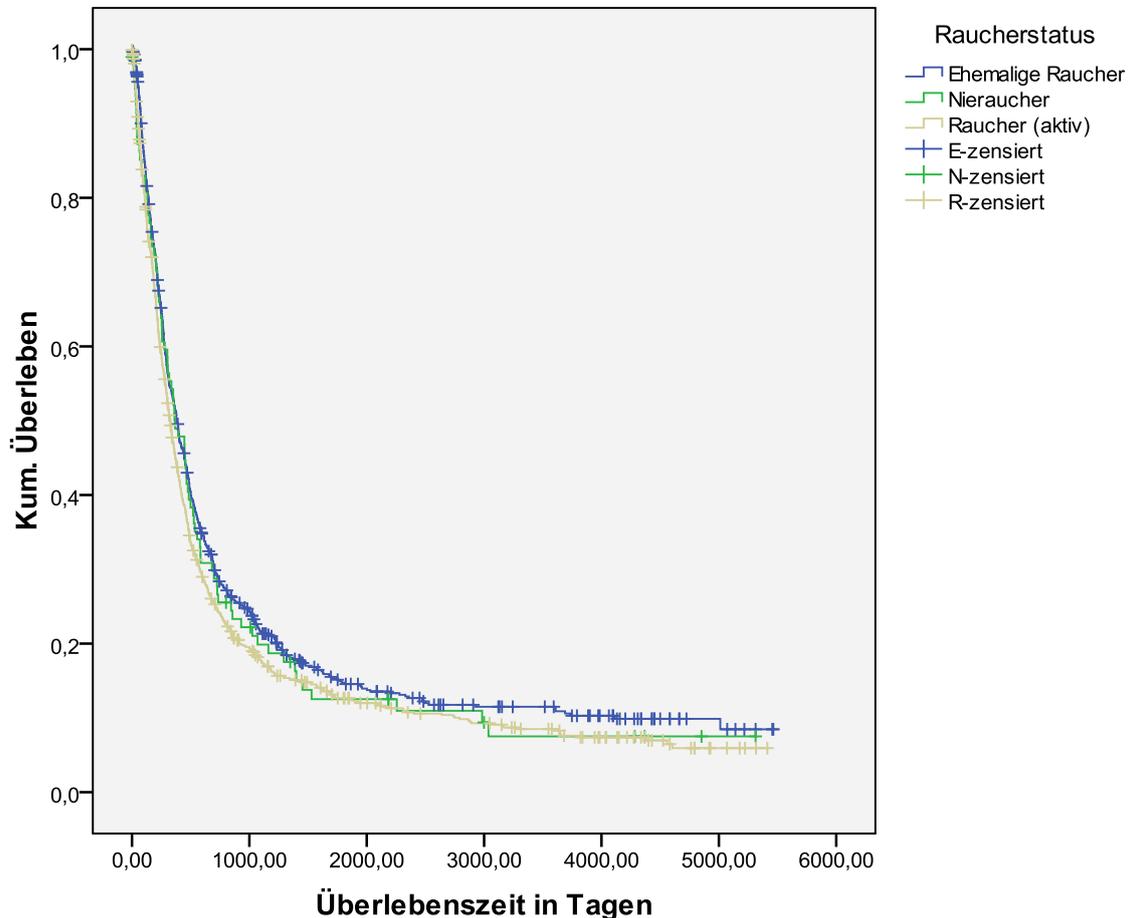


4.8.5 Rauchen

Auffallend sind auch deutliche Unterschiede im Überleben in Zusammenhang mit dem Raucherstatus. Ehemalige Raucher überleben median 383 Tage und somit signifikant ($p < 0,05$) länger als aktive Raucher (324 Tage). Und das obwohl sie bei

Diagnosestellung durchschnittlich älter sind. Für die Gruppe der Nieraucher lässt sich im Vergleich zu beiden anderen Gruppen kein signifikant unterschiedliches Überleben nachweisen. Die Fallzahl der Nieraucher ist allerdings sehr gering.

Abbildung 18 Überleben nach Raucherstatus



Dies lässt sich zum einen dadurch erklären, dass -wie oben aufgeführt- bei ehemaligen Rauchern die Diagnose seltener im metastasierten Stadium gestellt wird und dass Nieraucher sehr selten an den prognostisch ungünstigen SCLC erkranken. Zum anderen fällt auf, dass Nieraucher bei ausschließlicher Betrachtung der bei ihnen häufigsten Adenokarzinome mit 450 Tagen (62) tendenziell am längsten Überleben (keine Signifikanz). Dem gegenüber stehen mediane Überlebenszeiten von 356 Tagen (34) bei ehemaligen Rauchern mit AC und 321 Tagen (28) bei aktiven Rauchern mit AC. Weiterhin ist auffallend, dass aktive Raucherinnen mit 405 (45) Tagen signifikant länger überleben als aktive (männliche) Raucher 307 (15) Tage. Bei ehemaligen Rauchern oder Nierauchern lässt sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern messen.

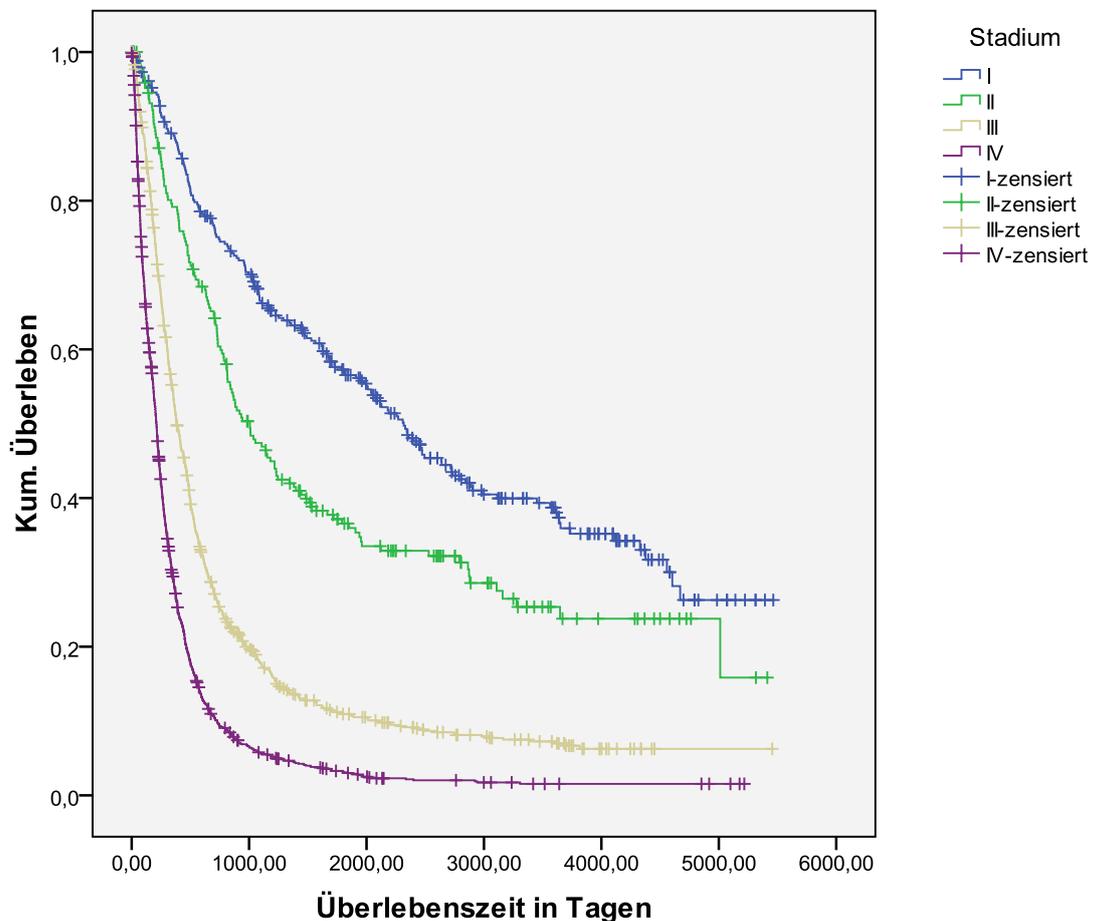
4.8.6 Stadium

Von allen untersuchten Faktoren beeinflusst das Stadium bei Erstdiagnose das Überleben am meisten. Die Unterschiede des medianen Überlebens sind hier am größten ($p < 0,0001$ im Vergleich jeder Gruppe mit jeder anderen).

Tabelle 10 Überleben nach Stadium

Stadium	Nach Kaplan-Meier geschätztes medianes Überleben in Tagen (Standardfehler)
I	2317 (185)
II	1007 (116)
III	383 (17)
IV	211 (6)

Abbildung 19 Überleben nach Stadium



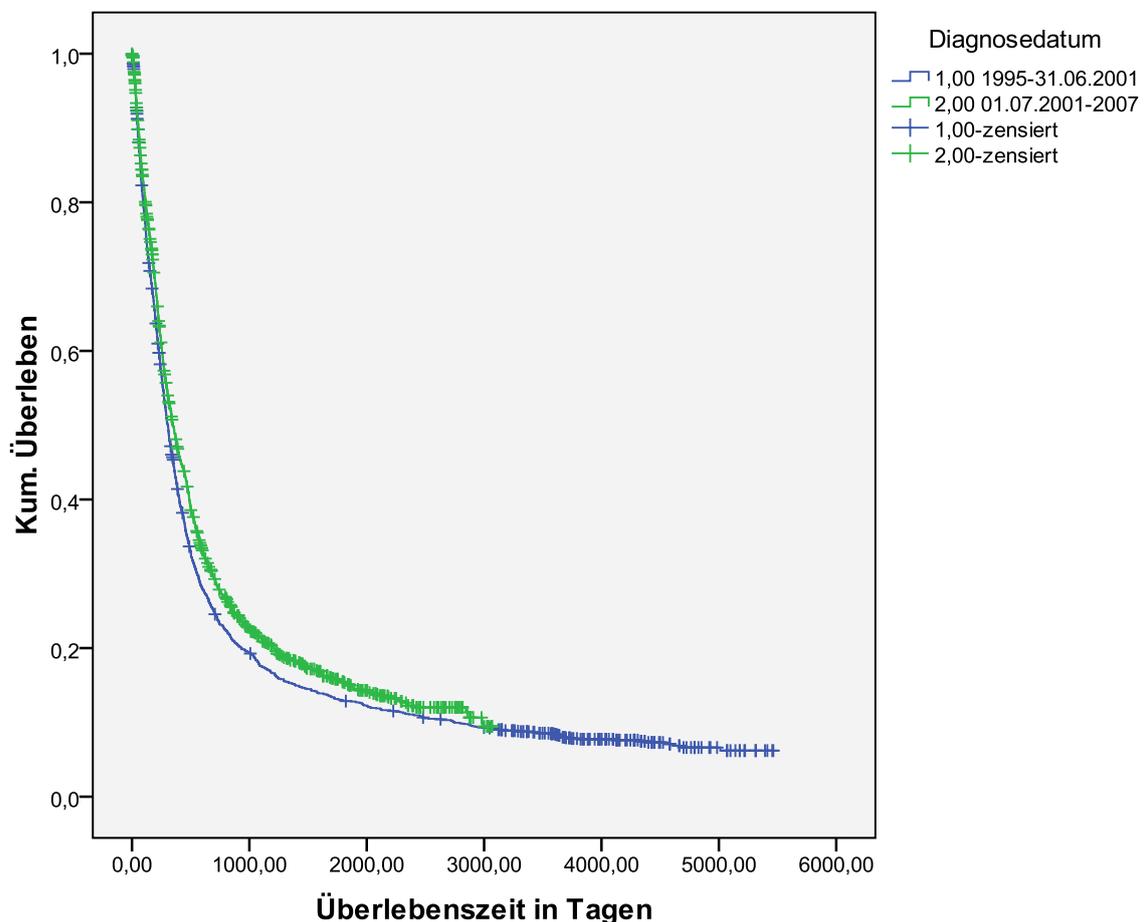
4.8.6.1 Stadium und Geschlecht

Es zeigt sich bezüglich des Überlebens je nach Stadium ein signifikanter Geschlechtsunterschied in den Stadien III ($p < 0,05$) und IV ($p < 0,01$); Frauen überleben länger. In den Stadien I und II sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern festzustellen.

4.8.7 Diagnosejahr

Das mediane Überleben ist in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes (07.2001-12.2007) mit 350 (15) Tagen signifikant besser als in der ersten Hälfte (01.1995-06.2001), in der es 306 (11) Tage beträgt.

Abbildung 20 Überleben nach Diagnosejahr



Teilt man den Beobachtungszeitraum in Ein-Jahres-Intervalle, so zeigt sich bei Patienten, deren Diagnose 2003 gestellt wurde, mit 384 (53) Tagen das längste mediane Überleben. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für saarländische

Patienten, die 2004 erkrankt sind (Dies ist das letzte Diagnosejahr, in dem für den Großteil der Patienten eine Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren gegeben ist.) 17,9 %. 1995 betrug sie 12,2 %.

Das mediane Überleben stieg von 281 (33) Tagen im Jahr 1995 auf 384 (53) Tage 2003 an. Es zeigt sich also eine deutliche Verbesserung.

In den Jahren 2006 und 2007 ist das nach Kaplan-Meier geschätzte Überleben wieder etwas niedriger. Da der Beobachtungszeitraum für diese Patienten jedoch sehr kurz ist, sind diese Werte wahrscheinlich fehlerhaft.

4.8.7.1 Diagnosejahr und Geschlecht

Table 11 Überleben nach Diagnosejahr und Geschlecht

Geschlecht	Nach Kaplan-Meier geschätztes medianes Überleben in Tagen 1995-2001	Nach Kaplan-Meier geschätztes medianes Überleben in Tagen 2001-2007
männlich	300 (12)	335 (17)
weiblich	316 (24)	397 (37)

Eine signifikante Verbesserung des Überlebens hat bei beiden Geschlechtern stattgefunden. Bei Frauen ist sie ausgeprägter ($p < 0,01$) als bei Männern ($p < 0,05$ nach Tarone-Ware und Breslow; $p = 0,69$ nach Log Rank).

4.8.7.2 Diagnosejahr und Alter

Signifikante Verbesserungen des Überlebens im Vergleich der Diagnosedatumsgruppen waren in den Altersgruppen der 50-59 Jährigen ($p < 0,05$ nach Breslow und Tarone-Ware), der 60-69 Jährigen ($p < 0,05$), der 70-79-Jährigen ($p < 0,05$ nach Breslow und Tarone-Ware) und der 80-100-Jährigen ($p < 0,05$) messbar. In der Gruppe der unter 50-Jährigen ließ sich keine signifikante Verlängerung des Überlebens feststellen.

4.8.7.3 Diagnosejahr und Histologie

Eine signifikante Verbesserung des Überlebens im Laufe des Beobachtungszeitraumes lässt sich für AC und SCLC zeigen. Bei allen anderen Histologien zeigen sich nur tendenziell bessere Überlebenszeiten.

Abbildung 21 Überleben nach Diagnosejahr Adenokarzinom

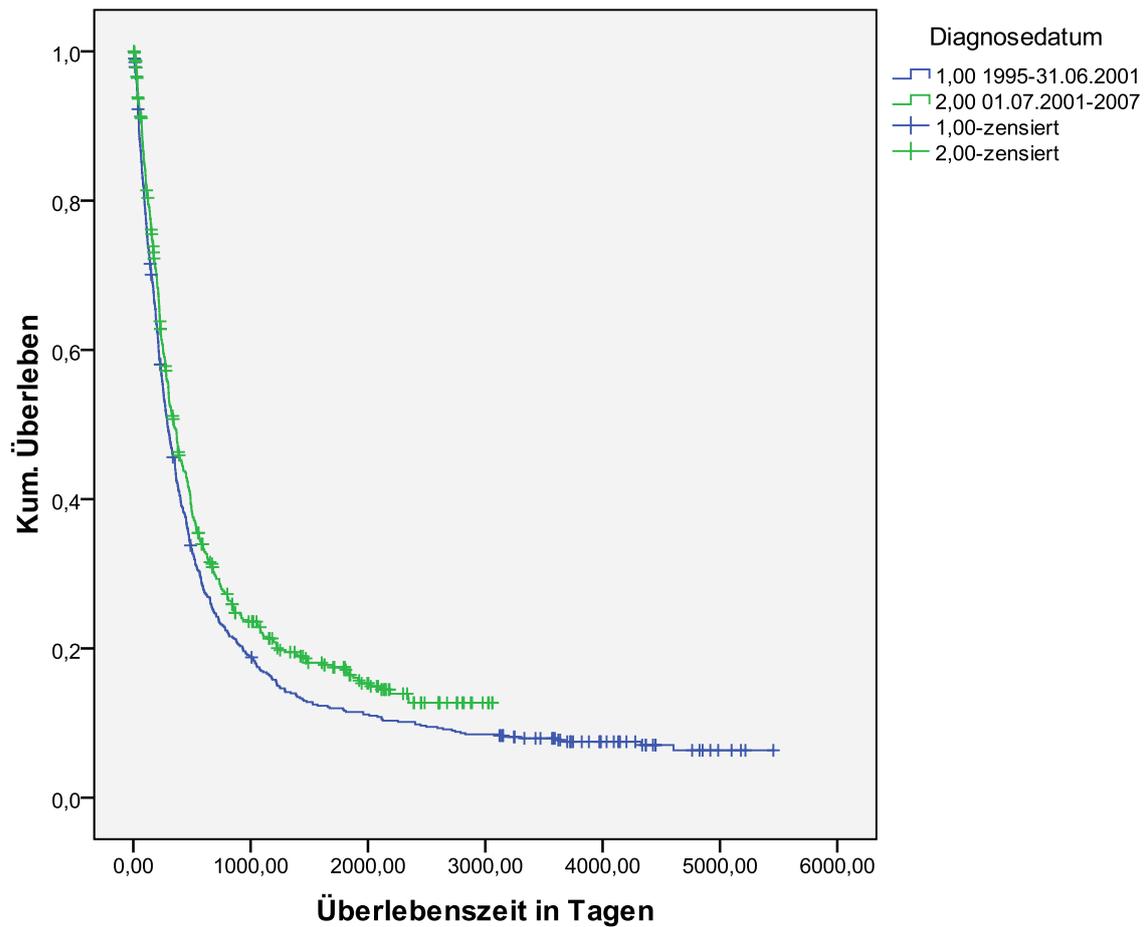
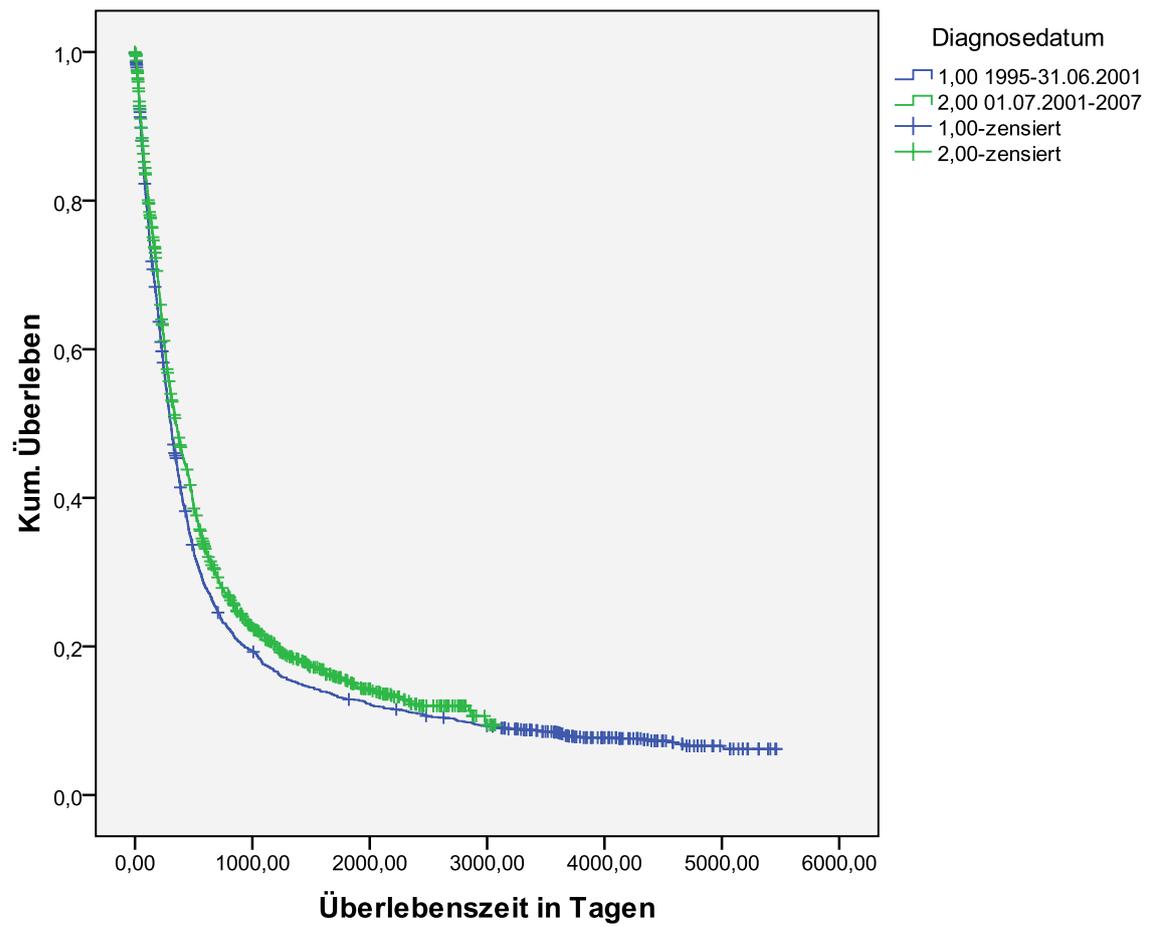


Abbildung 22 Überleben nach Diagnosejahr SCLC



4.8.7.4 Diagnosejahr und Stadium

Für die Stadien III und IV lässt sich innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine signifikante Verbesserung des Überlebens zeigen. In den frühen Stadien I und II liegt nur tendenziell ein längeres Überleben vor. Signifikanz lässt sich nicht nachweisen.

Abbildung 23 Überleben nach Diagnosejahr Stadium III

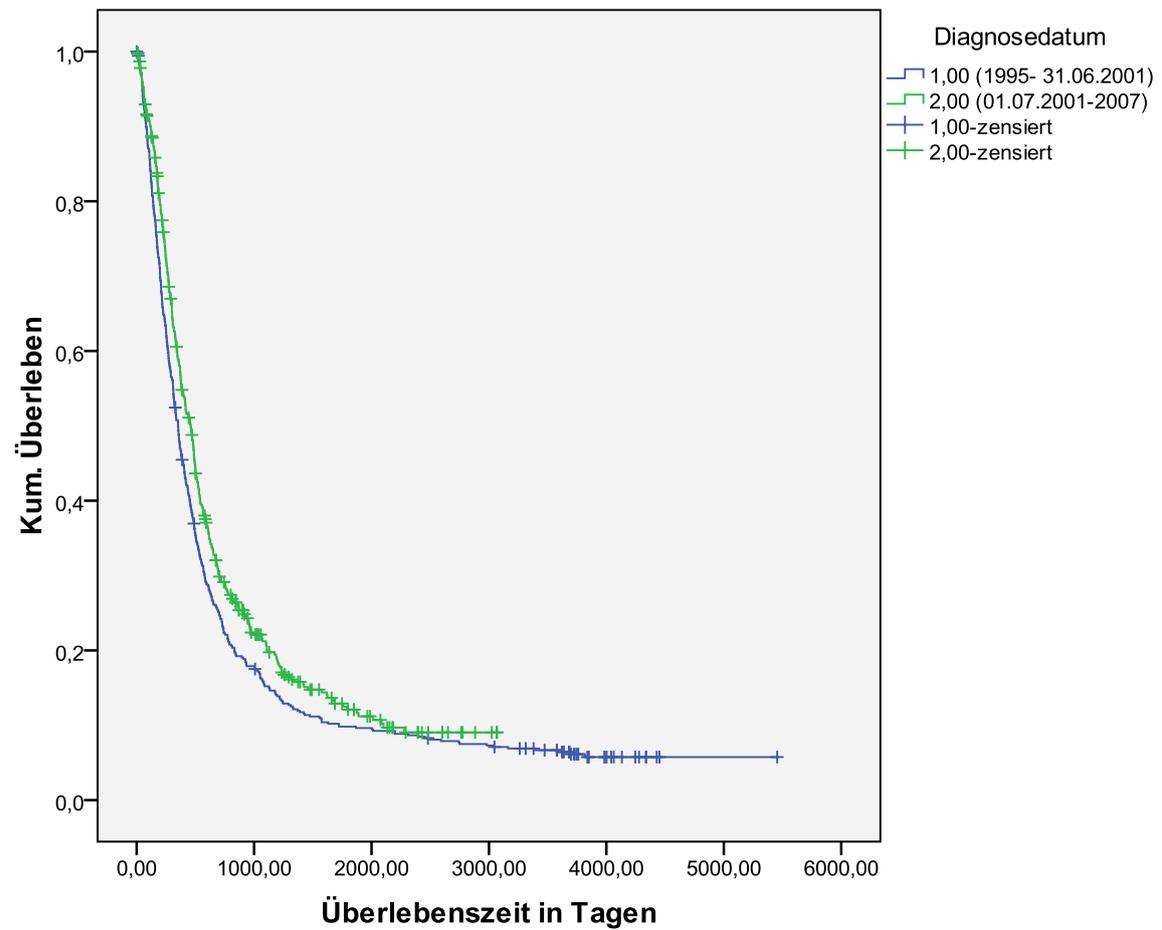
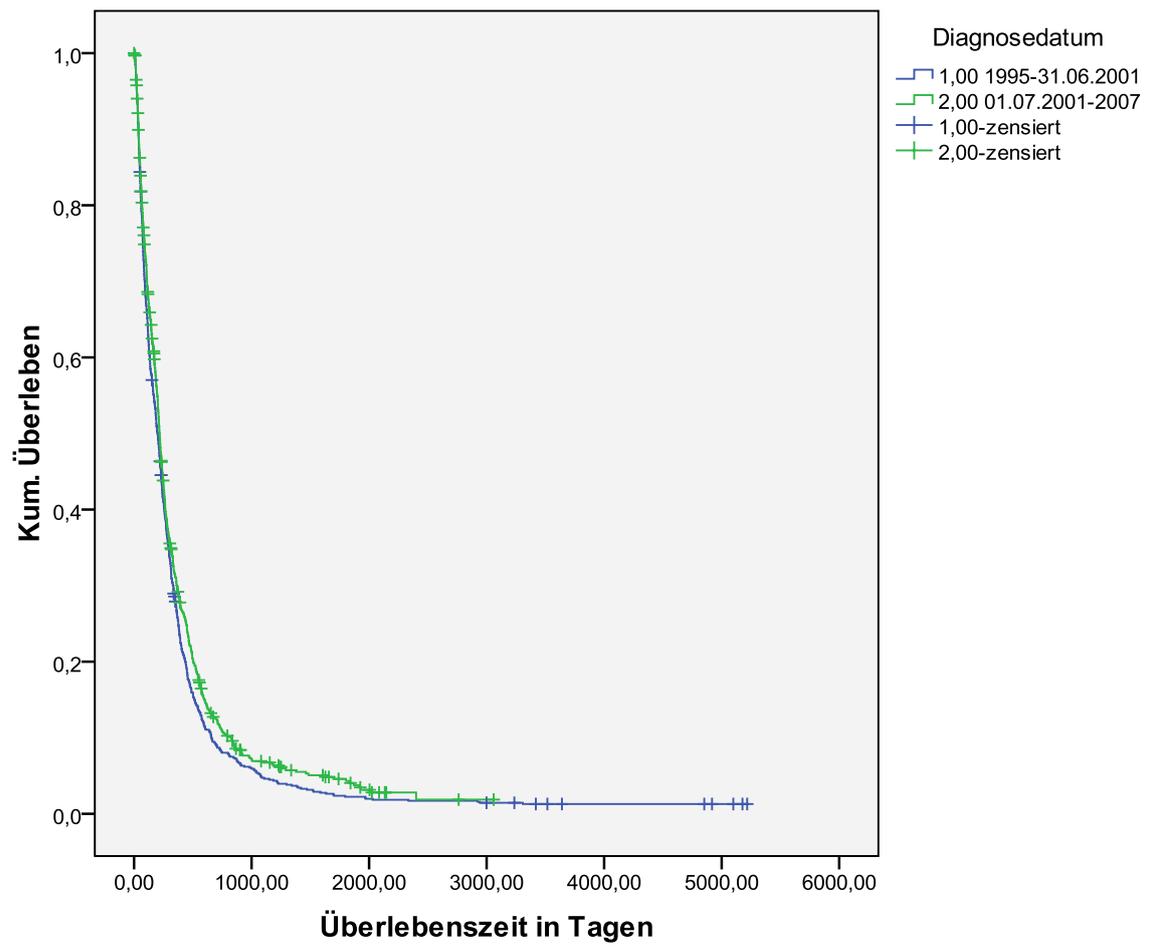


Abbildung 24 Überleben nach Diagnosejahr Stadium IV



5 Diskussion

5.1 Zahl der Neuerkrankungen

Im Beobachtungszeitraum von 1995 bis 2007 wurden 3302 Patienten mit Lungenkarzinom an der Universitätsklinik Homburg / Saar vorstellig. Im gesamten Saarland betrug die Inzidenz bösartiger Neubildungen von Luftröhre, Bronchien und Lunge (Nr. 162 nach ICD 9) im gleichen Zeitraum 10432⁴². Die Zahl der an der Uni Homburg vorstelligen Patienten nahm während des Beobachtungszeitraumes ab, obwohl die Zahl der Neuerkrankungen im Saarland und der Region sich nicht deutlich änderte⁴². 1995 stellten sich 267 Patienten vor, 2007 waren es 166.

5.2 Das Geschlechterverhältnis

In unserem Beobachtungszeitraum waren 2507 (75,7 %) Patienten männlich, 803 (24,3 %) weiblich. Das Verhältnis von etwa 3:1 entspricht dem saarlandweiten Verhältnis von 7740 (74,2 %) männlichen Patienten zu 2692 (25,8 %) Patientinnen⁴². Deutschlandweit lag das Verhältnis Männer: Frauen mit 2,8: 1 im Jahr 2001 (also in der Mitte des Beobachtungszeitraumes) geringfügig niedriger. 2007 lag es bei 2,35:1¹⁷⁴. Deutschlandweit liegt also ein etwas größerer Frauenanteil als in unserem Kollektiv vor. Im Saarland, deutschland- und weltweit zeigte sich, dass der prozentuale Frauenanteil in den letzten Jahren stetig gestiegen ist^{22, 42, 83, 155, 174}. Auch in unserem Patientenkollektiv zeigt sich dieser Trend. In der ersten Hälfte des Beobachtungszeitraumes waren 22,4 % (Quotient M/W 3,46) der Patienten weiblich. In der zweiten Hälfte waren es 26,4 % (Quotient M/W 2,78). Prozentual gesehen erkrankten 1998, 2000 - 2004 und 2007 mehr Frauen als im Gesamtdurchschnitt. In verschiedenen Krebsregistern der Welt zeigen sich extreme Unterschiede, was den Frauenanteil betrifft. In den USA liegt er mit fast 50 %¹⁴⁵ deutlich höher als bei uns, in anderen europäischen Staaten ist der Frauenanteil ähnlich (Österreich, Luxemburg, Schweiz, Niederland), höher (United Kingdom, Schweden, Norwegen, Dänemark, Island) oder niedriger (Weißrussland, Bulgarien, Spanien, Griechenland) als bei uns²².

In den USA⁸⁴ und den meisten europäischen Ländern, darunter auch Deutschland²², sinken Inzidenz und Mortalität von Lungenkarzinomen bei Männern seit Jahren.

Diese Beobachtungen sind auf Veränderungen des Rauchverhaltens zurückzuführen¹⁸². Die Wirkung zahlreicher Präventionsprogramme wird also deutlich. Die Entwicklung der Tabakepidemie verläuft bei Frauen jedoch langsamer⁶⁹. Was Inzidenz und Mortalität von Lungenkarzinomen bei ihnen angeht, zeigt sich dennoch in wenigen Ländern, USA, Kanada, United Kingdom und Australien, bereits ein Fortschritt. Dort wurde ein Plateau der Lungenkarzinommortalität erreicht¹⁸². Auch im Saarland zeigt sich seit Mitte der 1980er Jahre ein Rückgang von Inzidenz und Mortalität bei Männern (Rückgang der nach Europastandart bereinigten Rate von 101,7 / 100000 auf 81,1 / 100000)⁷⁰. Bei den Frauen allerdings ist noch kein Plateau erreicht^{42, 70, 155}. Da Lungenkarzinome mit einer langen Latenzzeit¹⁵⁴ entstehen, bleibt zu hoffen, dass sich nach der Ausweitung von Rauchverboten, der Einführung von Gesetzen zum Nichtraucherschutz, sowie verstärkten Präventions- und Aufklärungsmaßnahmen auch im Saarland in Zukunft weitere positive Auswirkungen zeigen werden.

5.3 Alter bei Diagnosestellung

Im Homburger Kollektiv beträgt der Altersmedian bei Diagnosestellung bei Männern 66 Jahre, bei Frauen 62 Jahre und 4 Monate. Die Altersmediane für das Saarland liegen bei 68,6 (m) bzw. 67,8 (w) Jahren⁷⁰. Deutschlandweit sind sie ähnlich, bei 69 (m) bzw. 68 (w) Jahren⁸⁷. Dass die Patienten in dieser Studie jünger sind als im Rest des Saarlandes und Deutschlands, lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass gerade jüngere Patienten sich häufiger an Universitätskliniken vorstellen um sich einer möglichst aggressiven oder neuen Therapie im Rahmen von Studienprotokollen zu unterziehen. Patienten, die ihm hohen Alter erkranken, verzichten aufgrund der immer noch schlechten Prognose und nebenwirkungsreichen Therapie möglicherweise eher auf die universitäre Behandlung.

Altersunterschiede innerhalb des Kollektivs bestehen nicht nur zwischen den Geschlechtern, sondern auch zwischen aktiven Rauchern, ehemaligen Rauchern und Nierauchern. Die aktiven Raucher erkranken in deutlich jüngerem Lebensalter. Durch das Aufgeben des Rauchens kann der Erkrankungszeitpunkt also verzögert werden, was im Umkehrschluss ein längeres gesundes Leben bedeutet.

5.4 Histologie

Die Daten sind bezüglich der Erfassung der Histologie und der Festlegung eines histologischen Subtyps sehr vollständig. Dadurch entsteht die Möglichkeit besonders aussagekräftige Ergebnisse zu liefern.

In nur 6,8 % der Fälle wurde keine genaue Spezifizierung des Karzinoms durchgeführt. In anderen Registern liegt die Rate an nicht weiter spezifizierten Karzinomen teilweise über 20 %³⁴. Die drei größten Entitäten Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom und SCLC machen 89,1 % der Fälle aus. Dies deckt sich mit Ergebnissen, die in internationaler Literatur zu finden sind. Devesa et al schrieben in einem internationalen Review 2005, dass in nahezu allen untersuchten Registern von 5 Kontinenten 80-90 % der registrierten Lungenkarzinome SCLC, Adenokarzinome oder Plattenepithelkarzinome waren³⁴.

Die gefundenen Veränderungen bezüglich der Histologie, sinkende Plattenepithelkarzinomraten und steigende Adenokarzinomraten bei den Männern, entsprechen ebenfalls internationalen Ergebnissen^{34, 81, 168}. In unserem Kollektiv findet diese Entwicklung vergleichsweise spät statt. Im Jahr 2006 wurden bei uns erstmals mehr Adenokarzinome als Plattenepithelkarzinome registriert. In einer Studie von Wabah et al mit über 4000 Patienten aus Texas wurden bereits 1989 höhere Adeno- als Plattenepithelkarzinomraten verzeichnet¹⁶⁸ und auch Devesa et al berichten in oben erwähntem Review, dass sich auf Daten von 1980 bis 2000 bezieht, dass Adenokarzinome in den USA und Island die häufigste Lungenkrebsentität sind³⁴. In anderen Ländern wie den Niederlanden, der Schweiz, Italien, Frankreich, Slowenien³⁴ oder auch Brasilien¹⁰⁹ scheint die Entwicklung ähnlich langsam wie bei uns zu verlaufen, und Plattenepithelkarzinome sind etwa gleich häufig wie Adenokarzinome oder stellen nach wie vor die häufigste Entität dar.

Bei den Frauen überwiegt im gesamten Beobachtungszeitraum das Adenokarzinom deutlich, diese Beobachtung ist ohne Widerspruch in diversen anderen Patientenkollektiven zu finden³⁴.

SCLC machen im untersuchten Kollektiv 16,1 % der Fälle insgesamt, 20,4 % bei Frauen und 14,7 % bei Männern aus. SCLC stellen bei Frauen einen größeren Anteil als bei Männern dar. In den USA ist der Anteil an SCLC niedriger als bei uns. Dort sank die Rate von 17,3 % im Jahr 1986 auf 13 % im Jahr 2002⁶¹. Eine sinkende

SCLC-Rate zeigt sich auch in anderen Ländern, darunter Kanada, Dänemark, Island, Niederlande, Frankreich und Schweden. In Spanien hingegen, stiegen die Raten weiterhin an³⁴. In unserem Kollektiv ist im Beobachtungszeitraum kein deutlicher Trend zu sehen. Die Werte undulieren vielmehr um einen Mittelwert. Dass der SCLC Anteil bei Frauen größer ist als bei Männern zeigte sich übereinstimmend in diversen Studien^{34, 61, 81, 168}. Insbesondere wurde gezeigt, dass rauchende Frauen ein höheres Risiko haben an SCLC als an PEC zu erkranken^{23, 111}. Der Rückgang der SCLC verlief in anderen Patientenkollektiven weniger schnell und weniger ausgeprägt als der Rückgang an Plattenepithelkarzinomen³⁴. Da sich der Rückgang der PEC in Homburg erst sehr spät eindeutig zeigt, ist anzunehmen, dass auch ein Rückgang an SCLC eintreten wird.

Das großzellige Karzinom spielt in unserem Kollektiv mit 1,3 % der Fälle eine untergeordnete Rolle. In anderen Registern ist der Anteil an Großzellern deutlich höher.

Das Alter der Patienten korreliert mit der Histologie. Es fällt auf, dass Adenokarzinome bei Patienten zwischen 40 und 49 Jahren mit 38,4 % (über den gesamten Beobachtungszeitraum betrachtet) die häufigste Gruppe sind. Bei den unter 40-Jährigen machen Adenokarzinome sogar 63,4 % der Fälle aus. Die hohe Rate an Adenokarzinomen bei Jüngeren ist ein international beobachtetes Phänomen^{9, 20, 126}.

Die Histologie hängt in unserem Kollektiv eindeutig mit dem Raucherstatus zusammen. Bei den Nierauchern liegen in 63,2 % der Fälle Adenokarzinome vor. Plattenepithelkarzinome mit 13,7 % und SCLC mit 5,3 % der Fälle sind bei Nierauchern selten. Die früher aufgestellte These, die auch immer noch in einigen Lehrbüchern zu finden ist (z. B. Chirurgie in Frage und Antwort, 5. Auflage), dass Adenokarzinome nicht durch Rauchen bedingt seien, kann auch durch die Ergebnisse dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Nur 10,7 % der Adenokarzinompatienten sind Nieraucher. Die restlichen 89,3 % sind aktive oder ehemalige Raucher. Betrachtet man das Gesamtkollektiv, so sind 94,2 % der Patienten aktive oder ehemalige Raucher. Der Zusammenhang zwischen Rauchen und der Entstehung von Adenokarzinomen ist also lediglich etwas geringer ausgeprägt als der zwischen Rauchen und der Entstehung anderer histologischer

Subtypen. Dieses Ergebnis deckt sich mit Daten aus verschiedenen internationalen Studien^{88, 161}.

Ehemalige Raucher und aktive Raucher zeigen eine ähnliche Verteilung der Histologien. PEC sind in beiden Gruppen mit 37,9 % (Raucher) bzw. 43,9 % (Ehemalige) am häufigsten. Die aktiven Raucher haben mit 19,7 % einen sehr hohen Anteil an den prognostisch ungünstigen SCLC. Dieser liegt bei ehemaligen Rauchern mit 14,2 % der Fälle deutlich niedriger. Diese Resultate korrelieren überwiegend mit denen einer großen Studie von Yang et al. Dort haben die Nieraucher in 63,1 % der Fälle Adenokarzinome, Der SCLC Anteil ist bei den aktiven Rauchern mit 16,7 % höher als bei den ehemaligen Rauchern mit 9,4 %. Allerdings zeigt sich bei Yang auch bei den aktiven und ehemaligen Rauchern ein hoher Anteil an Adenokarzinomen. Sie machen 47,1 % (ehemalige Raucher) bzw. 38,7 (aktive Raucher) aus. Der Plattenepithelkarzinomanteil beträgt bei beiden Gruppen 25,7 %¹⁸⁰. Die hohen Plattenepithelkarzinomraten im Saarland scheinen also nicht ausschließlich auf das Rauchverhalten zurückzuführen zu sein, sondern auch andere Gründe zu haben. Denkbar wäre, dass der im Saarland traditionell betriebene Bergbau eine Rolle spielt.

5.5 Stadien

Die Angaben zum Staging sind in unserem Kollektiv sehr vollständig. In über 90 % der Fälle war eine genaue Zuordnung zu einem Erkrankungsstadium möglich. Im Folgenden werden die Ergebnisse mit internationalen Daten verglichen, insbesondere mit Daten aus den USA. Diese stammen zum einen aus einer Untersuchung mit 158794 Patienten von Wisnivesky et al.¹⁷⁷, zum anderen aus einer Studie von Yang et al. mit 5628 Patienten aus der Mayo Clinic¹⁸⁰. Die Studie von Yang wird in dieser Arbeit mehrfach zitiert, da der Aufbau der Studie dem der vorliegenden Arbeit sehr ähnlich ist. In der Studie von Wisnivesky liegen in nur 53 % der Fälle Aussagen zum Staging vor¹⁷⁷, bei Yang in 98 % der Fälle¹⁸⁰.

Die meisten Tumoren werden im fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert. In unserem Kollektiv liegt bei 44,7 % der NSCLC-Patienten Stadium IV vor. Damit ist die Rate an metastasierten Karzinomen höher als in den USA. Auf der Homepage des National cancer institutes wird von 40 % Stadium IV bei Erstdiagnose gesprochen¹⁰⁶. In den oben erwähnten Studien wurden sogar noch niedrigere Raten

von 34,6 %¹⁷⁷ oder 34,9 %¹⁸⁰ Stadium IV gefunden. Die Diagnose wird in unserem Kollektiv mit 13,2 % der NSCLC-Fälle im Stadium I gestellt. In der Mayo Clinic lag in 26,4 % der Fälle Stadium I vor, in der Studie von Wisnivesky et al.¹⁷⁷ in 29,6 % der Fälle. Offensichtlich werden bei den in den amerikanischen Studien betrachteten Kollektiven die erforderlichen Maßnahmen zur Diagnose des Lungenkarzinoms früher als bei uns eingeleitet. Dies bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass die Diagnostik in den USA grundsätzlich besser ist und Lungenkarzinome dort früher entdeckt werden. Die beiden zitierten Studien erhoben ihre Daten anhand von Patienten, die sich in renommierten Kliniken vorstellten und behandelt wurden. Diese Patienten verfügen also wahrscheinlich über eine gute Krankenversicherung. Dass das Stadium bei Erstdiagnose in hohem Maße vom Versicherungsstatus abhängig ist, wurde in diversen anderen Studien gezeigt^{68, 144, 150, 170}. Gerade Menschen mit sozioökonomisch niedrigem Status sind allerdings häufiger nicht krankenversichert. Ebenso sind gerade diese Menschen besonders häufig Raucher und achten weniger auf ihre Gesundheit. Die Zahlen aus USA könnten dadurch, dass genau diese Patientengruppe in geringerem Maße betrachtet wird, möglicherweise geschönt sein. Yang et al. weisen in ihrer Studie sogar explizit auf die Möglichkeit von Fehlern durch Patientenselektion hin¹⁸⁰ und geben an, dass die Mehrzahl ihrer Patienten Kaukasier europäischen Ursprungs seien. Genau dieser Bevölkerungsgruppe stehen in den USA die besten und auch teuersten Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung^{68, 144, 150, 170}.

Dennoch wird klar, dass es offensichtlich möglich ist, die Tumoren in früherem Stadium zu erkennen und dies sollte auch unser Ziel sein. Diverse Autoren diskutieren die Vor- und Nachteile eines Lungenkrebs-Screenings kontrovers. Ein eindeutiger Nutzen für die allgemeine Bevölkerung durch Früherkennungsmaßnahmen konnte bisher nicht bewiesen werden und Lungenkrebs-Screening wird nach der aktuellen Leitlinie in Deutschland nicht empfohlen^{10, 17, 59, 171}. Allerdings wurden durchaus Vorteile durch LDCT beobachtet, unter anderem die Diagnose im früheren Stadium, die durchaus mit einer niedrigeren Mortalität assoziiert ist^{10, 17, 59, 171}. In einer Studie in der Hochrisikopatienten mit LDCT untersucht wurden, ergab sich eine geringere Mortalität durch das Screening^{1, 11}. Ein Problem stellen vor allem die Kosten und die Kosten-Nutzen-Effektivität dar

^{17, 60}. Im Kollektiv der Mayo Clinic dürften die Kosten aus oben genannten Gründen eine untergeordnete Rolle gespielt haben.

In einem isländischen Review aus dem Jahr 2008 wird von Fernmetastasen in 70 % der Fälle berichtet ⁶⁶. Im Vergleich dazu ist die Anzahl an Fernmetastasen bei uns niedrig.

In unserem Kollektiv ist die Rate an Stadium IV Erkrankungen bei jungen Patienten (<40) besonders hoch. Dies entspricht internationalen Ergebnissen. Verantwortlich dafür wird das aggressivere Verhalten der Tumorzellen bei Jüngeren gemacht ^{9, 20, 62, 126}. Dazu passt auch unsere Beobachtung, dass bei Patienten unter 40 Jahren gering differenzierte Karzinome überdurchschnittlich häufig sind.

In unserem Kollektiv ist die Diagnosehäufigkeit von Stadium IV bei Nierauchern und aktiven Rauchern höher als bei ehemaligen Rauchern. Das gleiche Phänomen zeigte sich auch bei den Patienten der Mayo Clinic ¹⁸⁰. Es ist zu vermuten, dass sowohl Nieraucher selbst, als auch deren behandelnde Ärzte die Diagnose Bronchialkarzinom in dieser Patientengruppe weniger in Betracht ziehen und die Karzinome daher in weiter fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert werden. Dass die ehemaligen Raucher früher auffallen, als die aktiven Raucher könnte daran liegen, dass aktive Raucher meist unter ständig vorhandenen, durch das Rauchen bedingten, pulmonalen Symptomen leiden. Sie nehmen Husten, Auswurf, Luftnot und andere Beschwerden daher möglicherweise weniger akut wahr als die ehemaligen Raucher und suchen entsprechend später medizinischen Rat. Diese These passt auch zu der Feststellung, dass die Unterschiede zwischen aktiven und ehemaligen Rauchern am deutlichsten bei Plattenepithelkarzinompatienten zu erkennen sind, da Plattenepithelkarzinome relativ früh zu respiratorischen Symptomen führen.

In Abhängigkeit von der Histologie werden die Tumoren in früherem oder fortgeschrittenerem Stadium entdeckt. Dies ist sicherlich durch den unterschiedlichen Ort der Entstehung der Anaplasie, als auch durch das unterschiedliche Wachstum zu erklären. Plattenepithelkarzinome entstehen hauptsächlich an Aufzweigungsstellen der Segment- und Subsegmentbronchien und werden dadurch früher symptomatisch als die Adenokarzinome, die vornehmlich in

der Lungenperipherie entstehen¹²⁵. Dass SCLC am häufigsten im metastasierten Stadium gefunden werden, hängt mit ihrem aggressiven Wachstum zusammen.

5.6 Überleben

Die absoluten Zahlen zum Überleben, insbesondere zum medianen Überleben und 5-JÜR, sind für Patienten deren Erstdiagnose 2004 oder später gestellt wurde möglicherweise weniger aussagekräftig, da der Nachbeobachtungszeitraum für diese Patienten weniger als 5 Jahre betrug. Da insbesondere Ausreißer mit ungewöhnlich langem Überleben nicht erfasst wurden, die Patienten, die nach kurzer Zeit gestorben sind jedoch schon, sind die aktuell geschätzten 5-JÜR wahrscheinlich etwas niedriger als die tatsächlichen. Dennoch sind diverse Aussagen zum Überleben möglich. Insbesondere der Vergleich der Subgruppen untereinander ist interessant.

Das mediane Überleben beträgt bei Betrachtung aller Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum 321 Tage. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 14 % (1995-2004). Die aktuellste 5-JÜR im vorliegenden Kollektiv (2004) liegt bei 17,9 %. Diese entspricht etwa der Rate im Saarland (16 % Männer, 19 % Frauen 2006)⁷⁰ und in Deutschland (15 % Männer, 19 % Frauen 2007/2008)⁷⁰. Youlden et al vergleicht die 5-JÜR unterschiedlicher Länder mit hohem Einkommen und findet für Patienten, deren Erstdiagnose zwischen 1990 und 2003 gestellt wurde deutliche Unterschiede. Hoch ist die 5-JÜR beispielsweise in Japan (20,7 % bei Männern, 27,6 % bei Frauen), Kanada (13,3 % bei Männern, 18,5 % bei Frauen) und USA (13,0 % bei Männern, 17,4 % bei Frauen). Niedrig ist sie in England, Schottland, Wales, Polen, Tschechien, Dänemark (alle <8 % bei beiden Geschlechtern)¹⁸².

5.6.1 Geschlecht

Zunächst fällt auf, dass Frauen signifikant länger überleben als Männer. Betrachtet man die einzelnen Histologien, fällt auf, dass Frauen sowohl bei AC, PEC als auch SCLC länger überleben. Signifikanz lässt sich im vorliegenden Kollektiv jedoch nur bei den AC nachweisen; bei SCLC zeigt sich ein deutlicher Trend ($p < 0,1$). Der Geschlechterunterschied ist in den fortgeschrittenen Stadien III und IV hochsignifikant (für alle Histologien). Frauen sind bei Diagnose durchschnittlich jünger als Männer, was zum verbesserten Überleben beiträgt. Auch bei Betrachtung

einzelner Altersklassen ist der Unterschied jedoch signifikant nachweisbar. Diese Beobachtungen decken sich mit diversen nationalen und internationalen Ergebnissen¹⁰². Die 5-JÜR bei Frauen liegt im Saarland 3 %⁷⁰, deutschlandweit sogar 4 %⁸⁷ höher als bei Männern. Auch in den USA⁵⁴ und in anderen europäischen Staaten^{134 148}, ist das Überleben bei Frauen höher als bei Männern.

Um die Frage warum Frauen länger überleben, zu beantworten, ist es zunächst wichtig Unterschiede in der Ätiologie des Bronchialkarzinoms zwischen den Geschlechtern zu kennen. Frauen haben einen anderen Nikotinmetabolismus¹²⁹ als Männer und gewisse Mutationen, zum Beispiel p53⁹² und K-ras² treten bei Ihnen häufiger auf. Auch die Infektion mit Papillomaviren¹⁸³ wurde als möglicher Risikofaktor, der bei Frauen eine größere Rolle spielt, beschrieben. Die Rolle von Östrogenen wurde mehrfach diskutiert. Sie gelten als Risikofaktor für die Entstehung von Adenokarzinomen^{28, 110, 156}. Adenokarzinome stellen im vorliegenden Kollektiv bei den Frauen mit 44,6 % den Großteil der Erkrankungen und sind bei Ihnen somit deutlich häufiger als bei Männern. Auffallend ist, dass der Nieraucheranteil bei den Adenokarzinom Patientinnen mit 26 % sehr hoch ist. Dass unter den Nierauchern Frauen ein höheres Erkrankungsrisiko haben als Männer wurde in diversen Studien belegt^{159, 164, 169, 181}. Das längere Überleben der Frauen scheint unter anderem durch Unterschiede im Verhalten der Geschlechter bedingt zu sein. Nichtrauchen wurde mehrfach als prognostisch günstiger Faktor beschrieben. Dass Änderungen des Lebensstils, also Nichtrauchen, eine bedeutendere Rolle spielen als Östrogenlevel, hat H. Skuladottir vom dänischen Krebsregister herausgefunden. In Abhängigkeit von der Geburt eines Kindes und den damit einhergehenden Änderungen des Lebensstils sank sowohl bei Frauen als auch bei Männern, deren Hormonhaushalt schließlich nicht durch eine Schwangerschaft der Partnerin beeinflusst wird, die Mortalitätsrate durch Lungenkrebs¹⁴⁹. Interessant ist auch, dass in Japan, wo die 5-JÜR im internationalen Vergleich am höchste ist, besonders hohe Nieraucher und AC-Anteile vorliegen¹⁶⁰.

Durch den höheren Nieraucheranteil unter den Patientinnen lässt sich der Überlebensvorteil der Frauen sicherlich nicht vollständig erklären, denn auch aktive Raucherinnen überleben signifikant länger als aktive Raucher. In einer Studie des amerikanischen Krebsregisters SEER (Surveillance, epidemiology, and end results registry) wurde weibliches Geschlecht zudem als von allen anderen bekannten

Einfluss-Variablen unabhängiger günstiger prognostischer Faktor beschrieben. Es wurde die These aufgestellt, dass Lungenkarzinome bei Frauen ein grundsätzlich anderes biologisches Verhalten aufweisen¹⁷⁶. Dass gewisse Mutation (siehe oben) bei Frauen häufiger zu finden sind, unterstützt die These des unterschiedlichen biologischen Verhaltens.

5.6.2 Alter

Betrachtet man alle 40-100-Jährigen je nach 10-Jahres-Altersgruppen so besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten bei Erstdiagnose und dem Überleben. Dieses ist umso länger, je jünger die Patienten sind. Der Trend ist in der Gruppe der 40-100-Jährigen linear. Dies erscheint völlig plausibel, da mit zunehmendem Alter deutlich mehr Komorbiditäten vorliegen und der Allgemeinzustand bei Älteren in der Regel schlechter ist. Ältere vertragen die Therapie häufiger schlecht und werden seltener im Rahmen von Studien behandelt. Insgesamt werden bei Ihnen viele potenziell vorhandene Therapieoptionen nicht angewandt^{63, 123-124}. Diverse Gründe hierfür, wie veränderte Möglichkeiten zur Kommunikation, andere Diagnose- und Therapiewünsche vonseiten der Patienten, psychologische Probleme und Unterschiede in der Wahrnehmung der eigenen Erkrankung als auch die Haltung der Angehörigen und Ärzte gegenüber den Patienten, werden diskutiert⁹⁶.

Im Gegensatz dazu steht die These, dass Lungenkrebs bei jungen Patienten (<40 Jahren) ein besonders aggressives Verhalten zeige und diese deshalb das kürzeste Überleben haben. In unterschiedlichen Regionen (USA, Israel, Kuwait, Italien, Lateinamerika) wurden ungleiche Resultate bezüglich des Überlebens der Patienten gefunden. Für einige Populationen (USA, Italien, Lateinamerika) bestätigte sich die These, dass junge Patienten unter den aggressivsten Karzinomformen leiden. In anderen Studien wurden keinerlei altersabhängige Unterschiede im Überleben oder ein besseres medianes Überleben bei jungen Patienten gefunden^{9, 15, 20, 62, 91, 126}. In unserem Kollektiv ist das Überleben der <40-Jährigen geringfügig kürzer als das der Patienten mittleren Alters (keine Signifikanz, geringe Fallzahl), aber dennoch signifikant länger als das Überleben der 80-100-Jährigen. In dieser Patientengruppe liegen bei Erstdiagnose sehr häufig (61 %) Fernmetastasen vor. Außerdem sind die Karzinome bei ihnen schlechter differenziert (68 % gering differenziert). Es ist

einzuräumen, dass in vorliegender Arbeit kein Überlebensunterschied zwischen mäßig und gering differenzierten Karzinomen gezeigt werden kann.

Betrachtet man nur Patienten im Stadium IV, ist die Prognose der unter 40-Jährigen jedoch am Besten. Die These der aggressiven Karzinome bei jungen Patienten lässt sich in unserem Kollektiv somit weder bestätigen noch widerlegen.

Ein anderer Grund für schlechtes Überleben und hohe Raten an Fernmetastasen bei jungen Patienten könnte möglicherweise sein, dass Bronchialkarzinome bei jungen Patienten als Differenzialdiagnose von den konsultierten Ärzten zunächst weniger in Betracht gezogen werden.

Unabhängig von den Unterschieden im Überleben ab Diagnosezeitpunkt haben Patienten, die im hohen Alter erkranken, fast immer einen deutlichen Überlebensvorteil, da die Unterschiede im Überleben ab Diagnosezeitpunkt mit beispielsweise 132 Tagen medianer Differenz zwischen 40-49-Jährigen und über 80-Jährigen deutlich geringer sind, als die Differenz der Lebenszeit vor Erkrankungsbeginn.

5.6.3 Histologie

Die Tatsache, dass SCLC mit einer schlechteren Prognose als NSCLC behaftet sind, ist weitreichend bekannt und wurde in diversen Studien gefunden^{53, 95, 180, 185}. Auch in vorliegendem Patientenkollektiv bestätigt sich dieses Erkenntnis ($p < 0,01$). Die Differenz des medianen Überlebens ist mit 46 Tagen jedoch relativ gering. Der Unterschied ist bei Betrachtung der 5-JÜR deutlicher. 15,7 % bei NSCLC stehen 6,1 % bei SCLC gegenüber. Doch auch innerhalb der Gruppe der NSCLC ließen sich in unserem Kollektiv signifikante Unterschiede im Überleben feststellen. Dieses ist bei den sonstigen Karzinomen, deren Großteil durch Karzinoide, Karzinome vom Speicheldrüsentyp und adenosquamöse Karzinome dargestellt wird, am längsten. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Angaben in Harrison's Principles of Internal Medicine, wo als 5-JÜR von Karzinoiden beispielsweise 83 % angegeben wird⁹⁵. In einer Studie der Mayo Clinic wurde das beste Überleben ebenfalls bei Karzinoiden festgestellt, gefolgt von Karzinomen vom Speicheldrüsentyp¹⁸⁰.

In unserem Kollektiv zeigt sich außerdem, dass PEC-Patienten signifikant länger leben als AC-Patienten, obwohl AC bei Frauen, Nichtrauchern und jungen Patienten (also Patienten mit sonst prognostisch günstigen Faktoren) überdurchschnittlich

häufig sind. Die These, dass PEC mit einer besseren Prognose einhergehen als Adenokarzinome, wurde von mehreren Autoren kontrovers diskutiert. Zum Teil wurde sie bestätigt, zum Teil ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.
16, 101, 112, 185

In der Gruppe der NOS ist das Überleben am Geringsten. Dies entspricht den Ergebnissen von Yang et al ¹⁸⁰. Eine naheliegende Erklärung ist, dass die nicht weiter spezifizierten Tumoren aufgrund extremer Anaplasie nicht spezifizierbar waren. Diese Anaplasie geht mit einem schlechteren Überleben einher.

Alle gefunden Unterschiede lassen sich unter anderem durch die frühere Diagnose bzw. spätere Metastasierung (weniger Stadium IV) von NSCLC, insbesondere PEC erklären. Das Überleben unterscheidet sich nämlich nicht, wenn man die medianen Überlebenstage im Zusammenhang mit der Histologie pro Stadium getrennt untersucht.

5.6.4 Grading

Zwischen den verschiedenen Differenzierungsgraden ließen sich zum Teil signifikante Unterschiede im Überleben messen. Das Überleben ist bei Patienten mit gut differenzierten Tumoren am längsten, bei denen mit undifferenzierten am kürzesten. Zwischen den mäßig und gering differenzierten Tumoren waren keine Unterschiede im Überleben messbar. In der Mayo Clinic zeigten sich, deutlicher als in vorliegender Arbeit, Überlebensunterschiede im Zusammenhang mit dem Differenzierungsgrad der Tumorzellen. Bei gut differenzierten Karzinomen lag das mediane Überleben mit 4,47 Jahren dort sehr viel höher als bei uns mit 1,3 Jahren. Bei mäßig (1,6 Jahre vs. 1,0 Jahre) und gering differenzierten (0,9 Jahre vs. 0,9 Jahre) Karzinomen, waren die Überlebenszeiten den bei uns gemessenen Überlebenszeiten sehr ähnlich ¹⁸⁰.

5.6.5 Rauchen

Ehemalige Raucher überleben mit median 383 Tagen signifikant länger als aktive Raucher mit 324 Tagen. Das Überleben der Nieraucher liegt mit median 367 Tagen etwa auf dem Niveau der ehemaligen Raucher. Signifikanz lässt sich aufgrund geringer Fallzahlen bei Nierauchern nicht nachweisen. Die Tatsache, dass so wenige Nieraucher im Kollektiv sind, spricht allerdings für sich. Gleiche Resultate

wurden auch in der Mayo Clinic beschrieben, Nieraucher lebten dort am längsten, gefolgt von ehemaligen Rauchern; die aktiven Raucher lebten am kürzesten.

Es zeigt sich also in unserem Kollektiv, dass es sich in mehrfacher Hinsicht lohnt gar nicht erst mit dem Rauchen anzufangen, bzw. damit aufzuhören. Nicht nur haben Nieraucher und ehemaliger Raucher von vornherein ein niedrigeres Risiko zu erkranken, sie sind bei Erstdiagnose außerdem älter als die aktiven Raucher und hatten somit ein längeres gesundes Leben vor der Diagnosestellung. Erkranken sie dennoch, haben sie bessere Überlebenschancen.

Dass Rauchen nicht nur zur Entstehung von Lungenkrebs führen kann, sondern auch einen Risikofaktor für diverse kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt, ist hinreichend bekannt. Es wird geschätzt, dass im Jahr 2000 weltweit etwa 4,83 Millionen Todesfälle durch Rauchen verursacht waren ⁴⁵. Leider wird befürchtet, dass die Rate an jährlich durch Rauchen verursachten Todesfällen durch die Änderungen des Rauchverhaltens vor allem in Entwicklungsländern in den nächsten Jahren noch weiter ansteigen wird, womöglich bis auf 10 Millionen Todesfälle im Jahr 2030. Insbesondere Frauen werden vermutlich vermehrt betroffen sein ^{45, 48, 173}. Erfreulicherweise sind auch Fortschritte auf dem Gebiet der Rauchprävention zu verzeichnen. Nach Beendigung des Rauchens sinkt das Risiko sowohl für Krebs als auch kardiovaskuläre Erkrankungen innerhalb weniger Jahre wieder deutlich. Es stehen effektive Therapien zur Verfügung, die es Patienten erleichtern können, das Rauchen aufzugeben ^{48, 173, 178}. Das Einführen öffentlicher Rauchverbote in diversen Ländern hat in diesen bereits zu messbaren positiven Effekten auf die Gesundheit der Bürger geführt. Die Rate der Kinder, die mit akuten Asthmaanfällen notfallmäßig behandelt werden mussten, als auch die Fallzahl an Patienten mit akutem Coronarsyndrom, sank bereits signifikant. Wahrscheinlich sank durch die Verbote auch die Zahl der aktiv gerauchten Zigaretten. Eine Einführung öffentlicher Rauchverbote in allen Ländern, in denen solche noch nicht bestehen, ist daher unbedingt empfehlenswert ^{27, 98}.

5.6.6 Stadium

In einem internationalen Review wird die 5-JÜR von Lungenkarzinomen mit 49 % bei lokalen Erkrankungen, 16 % bei regionalen Erkrankungen und 2 % im metastasierten Stadium angegeben ⁵. In unserem Kollektiv sind die 5-JÜR mit

55,8 % im lokalen Stadium (I) und 3,1 % im metastasierten Stadium (IV) geringfügig höher. Im lokalen Stadium (II und III), ist die 5-JÜR mit 15,4 % etwa gleich.

Nun soll das Überleben pro Stadium mit bereits oben zitierten Daten aus der Mayo Clinic ¹⁸⁰ verglichen werden. Das mediane Überleben beträgt dort insgesamt 1,24 Jahre, bei uns 0,88 Jahre (321 Tage).

Betrachtet man das Überleben pro Stadium, so fällt auf, dass kaum Unterschiede vorliegen. Das Überleben ist in unserem Kollektiv sogar etwas besser. Das bedeutet, dass der Überlebensvorteil der amerikanischen Patienten hauptsächlich durch die frühere Diagnose bedingt ist.

Tabelle 12 Vergleich Überleben nach Stadium Homburg vs. Mayo Clinic

Stadium	Medianes Überleben pro Stadium bei NSCLC Homburg in Jahren (Standardfehler in Tagen)	Medianes Überleben pro Stadium bei NSCLC Mayo Clinic in Jahren
IA	7,49 (271)	6,19
IB	5,59 (231)	4,12
IIA	8,65 (1377)	3,12
IIB	2,31 (86)	2,14
IIIA	1,37 (32)	1,37
IIIB	0,97 (17)	0,88
IV	0,58 (6)	0,63

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Arbeitsgruppe des epidemiologischen Krebsregisters des Saarlandes, die saarländische Daten mit amerikanischen verglich. Die 5-JÜR war in den USA nur geringfügig, aber signifikant höher. Bei Betrachtung der einzelnen Stadien ließ sich jedoch kein Unterschied mehr nachweisen ⁵⁸. Dies wurde nicht nur bei Bronchialkarzinomen, sondern auch bei Mamma- und Kolonkarzinomen beobachtet. Die Vermutung, dass Krebsfrüherkennung in den USA mehr Beachtung geschenkt wird, liegt nahe.

Das mediane Überleben von SCLC-Patienten betrug in der Mayo Clinic bei limited-stage-disease 1,31 Jahre, bei extensive-stage-disease 0,71 Jahre. Bei uns ist es in

beiden Fällen geringfügig niedriger. Es beträgt bei limited-stage-disease 1,30 Jahre (Standardfehler 46 Tage), bei extensive-stage-disease 0,64 Jahre (Standardfehler 6 Tage).

Gründe für das minimal bessere Überleben der SCLC-Patienten in der Mayo Clinic könnten im Patientenkollektiv liegen. In der Mayo Clinic war die Hälfte aller untersuchten Patienten weiblich, außerdem war der Anteil an Nierauchern und ehemaligen Rauchern höher als bei uns, beides Faktoren, die das Überleben positiv beeinflussen. Durch die oben bereits diskutierte Selektion der Patienten ist in der Mayo Clinic außerdem eine geringere Komorbidität als bei uns anzunehmen. Der Einfluss von Komorbidität auf das Überleben bei Lungenkrebspatienten wurde von Grose et al diskutiert und scheint durchaus gegeben zu sein ⁶⁵.

5.6.7 Diagnosejahr

Teilt man den Beobachtungszeitraum in zwei Hälften und vergleicht das mediane Überleben der Gruppen miteinander, so zeigt sich ein signifikant längeres Überleben der Patienten der späteren Diagnosegruppe.

Vergleicht man das mediane Überleben der Gruppen 1995-2001 und 2001 bis 2007 pro Geschlecht, Altersgruppe, Histologie, Grad, Raucherstatus und Stadium getrennt, so zeigt sich für beide Geschlechter, jede Altersgruppe, jede Histologie, jeden Grad, jeden Raucherstatus und jedes Stadium ein etwas längeres medianes Überleben in Tagen. Signifikanz lässt sich jedoch nicht in jeder Subgruppe nachweisen. Manche Patientengruppen scheinen also von den Fortschritten der Medizin stärker zu profitieren als andere. Bei Frauen hat sich das mediane Überleben deutlicher verbessert als bei Männern (signifikant Verlängerung des Überlebens bei beiden Geschlechtern). Bei Patienten mittleren und höheren Alters wurden größere Therapieerfolge erzielt als bei Jüngeren (unter 50 Jahre keine signifikanten Unterschiede im Überleben). Weiterhin hat sich die Überlebenschance bei Patienten mit SCLC und AC signifikant erhöht, nicht so bei Patienten mit anderen Histologien. Zuletzt fällt auf, dass sich das Überleben in den fortgeschrittenen Stadien III und IV signifikant gebessert hat, nicht so in den lokoregionalen Stadien I und II.

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass es weltweit in den letzten Jahren signifikante Verbesserungen des Überlebens von Lungenkrebspatienten gegeben

hat. Diese waren jedoch in allen Studien nur gering bis mäßig. In den USA hat zwischen Mitte der 70er Jahre (1974-76) und Ende der 90er (1995-2001) eine Erhöhung der 5-JÜR um 3,2 % (von 12,5 % auf 15,7 %) stattgefunden ⁵. Eine andere Studie fand weitere Verbesserungen der 5-JÜR im Vergleich der Zeiträume von 1992 bis 1996 und von 2002 bis 2006. Das Überleben verbesserte sich von 15,3 % 5-JÜR auf 17,4 % 5-JÜR. Dabei verlängerte es sich bei Weißen stärker als bei Afroamerikanern. Bei Lateinamerikanern war keine Verbesserung festzustellen. Die Unterschiede im Überleben zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen nahmen im Lauf der Zeit zu ¹²⁰. In der Altersgruppe der 15-65-Jährigen zeigten sich dort, anders als bei uns, größere Fortschritte als in der Gruppe der >65-Jährigen ¹²⁰.

Verbesserungen des Überlebens im Vergleich der beiden Diagnosedatumgruppen zeigen sich bei Frauen deutlicher als bei Männern. Sie scheinen also auf die neuen Therapien besser anzusprechen. Diese These wurde international mehrfach diskutiert. Insbesondere wurde ein besseres Ansprechen von Frauen auf die neuen Tyrosinkinaseinhibitoren Erlotinib und Gefitinib beobachtet. Erlotinib und Gefitinib können, wenn eine EGFR-Mutation vorliegt, angewandt werden. ^{29, 121, 152}. Überdurchschnittlich gutes Ansprechen auf die Therapie wurde weiterhin bei Nierauchern, Adenkarzinompatienten und Patienten asiatischer Herkunft gezeigt ^{52, 80, 100, 114, 143, 172}.

Bezüglich der Histologie, zeigen sich in unserem Kollektiv signifikante Verbesserungen des Überlebens bei SCLC- und AC-Patienten. SCLC-Patienten werden in fast allen Fällen eine Chemotherapie oder kombinierte Radiochemotherapie. Neue Möglichkeiten der biologischen Therapie mit Antikörpern oder Tyrosinkinaseinhibitoren stehen bei NSCLC jedoch nicht zur Verfügung. Eine Weiterentwicklung hat in den letzten Jahren insofern stattgefunden, dass es Konzepte zur frühzeitigen Kombination von Radio- und Chemotherapie gibt. Davon scheinen die Patienten im vorliegenden Kollektiv deutlich zu profitieren. Der positive Effekt der frühzeitigen, kombinierten Radiochemotherapie wurde in mehreren anderen Studien belegt ^{135, 75}. Im Laufe des Beobachtungszeitraumes wurden zudem vermehrt Zytostatika der 3. Generation eingesetzt, ihre Überlegenheit gegenüber Chemotherapeutika der zweiten Generation wird kontrovers diskutiert ¹³⁸. Unser Ergebnis steht im Gegensatz zu Daten aus den USA, wo sich im Überleben der SCLC Patienten zwischen 1992 und 2007 leider keine Fortschritte nachweisen

ließen⁵³. Die Patienten im Homburger Kollektiv scheinen von der universitären Versorgung insbesondere durch die Möglichkeit nach Studienprotokollen mit neuen, möglicherweise noch nicht als Standard etablierten Medikamenten behandelt zu werden, zu profitieren. Auf dem Gebiet der medikamentösen Therapie von Adenokarzinomen gab es ebenfalls eine enorme Weiterentwicklung während des vorliegenden Beobachtungszeitraumes. Zur Therapie des Adenokarzinoms stehen diverse Kombination einer platinbasierten Chemotherapie mit Drittgenerationszytostatika wie Vinorelbin, Docetaxel, Pemetrexed oder Gemcitabine zur Verfügung. Bei schlechtem Allgemeinzustand können die Drittgenerationszytostatika auch alleine gegeben werden. Die Tyrosinkinaseinhibitoren Erlotinib und Gefitinib können nach molekularer Charakterisierung bei Karzinomen mit entsprechenden aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors mit großem Erfolg eingesetzt werden⁵⁵⁻⁵⁶. Eine weitere Therapieoption stellen die monoklonalen Antikörper gegen EGFR (= Cetuximab) oder VEGFR (= Bevacizumab) dar. Durch die neuen Therapien hat sich nicht nur die Überlebenszeit der Patienten signifikant verbessert sondern auch die Lebensqualität. Viele Therapien können mittlerweile beispielsweise ambulant durchgeführt werden⁵⁵.

Betrachtet man die einzelnen Stadien, sind signifikante Fortschritte im Stadium III und IV auszumachen. Die Therapieoptionen im Stadium III sind vielfältig und können sowohl chirurgische als auch radio- und chemotherapeutische Ansätze bzw. Kombinationen aller drei Formen umfassen. Sie unterliegen also sehr stark dem ständigen Wandel in allen drei Gebieten. Welches Therapieregime am sinnvollsten ist, hängt sehr von der individuellen Krankheitssituation ab. Der Einsatz unterschiedlicher Therapien wird entsprechend kontrovers diskutiert. Die adjuvante und die neoadjuvante Chemotherapie kommen in diesem Stadium bevorzugt zum Einsatz^{73, 163}. Im Stadium IV ist die alleinige Chemotherapie die Methode der Wahl. Eine Bestrahlung oder Operation sind nur bei entsprechender klinischer Symptomatik, etwa Schmerzen oder Luftnot, indiziert. Auch hier scheint sich wiederum zu bestätigen, dass beachtliche Fortschritte im Bereich der medikamentösen Therapie erzielt worden sind.

5.7 Stärken und Schwächen

Nachdem die Ergebnisse nun detailliert im Kontext nationaler und internationaler Literatur diskutiert worden sind, sollen hier kurz Stärken und Schwächen der Arbeit zusammengefasst werden.

Stärken: Alle Daten stammen aus einer Klinik, in der im Beobachtungszeitraum kontinuierlich der gleiche Chefarzt tätig war. Durch diese Kontinuität gab es keine Lücken bei der Erfassung der Daten. Ebenso können sprunghafte, plötzliche Veränderungen in Organisation und Arbeitsweise in der Klinik weitestgehend ausgeschlossen werden. In der vorliegenden Studie wird ein großes Kollektiv über einen langen Beobachtungszeitraum betrachtet. Durch die enge Zusammenarbeit mit dem lange bestehenden und weltweit zitierten epidemiologischen Krebsregister des Saarlandes konnten für die saarländischen Patienten sehr vollständige Daten zu Alter, Geschlecht, Histologie, Stadium bei Erstdiagnose und Überleben erhoben werden. Je detaillierter die Untersuchungen werden, beispielsweise die Frage nach dem Überleben nichtrauchender Frauen mit Adenokarzinom, Erstdiagnose nach 2001, desto geringer werden zwangsläufig die Endzahlen. Erst die Größe des Gesamtkollektivs ermöglicht uns solche Fragen überhaupt zu stellen.

Schwächen: Bezüglich der Faktoren Raucherstatus und Grading liegen etwas weniger vollständige Daten vor. Wegen der Größe des Kollektivs sind bezüglich dieser Faktoren dennoch ausreichend hohe Endzahlen vorhanden um valide Aussagen treffen zu können.

Die Nachbeobachtungszeit für die am Ende des Beobachtungszeitraumes erkrankten Patienten ist mit zwei Jahren relativ kurz. Ausreißer können somit nicht erfasst werden. Die nach Kaplan-Meier geschätzten Überlebenszeiten für die 2005, 2006 und 2007 Erkrankten sind daher möglicherweise zu gering, und Vorteile, die durch neue Therapien vermutlich entstanden sind, konnten noch nicht vollständig gemessen werden.

Da es in Rheinland-Pfalz kein in Struktur und Qualität mit dem Saarland vergleichbares epidemiologisches Krebsregister gibt, musste für die Überlebensdaten der rheinland-pfälzischen Patienten ein noch etwas kürzerer Nachbeobachtungszeitraum gewählt werden.

5.8 Fazit

Die in dieser Studie erhobenen Daten decken sich größtenteils mit denen nationaler und internationaler Literatur. Auffallend ist, dass viele bei uns beobachtete Trends, wie Veränderungen des Geschlechterverhältnisses und der Histologien, in den USA, United Kingdom und Skandinavien bereits deutlich früher auftraten. In diesen Ländern ist bereits ein großer Nutzen von Rauchverboten und Programmen zur Rauchprävention bezüglich der Inzidenz und Mortalität des Bronchialkarzinoms bei beiden Geschlechtern messbar.

Während des Beobachtungszeitraumes ließen sich signifikante Verbesserungen des Überlebens messen. Dennoch bleibt die Prognose des Lungenkarzinoms mäßig.

Die deutlichsten Unterschiede im Überleben zeigten sich zwischen den verschiedenen Stadien der Erkrankung. Leider zeigte sich im Laufe des Beobachtungszeitraums kein Trend zu Diagnosen im wenig fortgeschrittenen Erkrankungsstadium. Die weitere Erforschung effektiver Screeningmaßnahmen und deren Einführung sind also unbedingt erforderlich. Ärzte sollten Patienten mit pulmonalen Symptomen ein hohes Maß an Aufmerksamkeit entgegenbringen und die Differenzialdiagnose Lungenkarzinom frühzeitig in Erwägung ziehen und abklären.

Weiterhin zu betonen bleibt die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Rauchprävention. Ehemalige Raucher und Nieraucher haben ein niedrigeres Risiko zu erkranken. Sie sind bei Erstdiagnose deutlich älter als aktive Raucher. Die Diagnose wird bei ihnen in früherem Stadium gestellt und das Überleben ab Diagnosestellung ist länger. Wer nicht anfängt zu rauchen oder damit aufhört, profitiert also in mehrfacher Hinsicht.

6 Literaturverzeichnis

1. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395-409
2. Ahrendt SA, Decker PA, Alawi EA, Zhu Yr YR, Sanchez-Cespedes M, Yang SC, Haasler GB, Kajdacsy-Balla A, Demeure MJ, Sidransky D. Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the k-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. *Cancer*. 2001;92:1525-1530
3. AJCC. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 6th ed. New york, ny: Springer, 2002.
4. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: Looking to the future. *J Clin Oncol*. 2005;23:3175-3185
5. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP (American College of Chest Physicians) evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132:29S-55S
6. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123:21S-49S
7. Alfano CM, Klesges RC, Murray DM, Bowen DJ, McTiernan A, Vander Weg MW, Robinson LA, Cartmel B, Thornquist MD, Barnett M, Goodman GE, Omenn GS. Physical activity in relation to all-site and lung cancer incidence and mortality in current and former smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:2233-2241
8. Altman DG, Bland JM. Time to event (survival) data. *BMJ*. 1998;317:468-469
9. Awadh-Behbehani N, Al-Humood K, Ayed A, Memon A, Ali A. Comparison between young and old patients with bronchogenic carcinoma. *Acta Oncol*. 2000;39:995-999
10. Bach PB, Kelley MJ, Tate RC, McCrory DC. Screening for lung cancer: A review of the current literature. *Chest*. 2003;123:72S-82S
11. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, Byers T, Colditz GA, Gould MK, Jett JR, Sabichi AL, Smith-Bindman R, Wood DE, Qaseem A, Detterbeck FC. Benefits and harms of ct screening for lung cancer: A systematic review. *JAMA*. 2012;307:2418-2429
12. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, de Andrade M, Wiest JS, Fain P, Schwartz AG, You M, Franklin W, Klein C, Gazdar A, Rothschild H, Mandal D, Coons T, Slusser J, Lee J, Gaba C, Kupert E, Perez A, Zhou X, Zeng D, Liu Q, Zhang Q, Seminara D, Minna J, Anderson MW. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet*. 2004;75:460-474
13. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, Colditz GA. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:826-834
14. Behera D, Balamugesh T. Indoor air pollution as a risk factor for lung cancer in women. *J Assoc Physicians India*. 2005;53:190-192
15. Bernet F, Brodbeck R, Guenin MO, Schupfer G, Habicht JM, Stulz PM, Carrel TP. Age does not influence early and late tumor-related outcome for bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:913-918
16. Birim O, Kappetein AP, van Klaveren RJ, Bogers AJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:12-23

17. Black WC. Computed tomography screening for lung cancer: Review of screening principles and update on current status. *Cancer*. 2007;110:2370-2384
18. Blot WJ, McLaughlin JK. Are women more susceptible to lung cancer? *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:812-813
19. Boffetta P. Human cancer from environmental pollutants: The epidemiological evidence. *Mutat Res*. 2006;608:157-162
20. Bourke W, Milstein D, Giura R, Donghi M, Luisetti M, Rubin AH, Smith LJ. Lung cancer in young adults. *Chest*. 1992;102:1723-1729
21. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001;18:1059-1068
22. Bray FI, Weiderpass E. Lung cancer mortality trends in 36 european countries: Secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970-2007. *Int J Cancer*. 2010;126:1454-1466
23. Brownson RC, Chang JC, Davis JR. Gender and histologic type variations in smoking-related risk of lung cancer. *Epidemiology*. 1992;3:61-64
24. Brundage MD, Bezjak A, Dixon P, Grimard L, Laroche M, Warde P, Warr D. The role of palliative thoracic radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Can J Oncol*. 1996;6 Suppl 1:25-32
25. Burke M, Furman A, Hoffman M, Marmor S, Blum A, Yust I. Lung cancer in patients with HIV infection: Is it AIDS-related? *HIV Med*. 2004;5:110-114
26. Butts C, Murray N, Maksymiuk A, Goss G, Marshall E, Soulieres D, Cormier Y, Ellis P, Price A, Sawhney R, Davis M, Mansi J, Smith C, Vergidis D, MacNeil M, Palmer M. Randomized phase iib trial of blp25 liposome vaccine in stage iib and iv non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:6674-6681
27. Callinan JE, Clarke A, Doherty K, Kelleher C. Legislative smoking bans for reducing secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD005992
28. Canver CC, Memoli VA, Vanderveer PL, Dingivan CA, Mentzer RM, Jr. Sex hormone receptors in non-small-cell lung cancer in human beings. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;108:153-157
29. Cataldo VD, Gibbons DL, Perez-Soler R, Quintas-Cardama A. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. *N Engl J Med*. 2011;364:947-955
30. Chamogeorgakis T, Ieromonachos C, Georgiannakis E, Mallios D. Does lobectomy achieve better survival and recurrence rates than limited pulmonary resection for T1N0M0 non-small cell lung cancer patients? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;8:364-372
31. Cohen AJ, Pope CA, 3rd, Speizer FE. Ambient air pollution as a risk factor for lung cancer. *Salud Publica Mex*. 1997;39:346-355
32. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, Chetiyawardana AD, Gower NH, Joshi R, Ferry DR, Rudd RM, Spiro SG, Cook JE, Trask C, Bessell E, Connolly CK, Tobias J, Souhami RL. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: Effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol*. 1999;17:3188-3194

33. Davidov MI, Polotzky BE, Marenich AF, Orlov SV, Lazarev AF, Skryabina LS, Pavlushkov EV, Semenchenya VA, Brichkova OY, Karaseva VV. Gemcitabine combined with cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in stage ib-iiia non-small cell lung cancer. *Anticancer Drugs*. 2011;22:569-575
34. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: Male:Female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer*. 2005;117:294-299
35. DIMDI (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information). Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie ICD-O-3. <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icdo3/index.htm> Stand 30.10.2012
36. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. *Br Med J*. 1954;1:1451-1455
37. Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of british doctors. *Br Med J*. 1956;2:1071-1081
38. Doll R, Hill AB. Mortality in relation to smoking: Ten years' observations of british doctors. *Br Med J*. 1964;1:1460-1467 CONCL
39. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male british doctors. *BMJ*. 2004;328:1519
40. Edge S, Compton C. The American joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1471-1474
41. Elias A. Pathobiology and staging of small cell carcinoma of the lung. <http://www.uptodate.com/contents/pathobiology-and-staging-of-small-cell-carcinoma-of-the-lung> Stand 06.12.2012
42. Epidemiologisches Krebsregister Saarland Datenbank <http://www.Krebsregister.Saarland.De/datenbank/datenbank.Html> Stand 06.12.2012
43. Ettinger DS, Aisner J. Changing face of small-cell lung cancer: Real and artifact. *J Clin Oncol*. 2006;24:4526-4527
44. Ezzati M, Henley SJ, Lopez AD, Thun MJ. Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: Current patterns and data needs. *Int J Cancer*. 2005;116:963-971
45. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet*. 2003;362:847-852
46. Fachinformation. Avastin www.fachinfo.de Stand 06.12.2012
47. Fachinformation. Erbitux. www.fachinfo.de Stand 06.12.2012
48. Fagerstrom K. The epidemiology of smoking: Health consequences and benefits of cessation. *Drugs*. 2002;62 Suppl 2:1-9
49. Fairchild A, Harris K, Barnes E, Wong R, Lutz S, Bezjak A, Cheung P, Chow E. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: A systematic review. *J Clin Oncol*. 2008;26:4001-4011
50. Felip E, Pavlidis N, Stahel RA. Esmo minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of small-cell lung cancer (sclc). *Ann Oncol*. 2005;16 Suppl 1:i30-31
51. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: Etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr*. 2002;132:3456S-3464S

52. Gandara DR, West H, Chansky K, Davies AM, Lau DH, Crowley J, Gumerlock PH, Hirsch FR, Franklin WA. Bronchioloalveolar carcinoma: A model for investigating the biology of epidermal growth factor receptor inhibition. *Clin Cancer Res.* 2004;10:4205s-4209s
53. Gaspar LE, McNamara EJ, Gay EG, Putnam JB, Crawford J, Herbst RS, Bonner JA. Small-cell lung cancer: Prognostic factors and changing treatment over 15 years. *Clin Lung Cancer.* 2012;13:115-122
54. Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the surveillance, epidemiology, and end results (seer) program. *Oncologist.* 2003;8:541-552
55. Goeckenjan G. Lungenkrebs - Geschichtliche Entwicklung, derzeitiger Stand und Ausblick. *Pneumologie.* 2010;64:555-559
56. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T, Deppermann KM, Ficker JH, Freitag L, Lubbe AS, Reinhold T, Spath-Schwalbe E, Ukena D, Wickert M, Wolf M, Andreas S, Auberger T, Baum RP, Baysal B, Beuth J, Bickeboller H, Bocking A, Bohle RM, Bruske I, Burghuber O, Dickgreber N, Diederich S, Dienemann H, Eberhardt W, Eggeling S, Fink T, Fischer B, Franke M, Friedel G, Gauler T, Gutz S, Hautmann H, Hellmann A, Hellwig D, Herth F, Heussel CP, Hilbe W, Hoffmeyer F, Horneber M, Huber RM, Hubner J, Kauczor HU, Kirchbacher K, Kirsten D, Kraus T, Lang SM, Martens U, Mohn-Staudner A, Muller KM, Muller-Nordhorn J, Nowak D, Ochmann U, Passlick B, Petersen I, Pirker R, Pokrajac B, Reck M, Riha S, Rube C, Schmittel A, Schonfeld N, Schutte W, Serke M, Stamatis G, Steingraber M, Steins M, Stoelben E, Swoboda L, Teschler H, Tessen HW, Weber M, Werner A, Wichmann HE, Irlinger Wimmer E, Witt C, Worth H. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre s3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft--Kurzfassung. *Pneumologie.* 2011;65:e51-75
57. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the tnm classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2:706-714
58. Gondos A, Arndt V, Holleczeck B, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. Cancer survival in Germany and the United States at the beginning of the 21st century: An up-to-date comparison by period analysis. *Int J Cancer.* 2007;121:395-400
59. Gopal M, Abdullah SE, Grady JJ, Goodwin JS. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: A systematic review and meta-analysis of the baseline findings of randomized controlled trials. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1233-1239
60. Goulart BH, Bensink ME, Mummy DG, Ramsey SD. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: Costs, national expenditures, and cost-effectiveness. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10:267-275
61. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, Spitznagel EL, Piccirillo J. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the united states over the last 30 years: Analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006;24:4539-4544

62. Green LS, Fortoul TI, Ponciano G, Robles C, Rivero O. Bronchogenic cancer in patients under 40 years old. The experience of a latin american country. *Chest*. 1993;104:1477-1481
63. Gridelli C, Langer C, Maione P, Rossi A, Schild SE. Lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol*. 2007;25:1898-1907
64. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project: Validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the tnm classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007;2:694-705
65. Grose D, Devereux G, Milroy R. Comorbidity in lung cancer: Important but neglected. A review of the current literature. *Clin Lung Cancer*. 2011;12:207-211
66. Gudbjartsson T, Smaradottir A, Skuladottir H, Grimsson HN, Hardardottir H, Bjornsson J, Hannesson P, Haraldsdottir SO, Jonsson S. Lungnakkraðamein-yfirlitsgrein [lung cancer--review]. *Laeknabladid*. 2008;94:297-311
67. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ*. 1997;315:980-988
68. Halpern MT, Ward EM, Pavluck AL, Schrag NM, Bian J, Chen AY. Association of insurance status and ethnicity with cancer stage at diagnosis for 12 cancer sites: A retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2008;9:222-231
69. Harris JE. Cigarette smoking among successive birth cohorts of men and women in the united states during 1900-80. *J Natl Cancer Inst*. 1983;71:473-479
70. Hartwig Ziegler RS, Bernd Holleczeck, Christa Stegmaier. Krebs im Saarland. Atlas der Inzidenz und Mortalität 1997-2006 und Bericht für die Jahre 2004-2006. Epidemiologisches Krebsregister Saarland 2009 <http://www.krebsregister.saarland.de/publikationen/publik.html> Stand 06.12.2012
71. Hecht SS, Hoffmann D. Tobacco-specific nitrosamines, an important group of carcinogens in tobacco and tobacco smoke. *Carcinogenesis*. 1988;9:875-884
72. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:1367-1380
73. Hillinger S, Weder W. Extended surgical resection in stage iii non-small cell lung cancer. *Front Radiat Ther Oncol*. 2010;42:115-121
74. Hrubec Z, McLaughlin, JK Former cigarette smoking and mortality among us veterans: A 26-year follow-up, 1954–1980. National Cancer Institute http://dccps.nci.nih.gov/tcrb/monographs/8/m8_7.pdf Stand 06.12.2012
75. Hugli A, Moro D, Mermillod B, Bolla M, Alberto P, Bonnefoi H, Miralbell R. Phase ii trial of up-front accelerated thoracic radiotherapy combined with chemotherapy and optional up-front prophylactic cranial irradiation in limited small-cell lung cancer. Groupe d'oncologie thoracique des regions alpines. *J Clin Oncol*. 2000;18:1662-1667
76. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, Boffetta P, Hashibe M, Zaridze D, Mukeria A, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, Chen C, Goodman G, Field JK, Liloglou T, Xinarianos G, Cassidy A, McLaughlin J, Liu G, Narod S, Krokan HE, Skorpen F, Elvestad MB, Hveem K, Vatten L, Linseisen J, Clavel-Chapelon F, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, Lund E, Martinez C, Bingham S, Rasmuson T, Hainaut P, Riboli E, Ahrens W, Benhamou S, Lagiou P, Trichopoulos D,

- Holcatova I, Merletti F, Kjaerheim K, Agudo A, Macfarlane G, Talamini R, Simonato L, Lowry R, Conway DI, Znaor A, Healy C, Zelenika D, Boland A, Delepine M, Foglio M, Lechner D, Matsuda F, Blanche H, Gut I, Heath S, Lathrop M, Brennan P. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*. 2008;452:633-637
77. Hwang SJ, Cheng LS, Lozano G, Amos CI, Gu X, Strong LC. Lung cancer risk in germline p53 mutation carriers: Association between an inherited cancer predisposition, cigarette smoking, and cancer risk. *Hum Genet*. 2003;113:238-243
78. Ihde D, Souhami B, Comis R, Gregor A, Hansen H, Johnson B, Murray N, Postmus P, Rocmans P, Saijo N, Stout R, Turrisi A, Wagner H. Small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1997;17 Suppl 1:S19-21
79. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Lung cancer staging project. 2009 <http://iaslc.org/assets/IASLC-Protocol-Staging-Project.pdf> Stand 06.12.2012
80. Janne PA, Gurubhagavatula S, Yeap BY, Lucca J, Ostler P, Skarin AT, Fidias P, Lynch TJ, Johnson BE. Outcomes of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib (zd1839, "Iressa") on an expanded access study. *Lung Cancer*. 2004;44:221-230
81. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in europe. *Lung Cancer*. 2003;41:245-258
82. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, Klinkhamer PJ, Schipper RM, Splinter TA, Mooi WJ. Is there a common etiology for the rising incidence of and decreasing survival with adenocarcinoma of the lung? *Epidemiology*. 2001;12:256-258
83. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69-90
84. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, Center MM, Ward E, Wu XC, Ehemann C, Anderson R, Ajani UA, Kohler B, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1672-1694
85. Jemal A, Ward E, Thun MJ. Contemporary lung cancer trends among u.S. Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:582-585
86. Junker K, Wiethage T, Muller KM. Pathology of small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2000;126:361-368
87. Kaatsch P. SC, Katalinic A., Hentschel S. Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland 2007/2008. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 8. Ausgabe, 2012 http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?__blob=publicationFile Stand 06.12.2012
88. Kadara H, Kabbout M, Wistuba, II. Pulmonary adenocarcinoma: A renewed entity in 2011. *Respirology*. 2012;17:50-65
89. Kong FM, Ten Haken RK, Schipper MJ, Sullivan MA, Chen M, Lopez C, Kalemkerian GP, Hayman JA. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: Long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:324-333

90. Kraev A, Rassias D, Vetto J, Torosoff M, Ravichandran P, Clement C, Kadri A, Ilves R. Wedge resection vs lobectomy: 10-year survival in stage i primary lung cancer. *Chest*. 2007;131:136-140
91. Kuo CW, Chen YM, Chao JY, Tsai CM, Perng RP. Non-small cell lung cancer in very young and very old patients. *Chest*. 2000;117:354-357
92. Kure EH, Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Skaug V, Baera R, Haugen A. P53 mutations in lung tumours: Relationship to gender and lung DNA adduct levels. *Carcinogenesis*. 1996;17:2201-2205
93. Lee IM. Physical activity and cancer prevention--data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1823-1827
94. Li X, Hemminki K. Inherited predisposition to early onset lung cancer according to histological type. *Int J Cancer*. 2004;112:451-457
95. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Lascalzo J (eds). Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. 2011. McGraw-Hill, New York City
96. Maly RC. Qualitative research for the study of cancer and age. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14:79-88, ix
97. Mentzer SJ, DeCamp MM, Harpole DH, Jr., Sugarbaker DJ. Thoracoscopy and video-assisted thoracic surgery in the treatment of lung cancer. *Chest*. 1995;107:298S-301S
98. Menzies D. The case for a worldwide ban on smoking in public places. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17:116-122
99. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, Colson YL, Linden P, Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT. Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest*. 2005;128:237-245
100. Miller VA, Kris MG, Shah N, Patel J, Azzoli C, Gomez J, Krug LM, Pao W, Rizvi N, Pizzo B, Tyson L, Venkatraman E, Ben-Porat L, Memoli N, Zakowski M, Rusch V, Heelan RT. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:1103-1109
101. Mountain CF, Lukeman JM, Hammar SP, Chamberlain DW, Coulson WF, Page DL, Victor TA, Weiland LH. Lung cancer classification: The relationship of disease extent and cell type to survival in a clinical trials population. *J Surg Oncol*. 1987;35:147-156
102. Nakamura H, Ando K, Shinmyo T, Morita K, Mochizuki A, Kurimoto N, Tatsunami S. Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17:469-480
103. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Survival following lobectomy vs limited resection for stage i lung cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer*. 2005;92:1033-1037
104. National Cancer Institute. Cellular classification of nslc <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/page2> Stand 06.12.2012
105. National Cancer Institute. General information about small cell lung cancer <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/small-cell-lung/healthprofessional> Stand 06.12.2012

106. National Cancer Institute. Non small cell lung cancer treatment <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/page4> Stand 06.12.2012
107. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, Fukuoka M, Mori K, Watanabe K, Tamura T, Yamamoto S, Saijo N. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:85-91
108. Non-small-cell-lung-cancer collaborative group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ.* 1995;311:899-909
109. Novaes FT, Cataneo DC, Ruiz Junior RL, Defaveri J, Michelin OC, Cataneo AJ. Lung cancer: Histology, staging, treatment and survival. *J Bras Pneumol.* 2008;34:595-600
110. Olak J, Colson Y. Gender differences in lung cancer: Have we really come a long way, baby? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128:346-351
111. Osann KE, Anton-Culver H, Kurosaki T, Taylor T. Sex differences in lung-cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Cancer.* 1993;54:44-48
112. Padilla J, Calvo V, Penalver JC, Zarza AG, Pastor J, Blasco E, Paris F. Survival and risk model for stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2002;36:43-48
113. Paul S, Mirza F, Port JL, Lee PC, Stiles BM, Kansler AL, Altorki NK. Survival of patients with clinical stage IIIA non-small cell lung cancer after induction therapy: Age, mediastinal downstaging, and extent of pulmonary resection as independent predictors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:48-58
114. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, Rowinsky EK, Huberman M, Karp D, Rigas J, Clark GM, Santabarbara P, Bonomi P. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:3238-3247
115. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: Combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ.* 2000;321:323-329
116. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S, Jr., Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR. American society of clinical oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: Update 2003. *J Clin Oncol.* 2004;22:330-353
117. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF, Jr., Yokomise H. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:686-693
118. Powell JW, Dexter E, Scalzetti EM, Bogart JA. Treatment advances for medically inoperable non-small-cell lung cancer: Emphasis on prospective trials. *Lancet Oncol.* 2009;10:885-894
119. Powles T, Nelson M, Bower M. HIV-related lung cancer -- a growing concern? *Int J STD AIDS.* 2003;14:647-651
120. Pulte D, Redaniel MT, Brenner H, Jeffreys M. Changes in survival by ethnicity of patients with cancer between 1992-1996 and 2002-2006: Is the discrepancy decreasing? *Ann Oncol.* 2012
121. Quoix E, Mennecier B. Le cancer bronchique chez la femme [lung cancer in women]. *Rev Mal Respir.* 2005;22:8S55-62

122. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, Tsuboi M, Vallieres E, Goldstraw P. The iaslc lung cancer staging project: Proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the tnm classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:593-602
123. Repetto L, Balducci L. A case for geriatric oncology. *Lancet Oncol.* 2002;3:289-297
124. Repetto L, Venturino A, Fratino L, Serraino D, Troisi G, Gianni W, Pietropaolo M. Geriatric oncology: A clinical approach to the older patient with cancer. *Eur J Cancer.* 2003;39:870-880
125. Riede U, Werner M, Schaefer H (eds) Allgemeine und Spezielle Pathologie. 5. Auflage, 2004. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
126. Rocha MP, Fraire AE, Guntupalli KK, Greenberg SD. Lung cancer in the young. *Cancer Detect Prev.* 1994;18:349-355
127. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Freire-Garabal M, Barros-Dios JM. Antioxidant vitamins and risk of lung cancer. *Curr Pharm Des.* 2006;12:599-613
128. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, Tsuchiya R, Vansteenkiste J. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:603-612
129. Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Haugen A. Different susceptibility to smoking-induced DNA damage among male and female lung cancer patients. *Cancer Res.* 1994;54:5801-5803
130. Saarländische Krebszentrale – Tumorzentrum http://www.uniklinikum-saarland.de/einrichtungen/kliniken_institute/tumorzentrum/ Stand 06.12.2012
131. Salomaa ER, Sallinen S, Hiekkanen H, Liippo K. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Chest.* 2005;128:2282-2288
132. Samet JM. Radon and lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81:745-757
133. Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, Hannan LM, Olivo-Marston S, Thun MJ, Rudin CM. Lung cancer in never smokers: Clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res.* 2009;15:5626-5645
134. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, Grosclaude P, Hedelin G, Matsuda T, Moller H, Moller T, Verdecchia A, Capocaccia R, Gatta G, Micheli A, Santaquilani M, Roazzi P, Lisi D. Eurocare-3: Survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 5:v61-118
135. Sas-Korczynska B, Sokolowski A, Korzeniowski S. The influence of time of radio-chemotherapy and other therapeutic factors on treatment results in patients with limited disease small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2012
136. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellempgaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D. Phase iii study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3543-3551
137. Schirren J GF, Trainer S, Muley T, Vogt-Moykopf I. Manschettenresektion am Gefäß- und Bronchialbaum der Lunge. *Hessisches Ärzteblatt.* 2002,04:211-214
138. Serke M. Pharmakologische Therapie des Bronchialkarzinom. Teil 1: Standards. *Pneumologie.* 2006;60:493-508

139. Serke M. Pharmakologische Therapie des Lungenkarzinoms. Teil 2: Zielgerichtete Therapie. *Pneumologie*. 2007;61:162-170
140. Serke M, Schönfeld N. Lungenkarzinom: Diagnostik und Staging. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2007;132:1165-1169
141. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, Shaikh Z, Goldstraw P. The international association for the study of lung cancer lung cancer staging project: Proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2:1067-1077
142. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:2095-2103
143. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabarbara P, Seymour L. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:123-132
144. Shugarman LR, Mack K, Sorbero ME, Tian H, Jain AK, Ashwood JS, Asch SM. Race and sex differences in the receipt of timely and appropriate lung cancer treatment. *Med Care*. 2009;47:774-781
145. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:10-29
146. Siegfried JM, Hershberger PA, Stabile LP. Estrogen receptor signaling in lung cancer. *Semin Oncol*. 2009;36:524-531
147. Sirzen F, Kjellen E, Sorenson S, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in non-small cell lung cancer. *Acta Oncol*. 2003;42:493-515
148. Skuladottir H, Olsen JH. Conditional survival of patients with the four major histologic subgroups of lung cancer in Denmark. *J Clin Oncol*. 2003;21:3035-3040
149. Skuladottir H, Olsen JH. Can reproductive pattern explain better survival of women with lung cancer? *Acta Oncol*. 2006;45:47-53
150. Slatore CG, Au DH, Gould MK. An official American thoracic society systematic review: Insurance status and disparities in lung cancer practices and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1195-1205
151. Smith J. Erlotinib: Small-molecule targeted therapy in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Ther*. 2005;27:1513-1534
152. Sotto-Mayor R. [lung cancer in women: A different entity?]. *Rev Port Pneumol*. 2006;12:545-561
153. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Bernard JP. Meta-analysis of randomised trials of systemic chemotherapy versus supportive treatment in non-resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1995;12 Suppl 1:S147-154
154. Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:523-529
155. Spoerhase-Eisel I. 1967-2007 Dokumentieren - Informieren – Evaluieren. 40 Jahre Epidemiologisches Krebsregister Saarland. <http://www.krebsregister.saarland.de/publikationen/PDF/Publikation40Jahre.pdf> Stand 06.12.2012

156. Stabile LP, Davis AL, Gubish CT, Hopkins TM, Luketich JD, Christie N, Finkelstein S, Siegfried JM. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. *Cancer Res.* 2002;62:2141-2150
157. Stallard J, Loberg A, Dunning J, Dark J. Is a sleeve lobectomy significantly better than a pneumonectomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;11:660-666
158. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland 2011. Destatis Wiesbaden 2012, Fachserie 12, Reihe 4 https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400117004.pdf?__blob=publicationFile Stand 06.12.2012
159. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: A review. *J Clin Oncol.* 2007;25:561-570
160. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:778-790
161. Suzuki T, Sobue T, Fujimoto I, Doi O, Tateishi R. Association of adenocarcinoma of the lung with cigarette smoking by grade of differentiation and subtype. *Cancer Res.* 1990;50:444-447
162. Tardon A, Lee WJ, Delgado-Rodriguez M, Dosemeci M, Albanes D, Hoover R, Blair A. Leisure-time physical activity and lung cancer: A meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2005;16:389-397
163. Tieu BH, Sanborn RE, Thomas CR, Jr. Neoadjuvant therapy for resectable non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node involvement. *Thorac Surg Clin.* 2008;18:403-415
164. Torok S, Hegedus B, Laszlo V, Hoda MA, Ghanim B, Berger W, Klepetko W, Dome B, Ostoros G. Lung cancer in never smokers. *Future Oncol.* 2011;7:1195-1211
165. Trevis WD CT, Corrin B. Histological typing of lung and pleural tumors. 1999
166. US Department of Health. The health benefits of smoking cessation: A report of the surgeon general. *US Government Printing Office.* 1990;90:8416
167. Vineis P, Airolidi L, Veglia F, Olgiati L, Pastorelli R, Autrup H, Dunning A, Garte S, Gormally E, Hainaut P, Malaveille C, Matullo G, Peluso M, Overvad K, Tjonneland A, Clavel-Chapelon F, Boeing H, Krogh V, Palli D, Panico S, Tumino R, Bueno-De-Mesquita B, Peeters P, Berglund G, Hallmans G, Saracci R, Riboli E. Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the epic prospective study. *BMJ.* 2005;330:277
168. Wahbah M, Boroumand N, Castro C, El-Zeky F, Eltorky M. Changing trends in the distribution of the histologic types of lung cancer: A review of 4,439 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2007;11:89-96
169. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, Holmberg L, Yong LC, Kolonel LN, Gould MK, West DW. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol.* 2007;25:472-478
170. Ward EM, Fedewa SA, Cokkinides V, Virgo K. The association of insurance and stage at diagnosis among patients aged 55 to 74 years in the national cancer database. *Cancer J.* 2010;16:614-621
171. Warner E, Jotkowitz A, Maimon N. Lung cancer screening--are we there yet? *Eur J Intern Med.* 2010;21:6-11

172. West HL, Franklin WA, McCoy J, Gumerlock PH, Vance R, Lau DH, Chansky K, Crowley JJ, Gandara DR. Gefitinib therapy in advanced bronchioloalveolar carcinoma: Southwest oncology group study s0126. *J Clin Oncol.* 2006;24:1807-1813
173. White WB. Smoking-related morbidity and mortality in the cardiovascular setting. *Prev Cardiol.* 2007;10:1-4
174. WHO (World Health Organization). European detailed mortality database <http://data.euro.who.int/dmdb/> Stand 06.12.2012
175. Willett WC. Diet, nutrition, and avoidable cancer. *Environ Health Perspect.* 1995;103 Suppl 8:165-170
176. Wisnivesky JP, Halm EA. Sex differences in lung cancer survival: Do tumors behave differently in elderly women? *J Clin Oncol.* 2007;25:1705-1712
177. Wisnivesky JP, Yankelevitz D, Henschke CI. Stage of lung cancer in relation to its size: Part 2. Evidence. *Chest.* 2005;127:1136-1139
178. Wu J, Sin DD. Improved patient outcome with smoking cessation: When is it too late? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:259-267
179. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:2553-2562
180. Yang P, Allen MS, Aubry MC, Wampfler JA, Marks RS, Edell ES, Thibodeau S, Adjei AA, Jett J, Deschamps C. Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: Experience at mayo clinic from 1997 to 2003. *Chest.* 2005;128:452-462
181. Yano T, Haro A, Shikada Y, Maruyama R, Maehara Y. Non-small cell lung cancer in never smokers as a representative 'non-smoking-associated lung cancer': Epidemiology and clinical features. *Int J Clin Oncol.* 2011;16:287-293
182. Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The international epidemiology of lung cancer: Geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol.* 2008;3:819-831
183. Yousem SA, Otori NP, Sonmez-Alpan E. Occurrence of human papillomavirus DNA in primary lung neoplasms. *Cancer.* 1992;69:693-697
184. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007;132 Suppl 1:e36-38
185. Zimmermann F. Prognostic factors in lung cancer. In: Jeremic B (ed) *Advances in Radiation Oncology in Lung Cancer.* 1st ed. 2005. Springer, Berlin Heidelberg New York.

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuern Dr. A. Gröschel und Dr. Ingo Stehle, als auch meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals für die hervorragende Betreuung.

Auch bei den Mitarbeitern des Tumorzentrums und des epidemiologischen Krebsregisters des Saarlandes möchte ich mich bedanken, insbesondere bei Dr. rer. nat. Bauer und Bernd Holleczeck, die die Erfassung der Daten geleitet und koordiniert haben.

Dank gebührt auch meinem guten Freund Hagen Bomberg, der mir bei sämtlichen Fragen zum Thema Statistik, Graphen und Literaturverwaltung gute Ratschläge geben konnte.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern, Anne und Georg Eich, sowie bei meinem Freund Axel Meyer bedanken, die mich nicht nur bei meiner Dissertation, sondern während des gesamten Studiums unterstützt haben.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Sarah Kristina Eich
Adresse: Benzinoring 12
67657 Kaiserslautern
Tel.: 0631 31761412
Mobil: 0176 60860918
E-Mail: sarah-eich@gmx.de

Geburtsdatum: 25.06.1986
Geburtsort: Saarbrücken
Familienstand: Ledig
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Beruflicher Werdegang:

01.07.2012: Beginn der Weiterbildung zur Internistin mit Schwerpunkt Onkologie im Westfalzklinikum in Kaiserslautern

Studium:

10/2005 - 11/2011 Medizinstudium an der Universität des Saarlandes
09/2007 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09/2007 - 06/2008 ERASMUS in Brüssel
08/2008 Famulatur in der gynäkologischen Gemeinschaftspraxis Schröder und Justinger in St. Ingbert.
09/2008 Famulatur in der internistischen Notaufnahme des Universitätsklinikums Homburg (Saar)
03/2009 Famulatur in der Pädiatrie, Schwerpunkt allgemeine Pädiatrie an der Universitätsklinik Homburg (Saar)
08/2009 – 09/2009 Famulatur in der Chirurgie im Stadtkrankenhaus Yaoundé (Kamerun), sowie Arbeit mit der gemeinnützigen Organisation ASCOVIME in Kamerun
10/2009 – 02/2010 ERASMUS in Perugia
08/2010 – 12/2010 Erstes Tertial des praktischen Jahres in der Inneren Medizin, Schwerpunkte Hämatologie / Onkologie, Pneumologie an der Universitätsklinik Homburg (Saar)

12/2010 – 04/2011	Zweites Tertial des praktischen Jahres in der Pädiatrie, Schwerpunkte Neonatologie, Neuropädiatrie an der Universitätsklinik Homburg (Saar)
04/2011 – 07/2011	Drittes Tertial des praktischen Jahres in der Chirurgie, Schwerpunkte Allgemeinchirurgie, Herz-Thorax-Chirurgie an der Universitätsklinik Homburg (Saar)
11/2011	Ärztliche Prüfung / Abschluss des Studiums
12/2011	USMLE (United States Medical Licensing Examination) Step 2 CK (Clinical Knowledge), ein Teil des amerikanischen Staatsexamens
01/2012	USMLE (United States Medical Licensing Examination) Step 1, ein Teil des amerikanischen Staatsexamens
02/2012	Änderung der Immatrikulation zum Promotionsstudium zur Fertigstellung der Dr. Arbeit

Wahlfächer:

Neurophysiologie

Homburger Kommunikations- und Interaktionstraining

Radiologische Differentialdiagnostik

Kursus der Echokardiographie

Einführung in die Sonographie

Wissenschaftliche Arbeiten:

06/2010	Veröffentlichung des Posters „Studentischer Hilfeinsatz in der 3.Welt – Das ASCOVIME-Projekt in Kamerun“ auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. Auszeichnung mit einem Posterpreis.
---------	--

Schulbildung:

09/1992 - 09/1996	Grundschule Saarbrücken-Ensheim
09/1996 - 06/2005	Albertus-Magnus-Gymnasium St.Ingbert
09/2002 - 03/2003	Quaker Valley High School, Pittsburgh, USA

Schulabschluss:

04/2005 Abitur

Fremdsprachen:

Englisch fließend in Wort in Schrift

Französisch fließend in Wort in Schrift

Italienisch gut in Wort und Schrift

Niederländisch Grundkenntnisse

Schwedisch Grundkenntnisse

Latinum

Ehrenamtliche Tätigkeiten:

02/2002 – 07/2002 Arbeitsgemeinschaft Initiative Altersheim

2004 - 2012 Engagement als Jugend-Volleyballtrainerin im TV St.Ingbert

Seit 2009 Engagement als Mitglied der kamerunischen Hilfsorganisation Ascovime

Hobbys:

1997 - 2012 Vereinsmitgliedschaft im TV St. Ingbert, Abteilung Volleyball.
Tanzen, Klavier Spielen, Snowboarden, Lesen

Nebentätigkeiten:

04/2010 – 08/2011 Tätigkeit als studentische Hilfskraft im Zentrum für Kindervorsorge des Saarlandes

Kaiserslautern, 14.12.2012