

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik- Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München  
Direktor: Prof. Dr. med. K.- W. Jauch

**Langzeitüberleben nach Operation des  
kleinzelligen Bronchialkarzinoms**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Sarah Friedrich  
aus Teheran

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. R. Hatz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. J. Behr

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. R. Weidenhagen

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 12.01.2006

**Mit besonderem Dank**

an meinen Vater

für die nimmermüde Unterstützung.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>i</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>iii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>v</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms	1
1.2 Das kleinzellige Bronchialkarzinom	1
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>5</b>
2.1 Patientendaten	5
2.2 Klinische und postoperative TNM-Klassifikation	5
2.3 Stadieneinteilung	7
2.3.1 Stadieneinteilung nach UICC	7
2.3.2 Stadieneinteilung nach Limited und Extensive Disease	7
2.4 Residualtumor-Klassifikation	8
2.5 Überleben	8
2.6 Statistische Methoden	9
2.7 Software	9
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>10</b>
3.1 Beschreibung des Patientenguts	10
3.2 Überleben der Patienten mit operiertem kleinzelligem Bronchialkarzinom gesamt	12
3.2.1 Allgemein	12
3.2.2 Kurzzeitüberlebende Patienten (Überlebenszeit < 24 Monate)	13
3.2.3 Langzeitüberlebende Patienten (Überlebenszeit ≥ 24 Monate)	14
3.3 Überleben nach Alter	17
3.4 Überleben nach Geschlecht	20
3.5 Überleben nach Stadien (I-IV)	22
3.6 Überleben nach T-Status (T1-T3 mit N0)	24
3.7 Überleben nach N-Status (N0-N3 mit T3)	25
3.8 Überleben nach Radikalität der Operation	26
3.9 Überleben nach Therapien	28
3.9.1 Überleben nach primären Therapien	28

3.9.2	Überleben nach adjuvanten Therapien	30
3.10	Überleben nach Dekaden	36
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>42</b>
4.1	Diskussion des Materials	42
4.2	Diskussion der Ergebnisse	43
4.2.1	Überleben operierter Kleinzeller gesamt	43
4.2.1.1	Langzeitüberlebende und kurzzeitüberlebende Patienten	44
4.2.1.2	Überleben nach Alter	48
4.2.1.3	Überleben nach Geschlecht	49
4.2.2	Überleben nach Stadien	50
4.2.3	Überleben nach T- und N-Status	51
4.2.4	Überleben nach Radikalität der Operation	52
4.2.5	Überleben nach Therapien	53
4.2.5.1	Überleben nach primären Therapien	53
4.2.5.2	Überleben nach adjuvanten Therapien	58
4.2.6	Überleben nach Dekaden	59
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung</b>	<b>74</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>75</b>

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i>	Überlebenskurve der 98 operierten Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom	12
<i>Abbildung 2:</i>	Vergleich der langzeit- und kurzzeitüberlebenden Patienten nach Tumorstatus	15
<i>Abbildung 3:</i>	Vergleich der langzeit- und kurzzeitüberlebenden Patienten nach Lymphknotenstatus	15
<i>Abbildung 4:</i>	Vergleich der langzeit- und der kurzzeitüberlebenden Patienten nach Stadien	16
<i>Abbildung 5:</i>	Verteilung der Patienten nach Lebensdekaden	18
<i>Abbildung 6:</i>	Medianes postoperatives Überleben nach Lebensalter	18
<i>Abbildung 7:</i>	Überlebenskurven der unter und über 60-jährigen Patienten	19
<i>Abbildung 8:</i>	Überlebenskurven nach Geschlecht	20
<i>Abbildung 9:</i>	Überlebenskurven nach Stadien	23
<i>Abbildung 10:</i>	Überlebenskurven der Patienten in den Stadien Ia bis IIb	24
<i>Abbildung 11:</i>	Überlebenskurven nach Tumorstatus mit N0	25
<i>Abbildung 12:</i>	Überlebenskurven nach Lymphknotenstatus mit T3	26
<i>Abbildung 13:</i>	Überlebenskurven nach Radikalität der Operation	27
<i>Abbildung 14:</i>	Überlebenskurven nach primär durchgeführten Therapien	28
<i>Abbildung 15:</i>	Überlebenskurven nach adjuvant durchgeführten Therapien bei primärer Resektion	31
<i>Abbildung 16:</i>	Überlebenskurven nach adjuvant durchgeführten Therapien bei primärer Chemotherapie	33
<i>Abbildung 17:</i>	Vergleich der primär resezierten und salvage-operierten Patienten nach Stadien	34
<i>Abbildung 18:</i>	Vergleich des medianen postoperativen Überleben der primär resezierten und salvage-operierten Patienten nach Stadien	35
<i>Abbildung 19:</i>	Überlebenskurven der primär resezierten und salvage-operierten Patienten	35
<i>Abbildung 20:</i>	Überlebenskurven der Patienten der Dekaden 1978 bis 1987 und 1988 bis 1997	37
<i>Abbildung 21:</i>	Verteilung der Patienten der Dekaden 1978 bis 1987 und 1988 bis 1997 nach Stadien	38
<i>Abbildung 22:</i>	Medianes postoperatives Überleben der Dekaden 1978 bis 1987 und 1988 bis 1997 nach Stadien	38

<i>Abbildung 23:</i>	Überlebenskurven der primär resezierten und primär chemotherapierten Patienten nach Dekaden	40
<i>Abbildung 24:</i>	Überlebenskurve der Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom (Tumorregister München)	43

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i>	Klinische TNM-Klassifikation gemäß UICC 1997	6
<i>Tabelle 2:</i>	Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms unter Berücksichtigung von TNM (Mountain 1997) und UICC 1997	7
<i>Tabelle 3:</i>	Stadieneinteilung nach Limited und Extensive Disease	8
<i>Tabelle 4:</i>	Lokalisation des kleinzelligen Bronchialkarzinoms	11
<i>Tabelle 5:</i>	Verteilung der kurzzeitüberlebenden Patienten nach Tumorstatus, Lymphknotenstatus und Stadium sowie medianes postoperatives Überleben nach Stadium	13
<i>Tabelle 6:</i>	Verteilung der kurzzeitüberlebenden Patienten und medianes postoperatives Überleben nach primären und adjuvanten Therapien	14
<i>Tabelle 7:</i>	Verteilung der kurzzeitüberlebenden Patienten und medianes postoperatives Überleben nach Radikalität der Operation	14
<i>Tabelle 8:</i>	Verteilung der langzeitüberlebenden Patienten und medianes postoperatives Überleben nach Stadien	16
<i>Tabelle 9:</i>	Verteilung und medianes postoperatives Überleben der langzeitüberlebenden Patienten nach primären und adjuvanten Therapien	17
<i>Tabelle 10:</i>	Verteilung der langzeitüberlebenden Patienten und medianes postoperatives Überleben nach Radikalität der Operation	17
<i>Tabelle 11:</i>	Verteilung der unter und über 60-jährigen Patienten und medianes Alter nach Stadien	20
<i>Tabelle 12:</i>	Verteilung der Patienten, medianes postoperatives Überleben und 2-Jahresüberlebensrate nach Geschlecht und Stadien	21
<i>Tabelle 13:</i>	Verteilung der Patienten, medianes postoperatives Überleben und 2-Jahresüberlebensrate nach Geschlecht und Radikalität der Operation	22
<i>Tabelle 14:</i>	Verteilung der Patienten, medianes postoperatives Überleben und 2- bzw. 5-Jahresüberlebensrate nach Stadien	22
<i>Tabelle 15:</i>	Verteilung der Patienten und medianes postoperatives Überleben in den Stadien Ia bis IIb	23
<i>Tabelle 16:</i>	Verteilung der Patienten und medianes postoperatives Überleben nach Radikalität der Operation und nach Stadien	27
<i>Tabelle 17:</i>	Verteilung der Patienten, durchgeführte Therapien und medianes postoperatives Überleben nach Stadien	29
<i>Tabelle 18:</i>	Verteilung der primären Resektionen und der primären Chemotherapien nach T- und N-Status	30

<i>Tabelle 19:</i>	Verteilung der Patienten mit primärer Resektion und medianes postoperatives Überleben nach adjuvanten Therapien	31
<i>Tabelle 20:</i>	Verteilung der Patienten mit primärer Resektion, adjuvante Therapien und medianes postoperatives Überleben nach Stadien	32
<i>Tabelle 21:</i>	Verteilung primär chemotherapierter Patienten und medianes postoperatives Überleben nach adjuvanten Therapien	33
<i>Tabelle 22:</i>	Verteilung primär chemotherapierter Patienten, adjuvante Therapien und medianes postoperatives Überleben nach Stadien	34
<i>Tabelle 23:</i>	Verteilung primär radiotherapierter Patienten und medianes postoperatives Überleben nach adjuvanten Therapien	36
<i>Tabelle 24:</i>	Verteilung der Patienten und medianes postoperatives Überleben nach primären Therapien und Dekaden	39
<i>Tabelle 25:</i>	Verteilung der primär resezierten Patienten und medianes postoperatives Überleben nach Stadien und Dekaden	39
<i>Tabelle 26:</i>	Verteilung der primär chemotherapierten Patienten und medianes postoperatives Überleben nach Stadien und Dekaden	40
<i>Tabelle 27:</i>	Verteilung der Patienten und medianes postoperatives Überleben nach Therapien und Dekaden	41

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms

In den westlichen Industrienationen stellt das Bronchialkarzinom gegenwärtig die häufigste Todesursache maligner Tumore dar. Im Jahr 2003 starben in der Bundesrepublik Deutschland gemäß der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes insgesamt 39.286 Menschen (davon 72,9% Männer und 27,1% Frauen, was einem Verhältnis von knapp 3 zu 1 entspricht) an bösartigen Neubildungen der Bronchien und der Lunge [106]. Dabei stellte das inhalative Rauchen den wichtigsten kausalen Faktor dar. Die Korrelation zwischen inhalativem Rauchen von Tabak und Auftreten von Lungenkrebs wurde bereits 1951 in einer epidemiologischen Studie von Doll und Hill [19] postuliert und hält sich bis zum heutigen Tag.

Das Bronchialkarzinom tritt vor allem im höheren Lebensalter auf und betrifft bevorzugt das männliche Geschlecht. Dies kann weitgehend auf einen in den vergangenen Jahrzehnten geschlechtsspezifisch höheren Zigarettenkonsum zurückgeführt werden. Aufgrund der steigenden Anzahl rauchender Frauen in den vergangenen Jahren wurde auch beim weiblichen Geschlecht eine drastische Zunahme der Inzidenz maligner Lungentumore beobachtet [53].

Histopathologisch werden Bronchialkarzinome gemäß der WHO-Klassifikation von 1999 in differenzierte und nicht-differenzierte Karzinome eingeteilt [111]. Zu den differenzierten Karzinomen zählen das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom und das kombinierte adenosquamöse Karzinom. Zu den undifferenzierten Karzinomen zählen das großzellige Karzinom mit seinen Unterformen sowie das kleinzellige Karzinom.

## 1.2 Das kleinzellige Bronchialkarzinom

Insgesamt macht das kleinzellige Bronchialkarzinom 15% bis 20% aller Bronchialkarzinome aus und stellt somit den zweithäufigsten Lungentumor dar [73]. Dabei können bis zu 20% der kleinzelligen Karzinome als kombinierte Karzinome mit großzelligen undifferenzierten oder differenzierten Anteilen auftreten [112].

Wie auch bei anderen Bronchialkarzinomen wird beim kleinzelligen Bronchialkarzinom von einer Entstehung aus pluripotenten Vorläuferzellen ausgegangen. Diese Vermutung wird vor allem durch die Heterogenität des Tumors und das Vorkommen differenzierter Karzinomanteile nach durchgeführter Chemotherapie unterstützt. Die Pathogenese des kleinzelligen Bronchialkarzinoms hängt dabei eng mit der Exposition inhalativer Noxen zusammen und tritt somit bevorzugt im zentralen Anteil der Lunge auf. Da die Zellen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms Reste einer neuroendokrinen Differenzierung aufweisen, wird das kleinzellige Bronchialkarzinom von einigen Autoren zusammen mit den großzelligen neuroendokrinen Tumoren und den typischen bzw. atypischen Bronchialkarzinoiden histogenetisch zu den „neuroendokrinen Karzinomen“ gezählt [31, 66, 111].

Die Diagnose des kleinzelligen Bronchialkarzinoms kann allerdings durch Quetschartefakte, spärliches Biopsiematerial oder durch das Vorhandensein von Mischtumoren sehr schwierig sein. Für die Patienten jedoch spielt die histomorphologische Differenzierung zwischen kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom eine außerordentliche Rolle, da sich hierdurch entsprechende Konsequenzen in Bezug auf Therapie, Prognose und vor allem Langzeitüberleben ergeben.

Im Gegensatz zu den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen ist das kleinzellige Bronchialkarzinom durch ein aggressives, heterogenes Tumorwachstum mit kurzer Verdopplungszeit gekennzeichnet. Klinisch bedingt dies eine sehr schlechte Prognose mit kurzem symptomatischen Verlauf sowie eine frühe lymphogene und hämatogene Metastasierung.

Aufgrund der oftmals subklinisch vorhandenen Mikrometastasen sind die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht mehr radikal operabel. Die Anzahl der onkologisch radikal-, „operablen“ Patienten beschränkt sich weitgehend auf eine kleine Gruppe ausgewählter Patienten mit lokalisiertem Tumorstadium (Stadium I und II) und negativem Lymphknotenstatus [95, 112]. Aus diesem Grund ist die Stellung der Chirurgie im multimodalen Behandlungskonzept des kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit ihren Vor- und Nachteilen Gegenstand zahlreicher Studien und wurde in den letzten Jahrzehnten oft kontrovers diskutiert.

Im Allgemeinen stellt die komplette chirurgische Resektion eines Primärtumors zusammen mit seinem Lymphabflussgebiet eine anerkannte Methode zur Behandlung eines soliden malignen Tumors dar, wobei das Tumorstadium, die histomorphologische Diagnose und die Radikalität des Eingriffs ausschlaggebend für die Heilungsrate sind [29]. Dennoch wurde vor etwa 30 Jahren das Behandlungskonzept der chirurgischen Resektion für das kleinzellige Bronchialkarzinom weitgehend verlassen, da dieses als Methode der Wahl zur Heilung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms nicht effektiv genug erschien [61, 63]. Oftmals scheiterte die kurative Resektion an den bereits bei Diagnosestellung vorhandenen okkulten Metastasen [56, 62]. Diese ablehnende Haltung gegenüber einer chirurgischen Intervention wurde vor allem durch die im Jahre 1973 veröffentlichte Studie des British Medical Research Council [21] gestützt. Aufgrund der schlechten Resultate der Patienten im chirurgischen Arm der Studie wandte man sich von der Operation als primäre Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms ab.

Das kleinzellige Bronchialkarzinom wurde nun als generalisierte, metastasierende Erkrankung definiert und systemisch therapiert. Dies und die rasante Entwicklung moderner, hochpotenter Zytostatika führte zur weitgehenden Verdrängung der Chirurgie durch die Chemotherapie als Methode der Wahl, zumal sich das kleinzellige Bronchialkarzinom bemerkenswert empfindlich gegenüber dieser Behandlungsmodalität verhielt [88, 89].

Trotz hoher Ansprechraten und hohem Anteil klinischer Remissionen erlitten die meisten Patienten jedoch kurz nach Beendigung der Chemotherapie ein Lokalrezidiv [52, 56]. Durch Addition der thorakalen Radiotherapie, entweder gleichzeitig oder sequentiell eingesetzt, wurde versucht, den Primärtumor als mögliches Reservoir für therapieresistente Tumorzellen zu vernichten [93, 100]. Der Zusatz der Radiotherapie im multimodalen Behandlungskonzept konnte zwar die lokale Rezidivrate senken, das Langzeitüberleben blieb jedoch unbeeinflusst und auch das Auftreten von Lokalrezidiven konnte nicht verhindert werden [44, 50, 74].

Die Suche nach einer effektiven lokalen Therapiemaßnahme und die Tatsache, dass vor der Ära der Chemotherapie einige wenige Patienten nach alleiniger chirurgischer Intervention ein Überleben von 5 Jahren erreichten, führte zur Reevaluation der Stellung der Chirurgie im Therapiekonzept des kleinzelligen Bronchialkarzinoms [99]. Vor allem in

Europa wurde die Chirurgie nie gänzlich zugunsten der Chemotherapie als primäre Therapiemodalität für das kleinzellige Bronchialkarzinom aufgegeben [18, 39, 52]. Seit der Publikation der viel zitierten Studie von Shields et al. im Jahre 1982 [98], in der gezeigt wurde, dass vor allem Patienten im frühen Tumorstadium von einer Operation profitieren und, dass das Überleben der Patienten hauptsächlich vom TNM-Status beeinflusst wird, ist die chirurgische Resektion in der Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms wieder Gegenstand wachsenden Interesses geworden. Dennoch ist die Stellung der Chirurgie im multimodalen Behandlungskonzept des kleinzelligen Bronchialkarzinoms nach wie vor umstritten.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Überleben von Patienten mit operiertem kleinzelligen Bronchialkarzinom zu untersuchen und Patienten mit einem postoperativen Überleben von mindestens 24 Monaten zu identifizieren und zu charakterisieren. Daher wurden alle Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom, die in den Jahren 1978 bis 1997 im Klinikum Großhadern operiert wurden, hinsichtlich ihres Alters, Geschlechts, Tumorstadiums, Radikalität der Resektion, Tumor- und Lymphknotenstatus sowie primär und adjuvant durchgeführter Therapien untersucht. Des Weiteren wurde analysiert, ob und inwiefern sich die Therapieansätze innerhalb der letzten 20 Jahre verändert haben und diese einen Einfluss auf das postoperative Überleben von Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinom haben können.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden Material, Methoden und Ergebnisse dargestellt und diskutiert sowie mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen.

## **2 Material und Methoden**

Im Folgenden werden die Patientendaten, die verwendeten Klassifikationen und Stadieneinteilungen, die Definition des postoperativen Überlebens sowie die statistisch angewandten Methoden beschrieben.

### **2.1 Patientendaten**

Im Zeitraum von 1978 bis 1997 wurden in der Chirurgischen Klinik des Klinikums Großhadern insgesamt 1.619 Patienten aufgrund eines Bronchialkarzinoms operiert. Seit 1978 werden alle Patienten mit thoraxchirurgischem Eingriff bei Bronchialkarzinom prospektiv dokumentiert. Von den 1.619 Patienten wurden alle Patienten mit postoperativ histologisch gesichertem kleinzelligen Bronchialkarzinom (n=103) in der vorliegenden Studie hinsichtlich ihres Langzeitüberlebens untersucht.

Um ein vollständiges Bild über den Therapie- bzw. Krankheitsverlauf der Patienten zu erhalten, wurden Krankenakten und Daten der Chirurgischen und Strahlentherapeutischen Klinik des Klinikums Großhadern sowie Daten des Tumorregisters München ausgewertet. Bei fehlenden Angaben wurden Hausärzte bzw. weiterbehandelnde Ärzte angeschrieben oder telefonisch kontaktiert, um Auskunft über den Zustand bzw. die Weiterbehandlung des Patienten einzuholen.

Ausgeschlossen von dieser Studie wurden 5 Patienten, deren weiterer klinischer Verlauf nicht verfolgt werden konnte bzw. bei denen unvollständige Angaben bezüglich ihrer TNM-Klassifikation vorlagen. Die Daten über die Patientenverläufe wurden ab März 2001 bis zum Ende der Studie (Stichtag 24.08.2001) retrospektiv erhoben und vervollständigt.

### **2.2 Klinische und postoperative TNM-Klassifikation**

Die Einteilung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms kann sowohl nach klinischem (cTNM) als auch postoperativem TNM-Status (pTNM) erfolgen. Die genaue Beurteilung der Größe des Primärtumors (T), der regionären Lymphknoten (N) sowie der Metastasierung (M) ist im klinischen Alltag oftmals schwierig und kann meistens nur postoperativ akkurat bestimmt werden. In der vorliegenden Studie wurde bei allen Patienten

anhand der histopathologischen Befunde im Resektionsgut bzw. Probenmaterial der TNM-Status postoperativ ermittelt. Tabelle 1 zeigt die bis zum Stichtag verwendete klinische TNM-Klassifikation gemäß UICC (Union Internationale Contre le Cancer) 1997 [103].

<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden, oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal des Lappenbronchus (Hauptbronchus frei) <sup>a</sup>
T2	Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe oder Ausbreitung: <ul style="list-style-type: none"> <li>•Tumor mehr als 3 cm in größter Ausdehnung</li> <li>•Tumor mit Befall des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina</li> <li>•Tumor infiltriert viszerale Pleura</li> <li>•Assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge</li> </ul>
T3	Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich Tumoren des Sulcus superior), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard, oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen, oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; oder Tumor mit malignem Pleuraerguss <sup>b</sup>
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
Nx	Regionäre Lymphknoten (LK) können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen LK und/ oder in ipsilateralen Hilus-LK (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/ oder subcarinalen LK
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären LK
<b>M</b>	<b>Metastasen</b>
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
<p>a Seltener, sich oberflächlich ausbreitender Tumor jeder Größe mit einer nur auf die Bronchialwand begrenzten Infiltration wird auch dann, wenn er sich weiter proximal ausdehnt, als T1 klassifiziert</p> <p>b Die meisten Pleuraergüsse bei BK sind durch den Tumor verursacht. Soweit die maligne Genese durch mehrfache zytologische Untersuchungen oder zuverlässiger thorakoskopisch ausgeschlossen wurde, kann der Tumor als T1, T2 oder T3 eingestuft werden.</p>	

Tabelle 1: Klinische TNM-Klassifikation gemäß UICC 1997 [103]

## 2.3 Stadieneinteilung

Die Einteilung des Bronchialkarzinoms in Stadien kann entweder nach der UICC-Klassifikation (Union Internationale Contre le Cancer) oder nach Limited und Extensive Disease vorgenommen werden.

### 2.3.1 Stadieneinteilung nach UICC

Unter Berücksichtigung der TNM-Klassifikation [64] und des Internationalen Staging Systems (UICC 1997) [103] können Patienten mit der Diagnose eines Bronchialkarzinoms in Stadien eingeteilt werden (Tabelle 2). Diese Stadieneinteilung gilt auch für das kleinzellige Bronchialkarzinom und ist zur Abschätzung des Verlaufs der Erkrankung und zur Planung eines optimalen stadiengerechten Therapiekonzepts notwendig.

Stadium	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
Ia	T1	N0	M0
Ib	T2	N0	M0
IIa	T1	N1	M0
IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIa	T3	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
IIIb	Jedes T	N3	M0
	T4	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms unter Berücksichtigung von TNM (Mountain 1997) [64] und UICC 1997 [103]

### 2.3.2 Stadieneinteilung nach Limited und Extensive Disease

Da beim kleinzelligen Bronchialkarzinom die Einteilung der Patienten in die oben aufgeführten Stadien des UICC oftmals schwierig ist, wird meistens die Einteilung in die einfachere und klinisch leichter anwendbare Variante des „Limited“ und „Extensive“ Disease bevorzugt [32].

Beim Limited Disease (LD) beschränkt sich der Tumor auf einen Hemithorax und die ipsilaterale fossa supraclavicularis, wohingegen das Extensive Disease (ED) immer die metastasierte Erkrankung bedeutet. Die Einteilung „Very Limited“ Disease stellt eine Untergruppe innerhalb des Limited Disease ohne Beteiligung mediastinaler Lymphknoten dar (Tabelle 3).

<p><b>Very Limited Disease (Stadium I nach TNM)</b> T1 oder T2 ohne ipsilaterale hiläre LK-Metastasen</p>
<p><b>Limited Disease (Stadium I-III nach TNM)</b> Befall eines Hemithorax mit oder ohne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ipsilaterale hiläre LK-Metastasen</li> <li>▪ Ipsi- oder kontralaterale mediastinale LK-Metastasen</li> <li>▪ Skalenus- oder supraclaviculäre LK- Metastasen</li> <li>▪ Pleuraerguss (auch bei positiver Zytologie!)</li> </ul>
<p><b>Extensive Disease (Stadium IV nach TNM)</b> Alle Patienten, die nicht Limited Disease sind</p>

*Tabelle 3: Stadieneinteilung nach Limited und Extensive Disease*

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten nicht nach Limited und Extensive Disease, sondern gemäß der genaueren UICC-Klassifikation in Stadien eingeteilt.

## 2.4 Residualtumor-Klassifikation

Postoperativ wurde das Resektionsgut aller Patienten histopathologisch auf Residualtumor hin untersucht. Dabei ist definitionsgemäß bei der R0-Resektion kein, bei der R1-Resektion ein mikroskopisch sichtbarer und bei der R2-Resektion ein makroskopisch sichtbarer Tumorrest im Resektionsrand nachweisbar bzw. im Operationssitus zurückgelassen worden. Beim Status Rx ist der Residualtumor nicht beurteilbar.

## 2.5 Überleben

Das postoperative Überleben der Patienten wurde ab dem Tag der Operation bis zum Todestag oder, im Falle der noch lebenden Patienten, bis zum letzten Nachsorgetermin (Stichtag 24.08.2001) berechnet. Das Langzeitüberleben wurde im Rahmen dieser Studie als ein Überleben von mehr als 24 Monaten, beginnend ab dem Tag der Operation, definiert. Die Auswertung postoperativer Überlebenszeiten erfolgte unter Einschluss der

30-Tage Letalität. Die postoperative Überlebenszeit (ÜLZ) wurde als Median in Monaten angegeben.

## **2.6 Statistische Methoden**

Die Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgte für alle Patienten ab dem Tag der Operation nach der Methode von Kaplan und Meier [38] und der statistische Vergleich von Teilkollektiven hinsichtlich ihrer Prognose mit dem logrank-Test [75].

Aussagen, die mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p \leq 0,05$  behaftet sind, wurden als signifikant, die mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p \leq 0,01$  als hoch signifikant und die mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p \leq 0,001$  als höchst signifikant gewertet.

## **2.7 Software**

Bei der vorliegenden Studie wurde folgende Software verwendet:

- Microsoft Access 97
- Microsoft Excel XP
- Microsoft Word XP
- SPSS for Windows Version 13.0

## **3 Ergebnisse**

Im Rahmen der Auswertung der Patientendaten werden das Patientengut und das Gesamtüberleben der Patienten mit operiertem kleinzelligem Bronchialkarzinom beschrieben. Des Weiteren wird die Abhängigkeit des postoperativen Überlebens der Patienten vom Alter, Geschlecht, Stadium, Tumorstatus, Lymphknotenstatus, von der Radikalität der Operation sowie von primär und adjuvant durchgeführten Therapien analysiert.

### **3.1 Beschreibung des Patientenguts**

Von den insgesamt 1.619 am Bronchialkarzinom operierten Patienten wurde bei 103 Patienten (6,4%) postoperativ die histopathologische Diagnose eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms gestellt. Letztendlich konnten nur 98 der 103 operierten Patienten im follow-up berücksichtigt und in der vorliegenden Studie aufgenommen werden, da bei 5 Patienten Angaben bezüglich des TNM-Systems fehlten oder die Patienten im follow-up nicht erfasst wurden.

Das Patientengut umfasste 79 Männer (80,6%) und 19 Frauen (19,4%). Das Alter dieser Patienten lag zum Zeitpunkt der Operation zwischen 35,7 und 83,2 Jahren; der Median belief sich auf 60,4 Jahre.

Das Überleben der Patienten reichte von 0,7 bis 209,4 Monaten, bei einem Median von 12,7 Monaten. Bei Beendigung der Nachsorgeerhebung waren noch 5 der 98 untersuchten Patienten am Leben. Ihre Überlebenszeit lag zwischen 74,7 und 209,4 Monaten, der Median bei 174,4 Monaten.

Wie sich der Tabelle 4 entnehmen lässt, lag das kleinzellige Bronchialkarzinom bei fast 50% der Patienten im Oberlappen und knapp 30% der Patienten im Unterlappen vor. Multiple Lokalisationen des Tumors konnten jeweils 8-mal in der linken und rechten Lungenhälfte beobachtet werden.

<b>Tumorlokalisation</b>	<b>Links</b>	<b>Rechts</b>	<b>Summe</b>
Oberlappen	28	20	48
Unterbereiche	14	15	29
Mittellappen	0	2	2
Multiple Lokalisationen	8	8	16
Links (ohne nähere Angabe)	2	0	2
Keine Angabe	-	-	1
<b>Summe</b>	<b>52</b>	<b>45</b>	<b>98</b>

*Tabelle 4: Lokalisation des kleinzelligen Bronchialkarzinoms*

Bezüglich der durchgeführten Behandlungsmethoden ließen sich die 98 operierten Patienten in 2 Gruppen, primär resezierte und primär nicht-resezierte Patienten, einteilen. In der Gruppe der primär resezierten Patienten wurden als Resektionsverfahren Lobektomien, Bilobektomien, Pneumektomien und Keil- bzw. atypische Resektionen eingesetzt. Die atypischen Resektionen als Nicht-Standard Eingriffe wurden in den Überlebensanalysen aufgrund der damit gewonnenen TNM-Klassifikation berücksichtigt und in die Kategorie der „Resektionen“ aufgenommen.

In der Gruppe der nicht-resezierten, jedoch operierten Patienten, wurden explorative Thorakotomien, Broncho- und/ oder Mediastinoskopien zur histologischen Sicherung der klinisch gestellten Diagnose oder zur Abklärung eines unklaren Rundherdes durchgeführt. Aufgrund des postoperativ ermittelten Tumorstadiums wurden diese Patienten nicht reseziert, sondern einer Chemo- oder Radiotherapie zugeführt und als R2-reseziert gewertet. Einige der primär nicht-resezierten Patienten wurden bei nicht Ansprechen einer Chemo- oder Radiotherapie im Rahmen einer so genannten „Salvage“-Operation adjuvant reseziert.

Des Weiteren wurden alle verstorbenen Patienten hinsichtlich ihrer Todesursache untersucht. Bei Patienten, bei denen keine zuverlässige Angabe bezüglich der Todesursache vorlag, wurde die Todesursache dem Tumor zugesprochen. Insgesamt konnten 83 tumorbedingte und 10 nicht-tumorbedingte Todesfälle gezählt werden. Bei den 10 Patienten, deren Tod nicht durch den Tumor verursacht wurde, konnte die Todesursache in 3 Fällen auf Komplikationen bei der Bestrahlungstherapie zurückgeführt werden. Bei den

Komplikationen handelte es sich um eine Strahlenezephalopathie, eine postepileptische Aspirationspneumonie und um einen Hirninfarkt. Bei den restlichen 7 Patienten wurde der Tod durch respiratorische bzw. zirkulatorische Insuffizienz, postoperative Sepsis, Zweittumor (Glioblastom), Herzinfarkt und in einem Fall durch Suizid verursacht.

## 3.2 Überleben der Patienten mit operiertem kleinzelligem Bronchialkarzinom gesamt

### 3.2.1 Allgemein

Die Evaluation der Patientendaten zeigte für etwas mehr als zwei Drittel der 98 am kleinzelligen Bronchialkarzinom operierten Patienten ein schnelles Sterben innerhalb der ersten 24 Monate. Lediglich 31,6% der operierten Patienten erreichten ein postoperatives Überleben von mehr als 2 Jahren. Dennoch zeigte die anfänglich steil abfallende Überlebenskurve etwa ab dem 2. postoperativen Jahr einen deutlich flacheren Verlauf, so dass man von einem möglichen Langzeitüberleben sprechen kann. Die 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) betrug 21,4% (Abbildung 1).

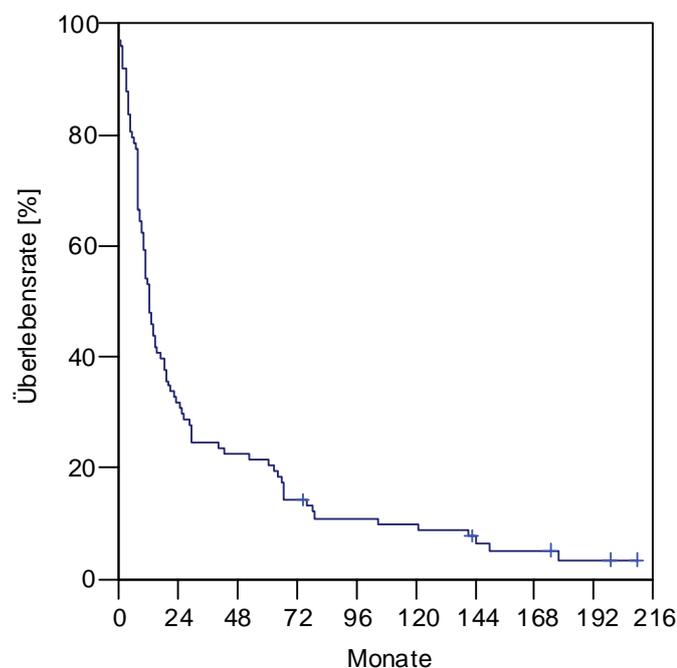


Abbildung 1: Überlebenskurve der 98 operierten Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom

### 3.2.2 Kurzzeitüberlebende Patienten (Überlebenszeit < 24 Monate)

Die Gruppe der kurzzeitüberlebenden Patienten umfasste 57 Männer und 10 Frauen, deren Alter zum Zeitpunkt der Operation im Median 59,4 Jahre betrug. Das postoperative Überleben der 67 kurzzeitüberlebenden Patienten, das durch ein rasches Sterben innerhalb der ersten 24 Monate gekennzeichnet war, belief sich im Median auf 8,4 Monate.

Beim Vergleich der Tumorstadien und des postoperativ ermittelten Tumor- und Lymphknotenstatus ließ sich eine deutliche Verteilung zugunsten der fortgeschrittenen Tumorstadien erkennen. Mit Ausnahme des Stadiums II zeigten sich die medianen postoperativen Überlebenszeiten innerhalb der Stadien jedoch relativ ähnlich (Tabelle 5).

Tumorstatus	Anzahl	Lymphknotenstatus	Anzahl	Stadium	Anzahl	ÜLZ
T1	4	N0	13	I	8	7,3
T2	33	N1	19	II	17	10,6
T3	23	N2	25	III	28	9,4
T4	7	N3	7	IV	14	8,1
Tx	-	Nx	3			
<b>Summe</b>	<b>67</b>	<b>Summe</b>	<b>67</b>	<b>Summe</b>	<b>67</b>	<b>8,4</b>

*Tabelle 5:* Verteilung der kurzzeitüberlebenden Patienten nach Tumorstatus, Lymphknotenstatus und Stadium sowie medianes postoperatives Überleben nach Stadium

Die Untersuchung der primär durchgeführten Therapien ergab, dass die chirurgische Resektion und die Chemotherapie die am häufigsten eingesetzten Therapiemaßnahmen waren. Das mediane postoperative Überleben beider Therapien zeigte sich relativ ähnlich. Hinsichtlich der adjuvant durchgeführten Therapien konnte bei Patienten mit primärer Resektion und adjuvanter Radiochemotherapie bzw. mit primärer Chemotherapie und Salvage-Operation oder adjuvanter Radiotherapie teilweise ein deutlicher Überlebensvorteil gegenüber den anders adjuvant therapierten Patienten beobachtet werden (Tabelle 6).

Als primäre Resektionsverfahren wurden 19 Lobektomien, 11 Pneumektomien, 4 Keil- bzw. atypische Resektionen und 3 Bilobektomien eingesetzt. Dabei zeigten die lobek-

tomierten (Median 7,5) und pneumektomierten (Median 8,2) Patienten ein ähnliches medianes postoperatives Überleben.

Obwohl die R0- und die R2-Resektion bei den kurzzeitüberlebenden Patienten am häufigsten durchgeführt wurden, konnte kein wesentlicher Überlebensunterschied der Resektionsgrade untereinander festgestellt werden (Tabelle 7).

Primäre Therapie	Anzahl	ÜLZ	Adjuvante Therapie	Anzahl	ÜLZ
Resektion	37	8,2	Radiochemotherapie	17	11,7
			Chemotherapie	10	5,1
			Radiotherapie	2	6,8
			Keine	6	7,5
			Unbekannt	2	4,4
Chemotherapie	27	9,8	Salvage-Operation	5	10,8
			Radiotherapie	8	10,4
			Keine	14	8,3
Radiotherapie	3	3,6	Chemotherapie	2	3,5
			Keine	1	5,3
<b>Summe</b>	<b>67</b>	<b>8,4</b>		<b>67</b>	<b>8,4</b>

Tabelle 6: Verteilung der kurzzeitüberlebenden Patienten und medianes postoperatives Überleben nach primären und adjuvanten Therapien

Radikalität	Anzahl	ÜLZ
R0	30	9,3
R1	10	8,0
R2	27	8,4
<b>Summe</b>	<b>67</b>	<b>8,4</b>

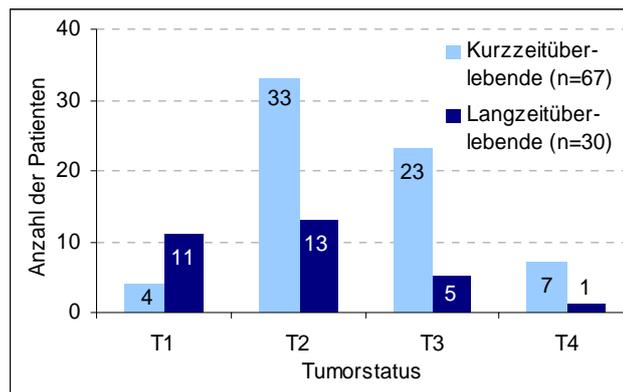
Tabelle 7: Verteilung der kurzzeitüberlebenden Patienten und medianes postoperatives Überleben nach Radikalität der Operation

### 3.2.3 Langzeitüberlebende Patienten (Überlebenszeit $\geq$ 24 Monate)

Im Gegensatz zu den kurzzeitüberlebenden Patienten stellten die langzeitüberlebenden Patienten mit 31 der 98 operierten Patienten eine relativ kleine Gruppe dar. In dieser Gruppe befanden sich 22 Männer und 9 Frauen, deren Alter zum Zeitpunkt der Operation im Median 62,8 Jahre betrug. Das Überleben reichte von 24,7 bis 209,4 Monaten, bei

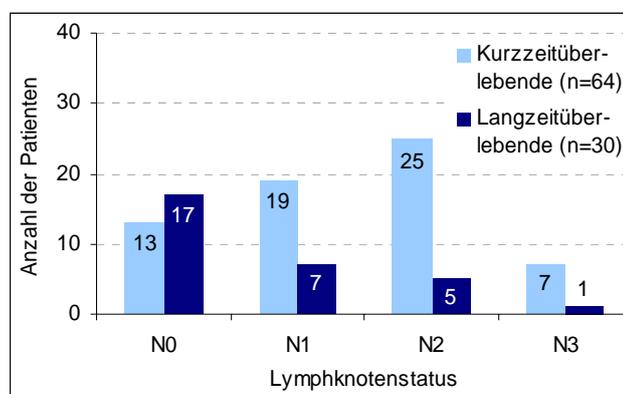
einem Median von 67,1 Monaten. Die Prognose dieser Patienten zeigte sich auch für das weitere Überleben günstig: 21 (67,7%) der 31 langzeitüberlebenden Patienten erreichten ein postoperatives Überleben von über 5 Jahren.

Die Untersuchung des postoperativen Tumor- und Lymphknotenstatus sowie der daraus resultierenden Stadien ergab, im Unterschied zu den kurzzeitüberlebenden Patienten, eine eindeutige Verteilung zugunsten der frühen Tumorstadien (Abbildung 2 bis 4).



Anmerkung: Ein Patient mit Tumorstatus Tx wurde nicht berücksichtigt

Abbildung 2: Vergleich der langzeit- und kurzzeitüberlebenden Patienten nach Tumorstatus



Anmerkung: Vier Patienten mit Lymphknotenstatus Nx wurden nicht berücksichtigt

Abbildung 3: Vergleich der langzeit- und kurzzeitüberlebenden Patienten nach Lymphknotenstatus

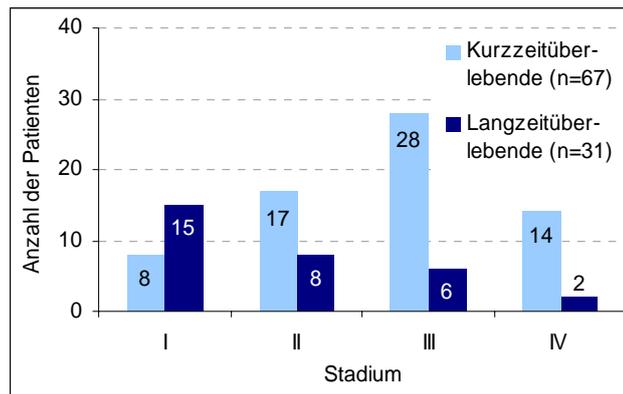


Abbildung 4: Vergleich der langzeit- und der kurzzeitüberlebenden Patienten nach Stadien

Dabei zeigte sich, wie bei den kurzzeitüberlebenden Patienten, das mediane postoperative Überleben für Erkrankte im Stadium II günstiger als im Stadium I (Tabelle 8). Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich nicht ( $p=0,3034$ ).

Stadium	Anzahl	ÜLZ
I	15	66,6
II	8	90,4
III	6	47,0
IV	2	48,5
<b>Summe</b>	<b>31</b>	<b>67,1</b>

Tabelle 8: Verteilung der langzeitüberlebenden Patienten und medianes postoperatives Überleben nach Stadien

Hinsichtlich der primär durchgeführten Therapien wurde, im Gegensatz zu den kurzzeitüberlebenden Patienten, die Resektion deutlich häufiger durchgeführt. Der Anteil der primär resezierten Patienten in der Gruppe der Langzeitüberlebenden lag mit 80,6% deutlich über dem der Kurzzeitüberlebenden (55,2%). Auch hinsichtlich des medianen postoperativen Überlebens konnte, anders als bei den kurzzeitüberlebenden Patienten, ein eindeutiger Überlebensvorteil der primär resezierten Patienten gegenüber den primär chemotherapierten Patienten festgestellt werden. Die Analyse adjuvant durchgeführter Therapien ergab, wie auch bei den kurzzeitüberlebenden Patienten, einen Überlebensvorteil für primär resezierte Patienten mit adjuvanter Radiochemotherapie gegenüber denen mit adjuvanter Chemotherapie (Tabelle 9).

<b>Primäre Therapie</b>	<b>Anzahl</b>	<b>ÜLZ</b>	<b>Adjuvante Therapie</b>	<b>Anzahl</b>	<b>ÜLZ</b>
Resektion	25	74,7	Radiochemotherapie	15	74,7
			Chemotherapie	5	66,6
			Keine	3	144,4
			Unbekannt	2	80,7
Chemotherapie	6	29,8	Salvage-Operation	4	48,5
			Radiotherapie	2	27,2
<b>Summe</b>	<b>31</b>	<b>67,1</b>		<b>31</b>	<b>67,1</b>

*Tabelle 9:* Verteilung und medianes postoperatives Überleben der langzeitüberlebenden Patienten nach primären und adjuvanten Therapien

Als primäre Resektionsverfahren wurden 17 Lobektomien, 6 Pneumektomien und 2 Keil- bzw. atypische Resektionen eingesetzt. Beim Vergleich des medianen postoperativen Überlebens zeigte sich, im Gegensatz zu den kurzzeitüberlebenden Patienten, ein günstigerer Verlauf bei den pneumektomierten Patienten (Median 141,9) als bei den lobektomierten Patienten (Median 66,6).

Obwohl die R0-Resektion am häufigsten durchgeführt wurde, schien eine R1-Resektion, anders als bei den kurzzeitüberlebenden Patienten, für ein Langzeitüberleben vorteilhaft zu sein (Tabelle 10).

<b>Radikalität</b>	<b>Anzahl</b>	<b>ÜLZ</b>
R0	22	70,9
R1	6	108,3
R2	3	29,8
<b>Summe</b>	<b>31</b>	<b>67,1</b>

*Tabelle 10:* Verteilung der langzeitüberlebenden Patienten und medianes postoperatives Überleben nach Radikalität der Operation

### **3.3 Überleben nach Alter**

Um das postoperative Überleben nach Alter genauer untersuchen zu können, wurden alle 98 Patienten in Lebensdekaden eingeteilt. Dabei betrug das Alter des jüngsten Patienten zum Zeitpunkt der Operation 35,7 und das des ältesten Patienten 83,2 Jahre (Me-

dian 60,4). Wie aus Abbildung 5 und 6 ersichtlich, ergab die Altersverteilung einen hohen Anteil an Patienten in der 6. (50-59 Jahre) und 7. Lebensdekade (60-69 Jahre) während ein günstiges postoperatives Überleben vor allem bei den 60- bis 70-jährigen Patienten (Median 19,2) zu erkennen war.

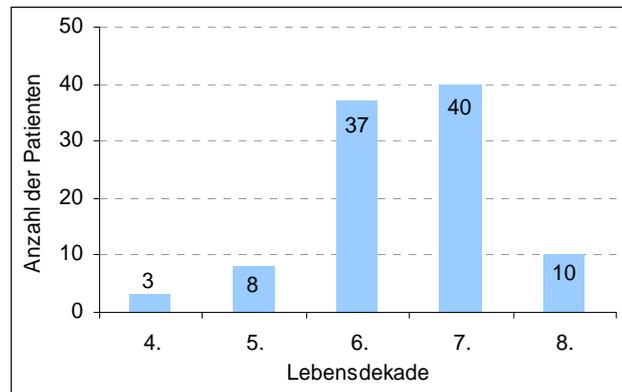


Abbildung 5: Verteilung der Patienten nach Lebensdekaden

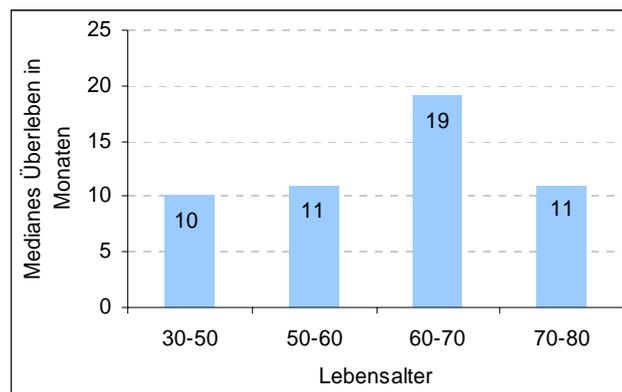


Abbildung 6: Medianes postoperatives Überleben nach Lebensalter

Nach Zusammenfassen der Lebensdekaden in die 2 Gruppen der unter ( $n=48$ ) und über ( $n=50$ ) 60-jährigen Patienten, konnte ein etwas besseres medianes Überleben der über 60-jährigen Patienten festgestellt werden (Median 14,4 vs. 11,5 Monate). Allerdings konnte beim Vergleich der Überlebenskurven der Überlebensvorteil der über 60-jährigen Patienten erst nach dem 5. postoperativen Jahr beobachtet werden (Abbildung 7). Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich nicht ( $p=0,8052$ ).

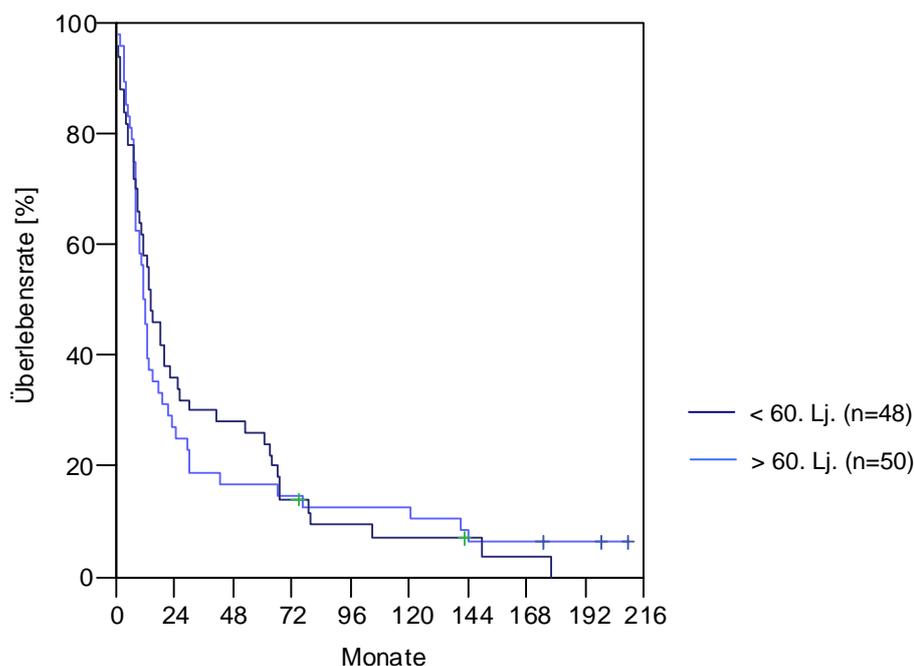


Abbildung 7: Überlebenskurven der unter und über 60-jährigen Patienten

Beim Vergleich der Stadien wurde eine relativ ähnliche Verteilung der unter und über 60-jährigen Patienten auf die Stadien II und III beobachtet (Tabelle 11). Das mediane Lebensalter zum Zeitpunkt der Operation war, mit Ausnahme der Patienten im Stadium I, die mit 62,8 Jahren das höchste mediane Lebensalter aufwiesen, relativ ähnlich. Ein bevorzugtes Auftreten eines bestimmten Stadiums in einem bestimmten Alter war nur bei den über 60-jährigen Patienten im Stadium I erkennbar.

Hinsichtlich der primär durchgeführten Therapiemaßnahmen wurde sowohl bei den unter 60-jährigen (Resektionsrate 58,3%) als auch bei den über 60-jährigen Patienten (Resektionsrate 68,0%) die operative Resektion am häufigsten eingesetzt. Dabei zeigte sich das mediane postoperative Überleben in beiden Gruppen relativ ähnlich und betrug 14,4 Monate für die unter 60-jährigen und 16,5 Monate für die über 60-jährigen Patienten.

Stadium	Anzahl < 60. Lj.	Anzahl ≥ 60. Lj.	Medianes Alter [Jahre]
I	9	14	62,8
II	13	12	58,2
III	17	17	59,7
IV	9	7	58,2
<b>Summe</b>	<b>48</b>	<b>50</b>	<b>60,4</b>

Tabelle 11: Verteilung der unter und über 60-jährigen Patienten und medianes Alter nach Stadien

### 3.4 Überleben nach Geschlecht

Beim Vergleich der Überlebenskurven nach Geschlecht konnte ein eindeutiger Überlebensvorteil der Frauen gegenüber den Männern, vor allem bis zum 5. postoperativen Jahr, beobachtet werden. Die 2-Jahresüberlebensrate (2-JÜR) betrug 47,4% bei den Frauen und 27,8% bei den Männern, während die 5-Jahresüberlebensrate respektive 36,8% bzw. 17,7% betrug (Abbildung 8). Da sich das Überleben der Männer (Median 12,3) und der Frauen (Median 20,0) jedoch im weiteren Verlauf angleicht, war der Unterschied statistisch nicht signifikant ( $p=0,3166$ ).

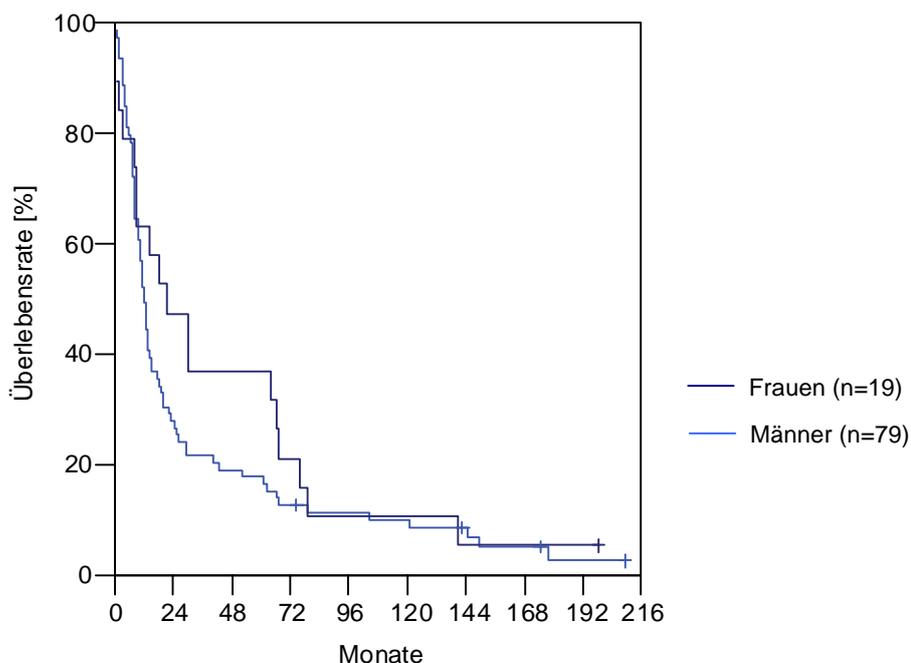


Abbildung 8: Überlebenskurven nach Geschlecht

Die Aufschlüsselung des Geschlechts nach Altersgruppen ergab einen Überlebensvorteil der Frauen in der Gruppe der sowohl unter als auch über 60-jährigen Patienten. Das mediane postoperative Überleben für Männer und Frauen unter 60 Jahren betrug 11,2 bzw. 21,4 Monate respektive und für Männer und Frauen über 60 Jahren 13,7 bzw. 18,5 Monate respektive. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem postoperativen Überleben der unter 60-jährigen Männer und Frauen zeigte sich nicht ( $p=0,3014$ ).

Betrachtet man die postoperative Stadieneinteilung, so ergab sich prozentual gesehen bei den Männern eine Verteilung zugunsten der frühen Tumorstadien (I bis III) und bei den Frauen eher eine Verteilung zugunsten der fortgeschrittenen Tumorstadien (III und IV). Beim Vergleich des medianen postoperativen Überlebens zeigte sich in allen Stadien, außer im Stadium III, ein deutlicher Überlebensvorteil der Frauen gegenüber den Männern. Dies wurde vor allem im Stadium IV deutlich, in dem kein Mann die ersten beiden Jahre postoperativ überlebte (Tabelle 12).

Stadium	Männer			Frauen		
	Anzahl	ÜLZ	2-JÜR [%]	Anzahl	ÜLZ	2-JÜR [%]
I	21	29,2	57,1	2	138,6	100,0
II	21	13,4	28,6	4	45,3	50,0
III	27	11,7	11,1	7	8,9	42,9
IV	10	7,9	0,0	6	19,9	33,3
<b>Summe</b>	<b>79</b>	<b>12,3</b>	<b>27,8</b>	<b>19</b>	<b>20,0</b>	<b>47,4</b>

*Tabelle 12:* Verteilung der Patienten, medianes postoperatives Überleben und 2-Jahresüberlebensrate nach Geschlecht und Stadien

Hinsichtlich der Radikalität der Resektion lag prozentual gesehen eine R0-Resektion häufiger bei den Männern (55,7% vs. 42,1%) und eine R2-Resektion häufiger bei den Frauen (42,1% vs. 27,8%) vor. Dabei wurde vor allem bei den R0- und R1-Resektionen ein deutlich günstigeres medianes Überleben bei den Frauen als bei den Männern beobachtet. Trotz schlechter Prognose lebten noch 25% der R2-resezierten Frauen 2 Jahre nach der Operation, wohingegen dies bei keinem Mann mit R2-Resektion der Fall war (Tabelle 13).

Radikalität	Männer			Frauen		
	Anzahl	ÜLZ	2-JÜR [%]	Anzahl	ÜLZ	2-JÜR [%]
R0	44	18,0	36,4	8	65,2	50,0
R1	13	10,6	30,8	3	67,1	66,7
R2	22	10,5	0,0	8	8,4	25,0
<b>Summe</b>	<b>79</b>	<b>12,3</b>	<b>27,8</b>	<b>19</b>	<b>20,0</b>	<b>47,4</b>

*Tabelle 13:* Verteilung der Patienten, medianes postoperatives Überleben und 2-Jahresüberlebensrate nach Geschlecht und Radikalität der Operation

### 3.5 Überleben nach Stadien (I-IV)

Wie sich aus Tabelle 14 ablesen lässt, ergab die postoperative Stadieneinteilung eine relativ gleichmäßige Verteilung von knapp 50% aller Patienten auf die Stadien I und II. Die Mehrzahl der verbleibenden Patienten (34,7%) entfiel auf Stadium III.

Hinsichtlich des medianen postoperativen Überlebens aller Patienten konnte, entsprechend dem Fortschritt des Tumorstadiums, für Stadium I ein deutlich günstigeres Überleben als für die Stadien II bis IV beobachtet werden. Die günstige Prognose der Patienten im Stadium I spiegelte sich in einer 2-Jahresüberlebensrate von 65,2% wider. Allerdings glichen sich die Überlebenskurven der Patienten im Stadium I und II im weiteren Verlauf an (5-Jahresüberlebensrate 39,1% vs. 32,0%). Die Überlebenskurven der Stadien III und IV entwickelten sich während des gesamten Verlaufes eindeutig schlechter (Abbildung 9). Ein statistisch höchst signifikanter Unterschied ergab sich für die Stadien I und II gegenüber dem Stadium III ( $p=0,0007$ ).

Stadium	Anzahl	ÜLZ	2-JÜR [%]	5-JÜR [%]
I	23	29,7	65,2	39,1
II	25	14,3	32,0	32,0
III	34	11,2	17,6	8,8
IV	16	8,1	12,5	6,3
<b>Summe</b>	<b>98</b>	<b>12,7</b>	<b>31,6</b>	<b>21,4</b>

*Tabelle 14:* Verteilung der Patienten, medianes postoperatives Überleben und 2- bzw. 5-Jahresüberlebensrate nach Stadien

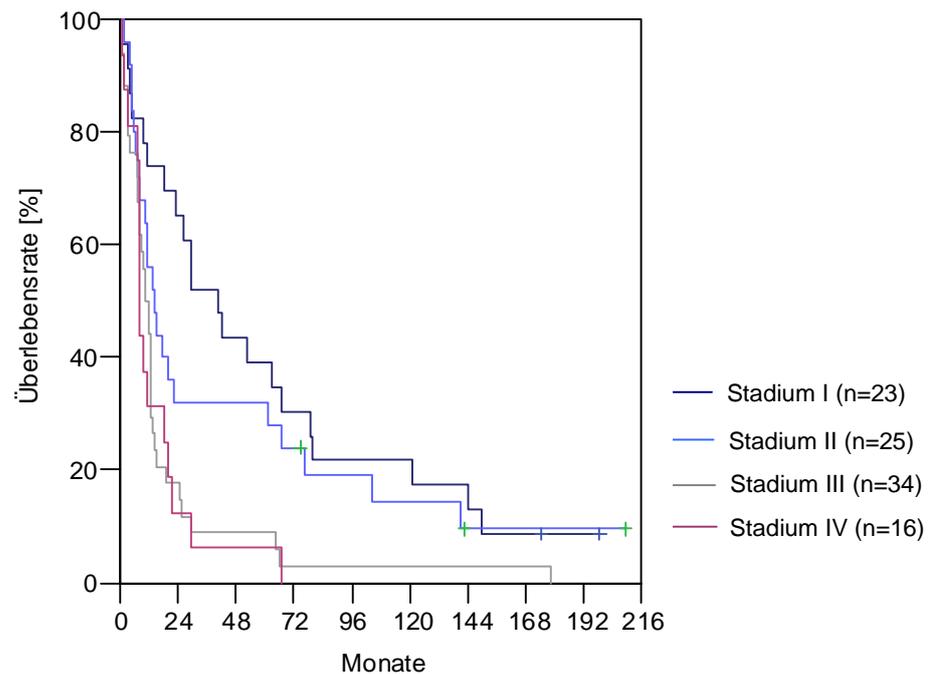


Abbildung 9: Überlebenskurven nach Stadien

Die weitere Aufteilung der Stadien in Untergruppen ergab insbesondere für die Stadien Ia und IIa ein günstiges medianes postoperatives Überleben. Weiterhin fiel auf, dass das Stadium Ib eine wesentlich schlechtere Prognose als das Stadium IIa aufwies (Tabelle 15).

Stadium	Anzahl	ÜLZ
Ia	8	61,0
Ib	15	29,2
IIa	5	67,2
IIb	20	12,4
IIIa	26	11,2
IIIb	8	8,0
IV	16	8,2
<b>Summe</b>	<b>98</b>	<b>12,7</b>

Tabelle 15: Verteilung der Patienten und medianes postoperatives Überleben in den Stadien Ia bis IIb

Während die günstige mediane Prognose für das Stadium Ia durch den positiven Verlauf der Überlebenskurve in Abbildung 10 unterstrichen wurde, verlief die Überlebenskurve des Stadiums Ib im Hinblick auf das weitere Überleben, entgegen der in Tabelle

14 dargestellten schlechten Prognose, besser als das Stadium IIa. Auffällig war, dass das Stadium IIb einen günstigeren Verlauf aufwies als die Stadien Ib und IIa.

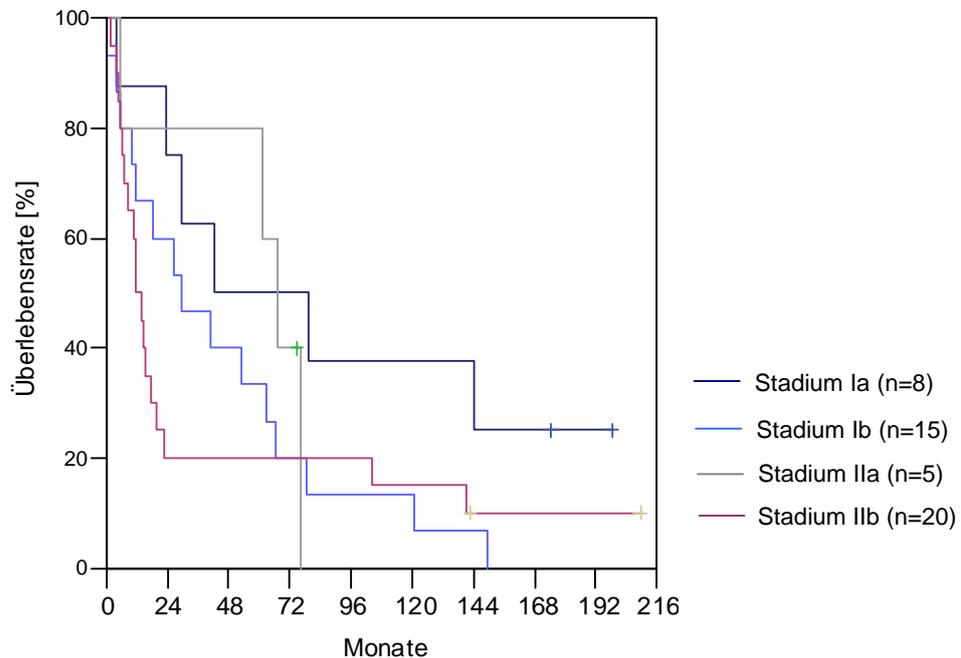


Abbildung 10: Überlebenskurven der Patienten in den Stadien Ia bis IIb

### 3.6 Überleben nach T-Status (T1-T3 mit N0)

Um die Frage beantworten zu können, inwieweit die Tumorgöße des kleinzelligen Bronchialkarzinoms einen Einfluss auf die Prognose hat, wurden alle Patienten mit T1-, T2- und T3-Tumoren und jeweils negativem Lymphknotenstatus miteinander verglichen. Diese Kombinationen werden gemäß der UICC-Klassifikation (vgl. Tabelle 2) drei verschiedenen Stadien mit jeweils unterschiedlicher Prognose zugeordnet. Ein Patient der Gruppe T2 N0 wurde bei der Auswertung nicht berücksichtigt, da er sich zum Zeitpunkt der Operation bereits im Stadium der metastasierten Erkrankung befand.

Beim Vergleich der medianen postoperativen Überlebenszeiten konnte für die Patienten mit T1 N0 (Median 61,0) ein deutlich günstigeres Überleben als für die Patienten mit T2 N0 (Median 26,4) und T3 N0 (Median 15,6) festgestellt werden. Dies spiegelte sich auch in den in Abbildung 11 dargestellten Überlebenskurven wider. Allerdings zeigte sich, trotz Fortschritt der Tumorgöße, kein wesentlicher Unterschied beim Verlauf der Überlebenskurven der Patienten mit T2- und T3-Tumoren und N0. Die 5-

Jahresüberlebensrate für T2 N0 und T3 N0 betrug jeweils 33,3%. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen T1 N0 und T3 N0 ergab sich nicht ( $p=0,1390$ ).

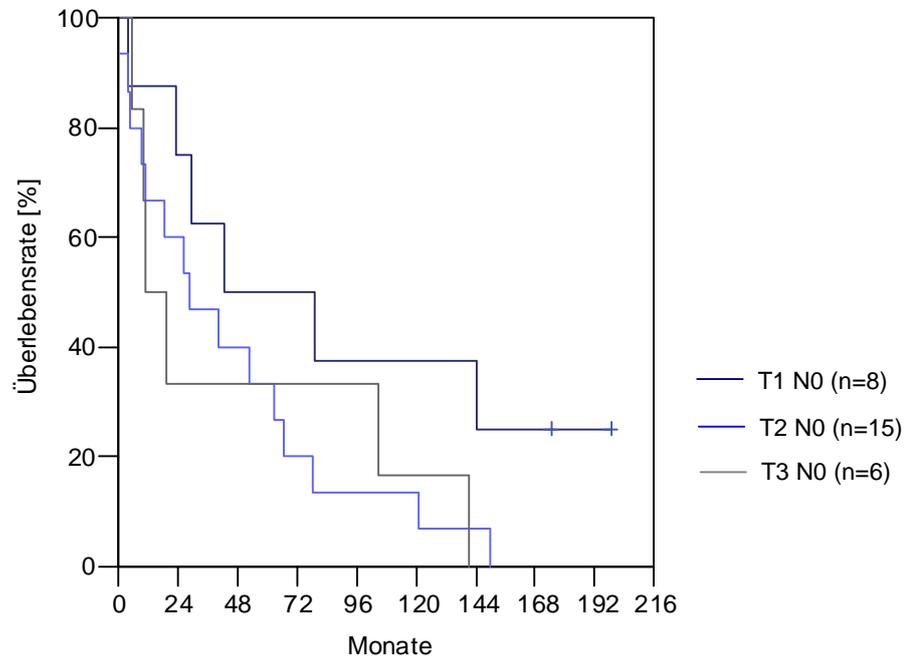


Abbildung 11: Überlebenskurven nach Tumorstatus mit N0

### 3.7 Überleben nach N-Status (N0-N3 mit T3)

Um zu erkennen, inwieweit der Lymphknotenstatus isoliert betrachtet bei fortgeschrittener Tumorgröße Einfluss auf das Überleben hat, wurden T3-Tumore jeweils mit dem Lymphknotenstatus N0, N1, N2 und N3 herausgegriffen. Diese Kombinationen werden gemäß der UICC-Klassifikation (vgl. Tabelle 2) drei verschiedenen Stadien mit jeweils unterschiedlicher Prognose zugeordnet. Von der Auswertung wurden insgesamt 3 Patienten, einmal mit T3 N2 und zweimal mit T3 N3, aufgrund metastasierter Erkrankung ausgeschlossen.

Beim Vergleich des medianen postoperativen Überlebens konnte ein besseres Abschneiden der lymphknotennegativen Patienten (Median 15,6) gegenüber den Patienten mit T3 N1 (Median 7,5), T3 N2 (Median 12,5) und T3 N3 (Median 13,2) beobachtet werden. Beim Vergleich der Überlebenskurven zeigte sich, dass, im Gegensatz zu dem lymphknotennegativen Stadium, die lymphknotenpositiven Stadien durch ein rasches Sterben innerhalb der ersten 24 Monate gekennzeichnet waren (Abbildung 12). Ein sta-

tistisch signifikanter Unterschied zwischen T3 N0 und T3 N1 wurde nicht festgestellt ( $p=0,1416$ ).

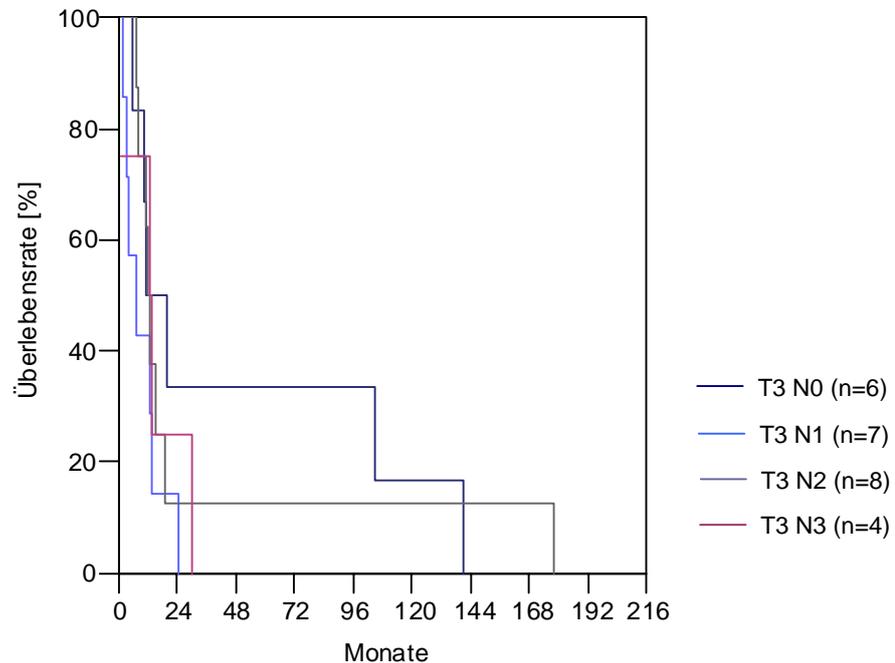


Abbildung 12: Überlebenskurven nach Lymphknotenstatus mit T3

### 3.8 Überleben nach Radikalität der Operation

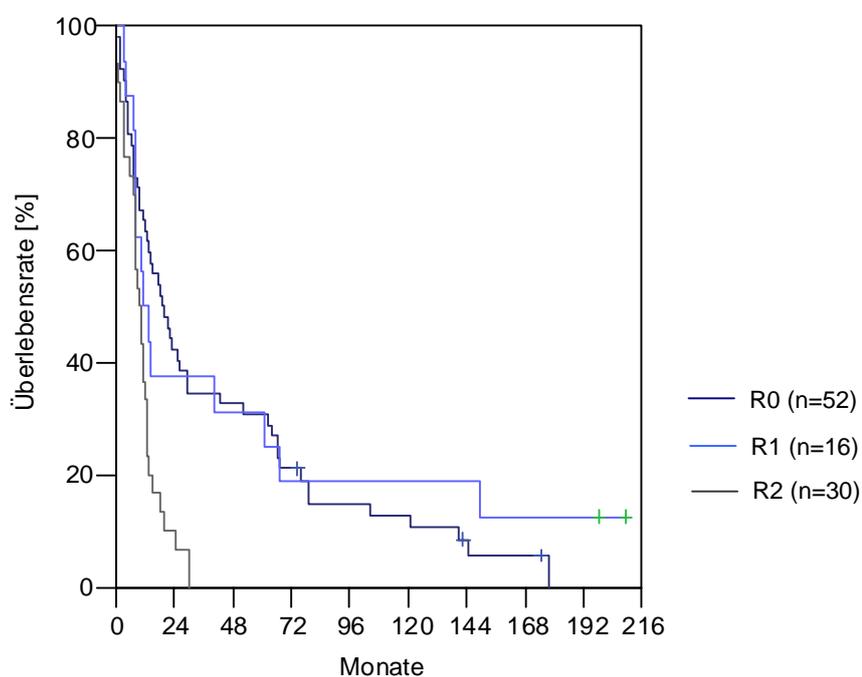
Bei der Analyse der Patientendaten nach Radikalität der Operation konnte beobachtet werden, dass die R0-Resektion am häufigsten durchgeführt wurde und auch hinsichtlich des medianen postoperativen Überlebens der R1- und R2-Resektion überlegen war.

Der Vergleich der Resektionsgrade ergab in den Stadien I und II eine Verteilung zugunsten der R0-Resektion und in dem Stadium IV eine Verteilung zugunsten der R2-Resektion. Das Stadium III hingegen wies eine relativ gleichmäßige Verteilung der R0- und R2-Resektionen auf. Obwohl die Anzahl der R1-Resektionen verhältnismäßig gering war, wurden bei diesen Patienten in den Stadien I und II die mit Abstand höchsten medianen postoperativen Überlebenszeiten erreicht (Tabelle 16).

Stadium	R0		R1		R2	
	Anzahl	ÜLZ	Anzahl	ÜLZ	Anzahl	ÜLZ
I	19	29,2	4	95,1	-	-
II	18	16,5	4	37,7	3	8,4
III	13	12,9	5	7,5	16	11,2
IV	2	15,6	3	7,8	11	8,1
<b>Summe</b>	<b>52</b>	<b>19,1</b>	<b>16</b>	<b>12,2</b>	<b>30</b>	<b>10,0</b>

*Tabelle 16:* Verteilung der Patienten und medianes postoperatives Überleben nach Radikalität der Operation und nach Stadien

Im Hinblick auf das Langzeitüberleben zeigten vor allem die Überlebenskurven der R0- und R1-resezierten Patienten einen günstigen postoperativen Verlauf. Die Prognose der R2-resezierten Patienten war mit einer 2-Jahresüberlebensrate von nur 10,0% als sehr schlecht zu werten (Abbildung 13). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der R0- und der R1-Resektion wurde nicht festgestellt ( $p=0,6218$ ).



*Abbildung 13:* Überlebenskurven nach Radikalität der Operation

## 3.9 Überleben nach Therapien

### 3.9.1 Überleben nach primären Therapien

Die Evaluation der Patientendaten nach primär durchgeführten Therapien ergab, dass die chirurgische Resektion, gefolgt von der Chemotherapie, die am häufigsten angewandte Therapiemaßnahme war.

Dabei konnte beim Vergleich des medianen postoperativen Überlebens ein deutlicher Überlebensvorteil der primär resezierten Patienten (Median 15,0) gegenüber den primär chemo- (Median 11,0) und den primär radiotherapierten Patienten (Median 3,6) beobachtet werden. Die 2-Jahresüberlebensrate lag bei 40,3% für die primär resezierten Patienten gegenüber 18,2% bei den primär chemotherapierten Patienten. Kein primär radiotherapierter Patient überlebte das 2. postoperative Jahr (Abbildung 14). Der Unterschied bezüglich des postoperativen Überlebens nach primärer Resektion bzw. nach primärer Chemotherapie war statistisch signifikant ( $p=0,021$ ).

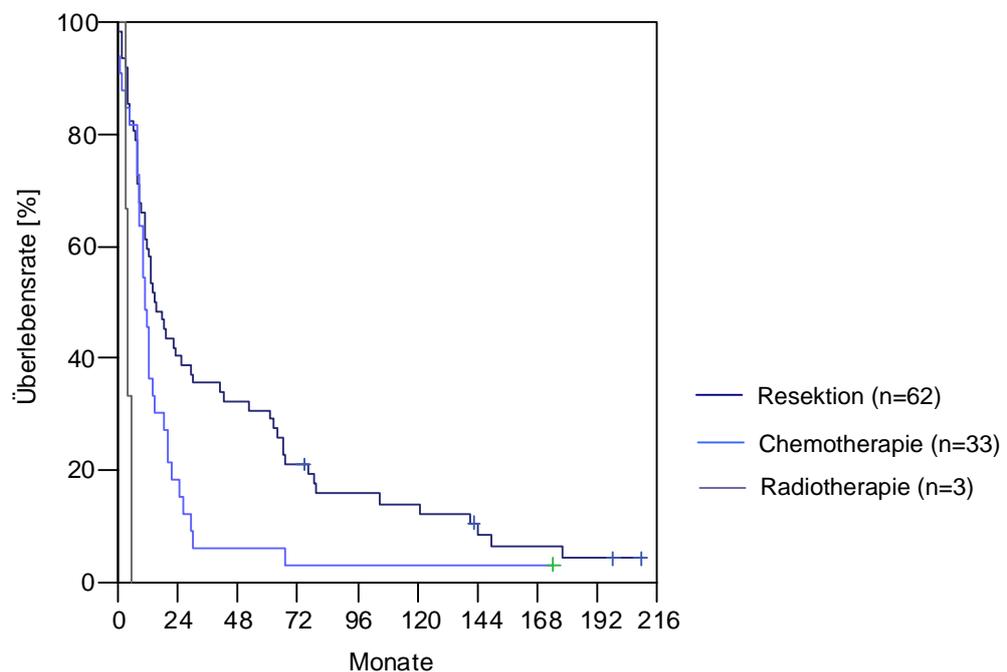


Abbildung 14: Überlebenskurven nach primär durchgeführten Therapien

Bei der Aufschlüsselung nach Stadien konnte gezeigt werden, dass im Gegensatz zur primären Chemotherapie, die primäre Resektion in allen Stadien, außer im Stadium IV,

die häufigste Primärmaßnahme war. Dabei fiel auf, dass mit Zunahme des Tumorstadiums die Anzahl der primären Resektionen abnahm, während die der primären Chemotherapien zunahm. Im Hinblick auf das mediane postoperative Überleben waren die Überlebenszeiten der primär resezierten Patienten in allen Stadien, mit Ausnahme des Stadiums III, denen der anderen Patienten, teilweise deutlich, überlegen (Tabelle 17).

<b>Stadium</b>	<b>Primäre Therapie</b>	<b>Anzahl</b>	<b>ÜLZ</b>
I (n=23)	Resektion	20	41,6
	Chemotherapie	3	29,7
II (n=25)	Resektion	19	15,5
	Chemotherapie	5	11,3
	Radiotherapie	1	5,3
III (n=34)	Resektion	19	11,7
	Chemotherapie	14	11,7
	Radiotherapie	1	3,3
IV (n=16)	Resektion	4	18,9
	Chemotherapie	11	8,3
	Radiotherapie	1	3,6
<b>Summe</b>		<b>98</b>	<b>12,7</b>

*Tabelle 17:* Verteilung der Patienten, durchgeführte Therapien und medianes postoperatives Überleben nach Stadien

Weiterhin ergab die Analyse des Tumor- und Lymphknotenstatus, dass bei den primär resezierten Patienten vor allem T2-Tumore (58,1%) und Patienten mit N0 und N1 operiert wurden. Bei den primär chemotherapierten Patienten hingegen war eine Verteilung zugunsten der mittleren Tumor- und Lymphknotenstadien zu beobachten. (Tabelle 18).

Von den primär resezierten Patienten wurden 36 lobektomiert (Median 16,0), 17 pneumektomiert (Median 12,9), 6 atypisch reseziert (Median 13,8) und 3 Patienten bilobektomiert (Median 22,5). Dabei konnte ein Überlebensvorteil der lobektomierten Patienten gegenüber den pneumektomierten beobachtet werden.

<b>Tumorstatus</b>	<b>Primäre Resektion</b>	<b>Primäre Chemotherapie</b>
T1	10	5
T2	36	10
T3	13	14
T4	2	4
Tx	1	-
<b>Summe</b>	<b>62</b>	<b>33</b>

<b>Lymphknotenstatus</b>	<b>Primäre Resektion</b>	<b>Primäre Chemotherapie</b>
N0	23	6
N1	21	5
N2	17	12
N3	-	7
Nx	1	3
<b>Summe</b>	<b>62</b>	<b>33</b>

*Tabelle 18:* Verteilung der primären Resektionen und der primären Chemotherapien nach T- und N-Status

### 3.9.2 Überleben nach adjuvanten Therapien

#### a) Adjuvante Therapien nach operativer Resektion

Bei den 62 primär resezierten Patienten stellte die Radiochemotherapie die am häufigsten durchgeführte adjuvante Therapiemaßnahme dar. Hinsichtlich des medianen postoperativen Überlebens konnte ein deutlicher Überlebensvorteil der adjuvant radiochemotherapierten Patienten gegenüber den adjuvant chemo- oder radiotherapierten Patienten beobachtet werden. Dabei fiel auf, dass auch adjuvant nicht therapierte Patienten ein günstiges medianes postoperatives Überleben aufwiesen (Tabelle 19).

Auch die Überlebenskurven bestätigten mit einem günstigen Verlauf das positive mediane postoperative Überleben der adjuvant radiochemotherapierten (2-Jahresüberlebensrate 46,9%) und der adjuvant nicht therapierten Patienten (2-Jahresüberlebensrate 33,3%) (Abbildung 15).

Adjuvante Therapie	Anzahl	ÜLZ
Radiochemotherapie	32	20,8
Chemotherapie	15	9,6
Radiotherapie	2	6,9
Keine	9	12,3
Keine Angabe	4	22,9
<b>Summe</b>	<b>62</b>	<b>15,0</b>

Tabelle 19: Verteilung der Patienten mit primärer Resektion und medianes postoperatives Überleben nach adjuvanten Therapien

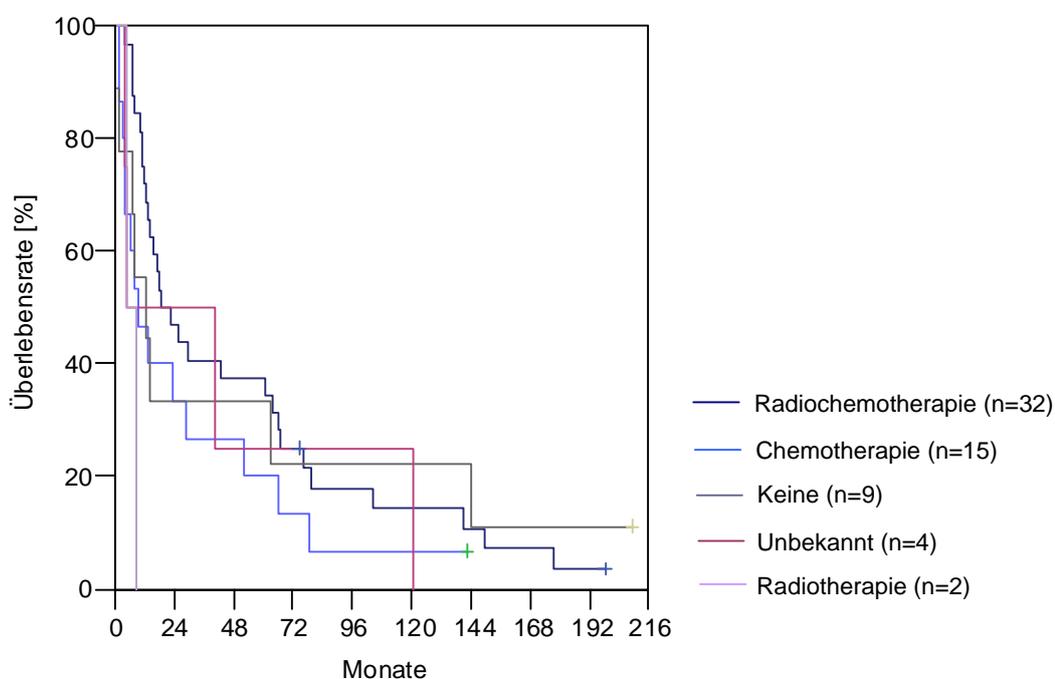


Abbildung 15: Überlebenskurven nach adjuvant durchgeführten Therapien bei primärer Resektion

Bei der Aufschlüsselung nach Stadien stellte die adjuvante Radiochemotherapie in allen Stadien, mit Ausnahme des Stadiums I, die am häufigsten durchgeführte und, in Bezug auf das mediane postoperative Überleben, zugleich die erfolgreichste adjuvante Therapiemaßnahme dar (Tabelle 20).

Stadium Primäre Resektion	Anzahl	ÜLZ	Adjuvante Therapie	ÜLZ
I	20	41,6	Radiochemotherapie (n=6)	61,0
			Chemotherapie (n=8)	26,2
			Keine (n=3)	62,8
			Unbekannt (n=3)	40,7
II	19	15,5	Radiochemotherapie (n=11)	22,5
			Chemotherapie (n=4)	9,8
			Radiotherapie (n=1)	4,8
			Keine (n=3)	14,3
III	19	11,7	Radiochemotherapie (n=13)	13,2
			Chemotherapie (n=2)	2,3
			Radiotherapie (n=1)	8,9
			Keine (n=2)	7,1
			Unbekannt (n=1)	3,8
IV	4	18,9	Radiochemotherapie (n=2)	48,5
			Chemotherapie (n=1)	7,8
			Keine (n=1)	7,8
<b>Summe</b>	<b>62</b>	<b>15,0</b>		<b>15,0</b>

Tabelle 20: Verteilung der Patienten mit primärer Resektion, adjuvante Therapien und medianes postoperatives Überleben nach Stadien

### b) Adjuvante Therapien nach Chemotherapie

Von den 33 primär chemotherapierten wurden 10 Patienten adjuvant radiotherapiert und 9 Patienten salvage-operiert. Dabei zeigte sich beim Vergleich des medianen postoperativen Überlebens ein deutlicher Überlebensvorteil der salvage-operierten Patienten gegenüber den adjuvant radiotherapierten Patienten (Tabelle 21).

Im Hinblick auf das Langzeitüberleben erreichten die salvage-operierten Patienten eine 2-Jahresüberlebensrate von 44,4%, während diese bei den adjuvant radiotherapierten Patienten bei nur 20,0% lag. Keiner der adjuvant nicht therapierten Patienten überlebte das 2. postoperative Jahr (Abbildung 16).

Adjuvante Therapie	Anzahl	ÜLZ
Salvage-Operation	9	21,4
Radiotherapie	10	12,9
Keine	14	8,3
<b>Summe</b>	<b>33</b>	<b>11,0</b>

Table 21: Verteilung primär chemotherapierter Patienten und medianes postoperatives Überleben nach adjuvanten Therapien

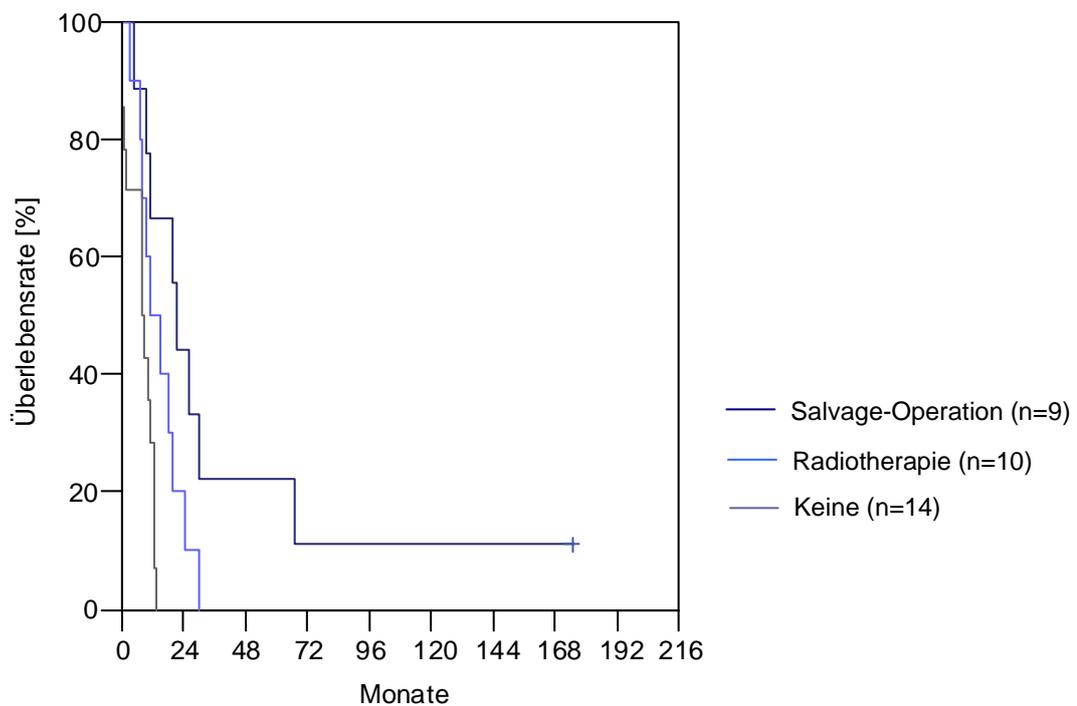


Abbildung 16: Überlebenskurven nach adjuvant durchgeführten Therapien bei primärer Chemotherapie

Bei der Aufschlüsselung nach Stadien stellte die Salvage-Operation in den Stadien I und II die am häufigsten durchgeführte Therapiemaßnahme dar, wohingegen in den Stadien III und IV die adjuvante Radiotherapie am häufigsten angewandt wurde. Weiterhin fiel auf, dass in den fortgeschrittenen Stadien oftmals von einer adjuvanten Therapie abgesehen wurde. Beim Vergleich des medianen postoperativen Überlebens erreichte die Salvage-Operation in den Stadien I, II und IV die höchsten postoperativen Überlebenszeiten (Tabelle 22).

Stadium Primäre Chemotherapie	Anzahl	ÜLZ	Adjuvante Therapie	ÜLZ
I	3	29,7	Salvage-Operation (n=3)	29,7
II	5	11,3	Salvage-Operation (n=3)	19,8
			Keine (n=2)	9,9
III	14	11,7	Salvage-Operation (n=1)	10,8
			Keine (n=8)	11,4
			Radiotherapie (n=5)	14,9
IV	11	8,3	Salvage-Operation (n=2)	15,6
			Radiotherapie (n=5)	11,0
			Keine (n=4)	4,9
<b>Summe</b>	<b>33</b>	<b>11,0</b>		<b>11,0</b>

Tabelle 22: Verteilung primär chemotherapierter Patienten, adjuvante Therapien und medianes postoperatives Überleben nach Stadien

Beim Vergleich der primären Resektion mit der adjuvanten Resektion bzw. Salvage-Operation konnte ein Überlebensvorteil der salvage-operierten Patienten mit einem Median von 21,4 Monaten gegenüber den primär resezierten Patienten (Median 15,0) festgestellt werden. Bei den salvage-operierten Patienten zeigte sich, ähnlich wie bei den primär resezierten Patienten, eine Verteilung zugunsten der frühen Tumorstadien (Abbildung 17) sowie ein günstiges postoperatives Überleben in den Stadien I (Median 29,7) und II (Median 19,8) (Abbildung 18).

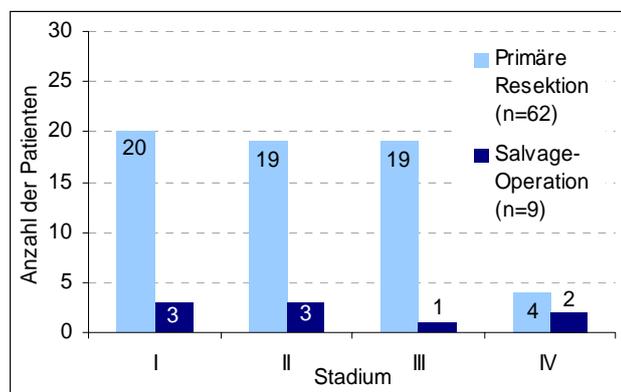


Abbildung 17: Vergleich der primär resezierten und salvage-operierten Patienten nach Stadien

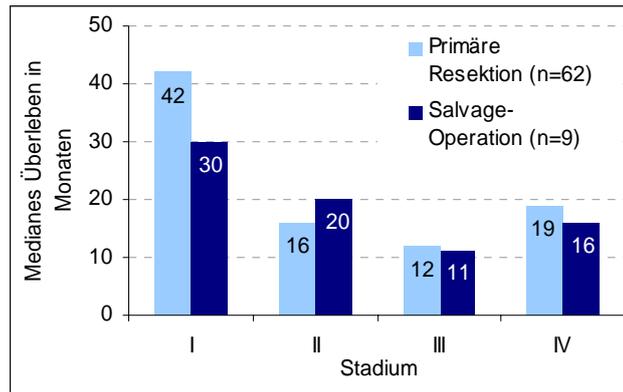


Abbildung 18: Vergleich des medianen postoperativen Überleben der primär resezierten und salvage-operierten Patienten nach Stadien

Im Hinblick auf ein Langzeitüberleben wurde beim Vergleich der Überlebenskurven der primär resezierten und salvage-operierten Patienten teilweise ein ähnlicher postoperativer Verlauf beobachtet. Die 2-Jahresüberlebensrate betrug respektive 40,3% bzw. 44,4% (Abbildung 19).

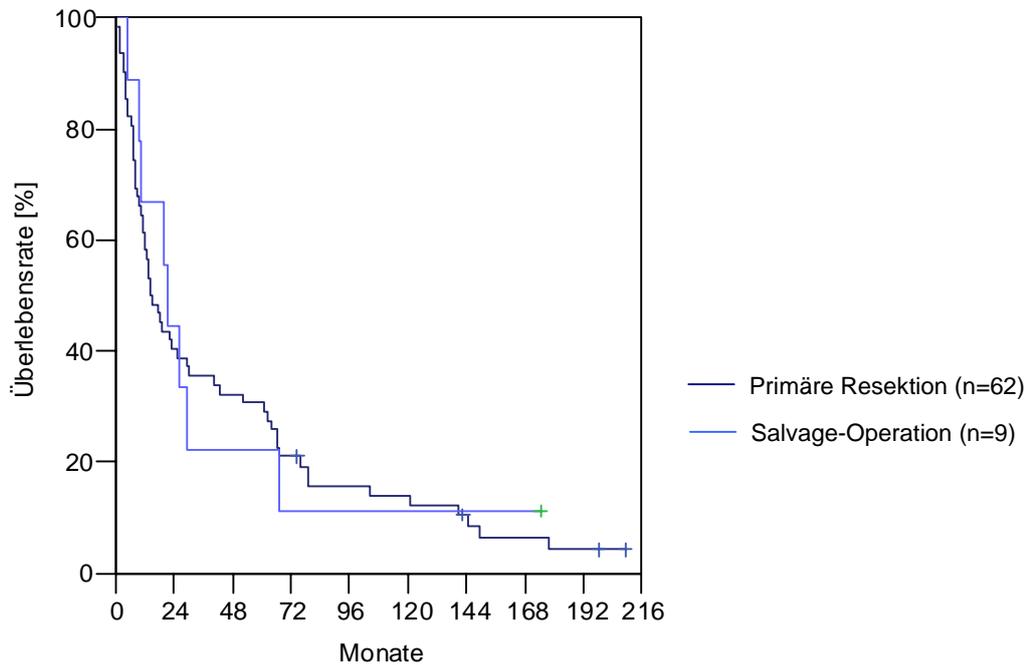


Abbildung 19: Überlebenskurven der primär resezierten und salvage-operierten Patienten

### c) Adjuvante Therapien nach Radiotherapie

Bei dieser kleinen Gruppe mit 3 Patienten, bei der alle, mit Ausnahme eines Patienten, adjuvant chemotherapiert wurden, zeigte sich eine sehr schlechte Prognose. Die postoperative Überlebenszeit der Patienten belief sich im Median auf 3,6 Monate (Tabelle 23).

Primäre Therapie	Anzahl	ÜLZ	Adjuvante Therapie	Anzahl	ÜLZ
Radiotherapie	3	3,6	Chemotherapie	2	7,2
			Keine	1	5,3
<b>Summe</b>	<b>3</b>	<b>3,6</b>		<b>3</b>	<b>3,6</b>

Tabelle 23: Verteilung primär radiotherapierter Patienten und medianes postoperatives Überleben nach adjuvanten Therapien

## 3.10 Überleben nach Dekaden

### a) Allgemein

Um feststellen zu können, ob sich das Patientengut, das postoperative Überleben und die angewandten Therapieschemata bei den Patienten mit operiertem kleinzelligem Bronchialkarzinom im Laufe der letzten Jahrzehnte verändert haben, wurden alle Patienten entsprechend ihrem Operationsdatum in zwei Gruppen nach Dekaden eingeteilt. Dies ergab 39 Patienten für die Jahre 1978 bis 1987 (Gruppe A) und 59 Patienten für die Jahre 1988 bis 1997 (Gruppe B).

Während hinsichtlich der Verteilung nach Geschlecht in der Gruppe A der Anteil der Männer 84,6% (n=33) und der Anteil der Frauen 15,3% (n=6) betrug, sank der Anteil der Männer in Gruppe B auf 78,0% (n=46), während der Anteil der Frauen auf 22,0% (n=13) anstieg. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation in den Gruppen A und B betrug 57,1 bzw. 62,3 Jahre.

Der Vergleich der medianen postoperativen Überlebenszeiten ergab für die Gruppe A (Median 12,7) und die Gruppe B (Median 12,9) ein sehr ähnliches postoperatives Überleben. Hinsichtlich des Langzeitüberlebens ließ sich jedoch auf Basis der 2-Jahresüberlebensrate mit 35,9% ein Überlebensvorteil der Gruppe A gegenüber der

Gruppe B (28,8%) feststellen (Abbildung 20). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab sich nicht ( $p=0,2142$ ).

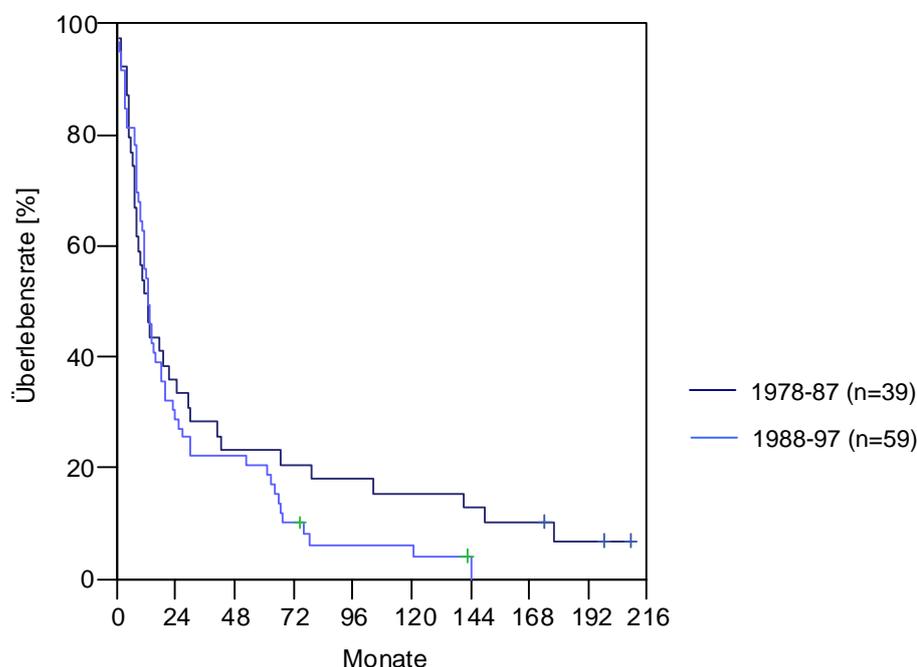


Abbildung 20: Überlebenskurven der Patienten der Dekaden 1978 bis 1987 und 1988 bis 1997

Die postoperative Stadieneinteilung ergab relativ gesehen eine gleichmäßige Verteilung der Patienten der Gruppe A auf die Stadien I bis III, wohingegen die Patienten der Gruppe B mit 40,7% im Stadium III überwogen (Abbildung 21). Entsprechend der günstigen Prognose wurden die höchsten medianen postoperativen Überlebenszeiten in beiden Gruppen im Stadium I (Gruppe A: Median 41,6; Gruppe B: Median 26,4) beobachtet. Allerdings war dabei auffällig, dass die postoperative Überlebenszeit im Stadium I in der Gruppe A den folgenden Stadien gegenüber eindeutig überlegen war, während in der Gruppe B die Abstände der Überlebenszeiten der einzelnen Stadien deutlich geringer waren (Abbildung 22).

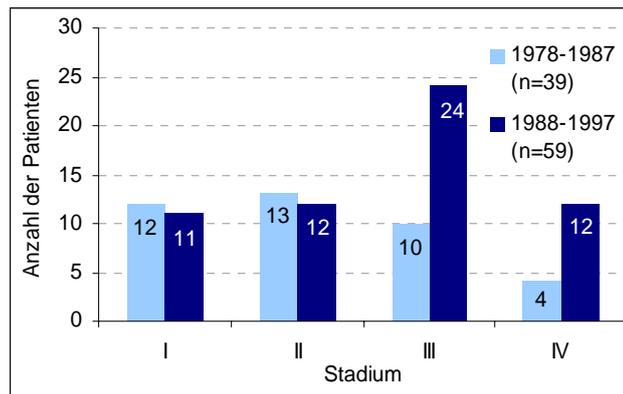


Abbildung 21: Verteilung der Patienten der Dekaden 1978 bis 1987 und 1988 bis 1997 nach Stadien

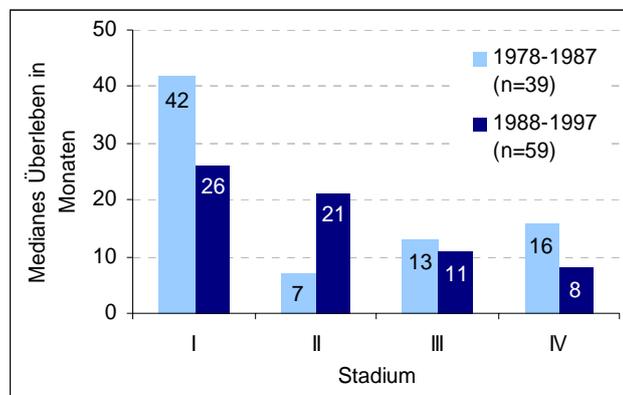


Abbildung 22: Medianes postoperatives Überleben der Dekaden 1978 bis 1987 und 1988 bis 1997 nach Stadien

### b) Primäre Therapien nach Dekaden

Bei der Analyse der primär durchgeführten Therapiemaßnahmen konnte im Gegensatz zur Gruppe A (Resektionsrate 74,4%) eine Abnahme der Resektionsrate in der Gruppe B (55,9%) beobachtet werden. In der Gruppe B hingegen wurden deutlich häufiger Chemotherapien (40,7%) als in der Gruppe A (23,1%) durchgeführt. Hinsichtlich des medianen postoperativen Überlebens konnte für die Gruppe A ein leichter Überlebensvorteil gegenüber der Gruppe B bei den primär chemotherapierten Patienten beobachtet werden, wohingegen für die Gruppe B ein geringer Überlebensvorteil bei den primär resezierten Patienten erkennbar war (Tabelle 24).

Primäre Therapie	Gruppe A 1978-1987		Gruppe B 1988-1997	
	Anzahl	ÜLZ	Anzahl	ÜLZ
Resektion	29	13,2	33	15,5
Chemotherapie	9	12,7	24	10,9
Radiotherapie	1	5,3	2	3,5
<b>Summe</b>	<b>39</b>	<b>12,7</b>	<b>59</b>	<b>12,9</b>

*Tabelle 24:* Verteilung der Patienten und medianes postoperatives Überleben nach primären Therapien und Dekaden

Betrachtet man die Stadienverteilung der primär resezierten Patienten, so wurden in der Gruppe A die meisten Patienten im Stadium I und II und in der Gruppe B die meisten Patienten, trotz fortgeschrittenem Tumorstadium, im Stadium III reseziert. Hinsichtlich des medianen postoperativen Überlebens wurden in beiden Gruppen die besten postoperativen Überlebenszeiten im Stadium I erzielt (Tabelle 25).

Stadium Primäre Resektion	Gruppe A 1978-1987		Gruppe B 1988-1997	
	Anzahl	ÜLZ	Anzahl	ÜLZ
I	11	40,7	9	52,6
II	10	8,9	9	22,5
III	6	10,4	13	11,7
IV	2	18,8	2	37,5
<b>Summe</b>	<b>29</b>	<b>13,2</b>	<b>33</b>	<b>15,5</b>

*Tabelle 25:* Verteilung der primär resezierten Patienten und medianes postoperatives Überleben nach Stadien und Dekaden

Im Gegensatz zu den primär resezierten Patienten wurden die primär chemotherapierten Patienten beider Gruppen größtenteils in den fortgeschrittenen Tumorstadien behandelt. Betrachtet man das mediane postoperative Überleben, so ließ sich aufgrund der geringen Fallzahl in der Gruppe A kein Überlebensvorteil in einem bestimmten Stadium erkennen. In der Gruppe B hingegen wurde eine Abnahme des medianen postoperativen Überlebens entsprechend der Zunahme des Tumorstadiums beobachtet (Tabelle 26).

Stadium Primäre Chemotherapie	Gruppe A 1978-1987		Gruppe B 1988-1997	
	Anzahl	ÜLZ	Anzahl	ÜLZ
I	1	174,4	2	28,1
II	2	6,8	3	19,8
III	4	12,7	10	10,4
IV	2	15,6	9	8,1
<b>Summe</b>	<b>9</b>	<b>12,7</b>	<b>24</b>	<b>10,9</b>

Tabelle 26: Verteilung der primär chemotherapierten Patienten und medianes postoperatives Überleben nach Stadien und Dekaden

Beim Vergleich des Langzeitüberlebens waren die 2-Jahresüberlebensraten der primär resezierten Patienten der Gruppe A (41,4%) und der Gruppe B (39,4%) vergleichbar. Bei den primär chemotherapierten Patienten hingegen zeigte sich bei beiden Gruppen ein steiler Abfall der Überlebenskurve innerhalb der ersten 24 Monate postoperativ (Abbildung 23).

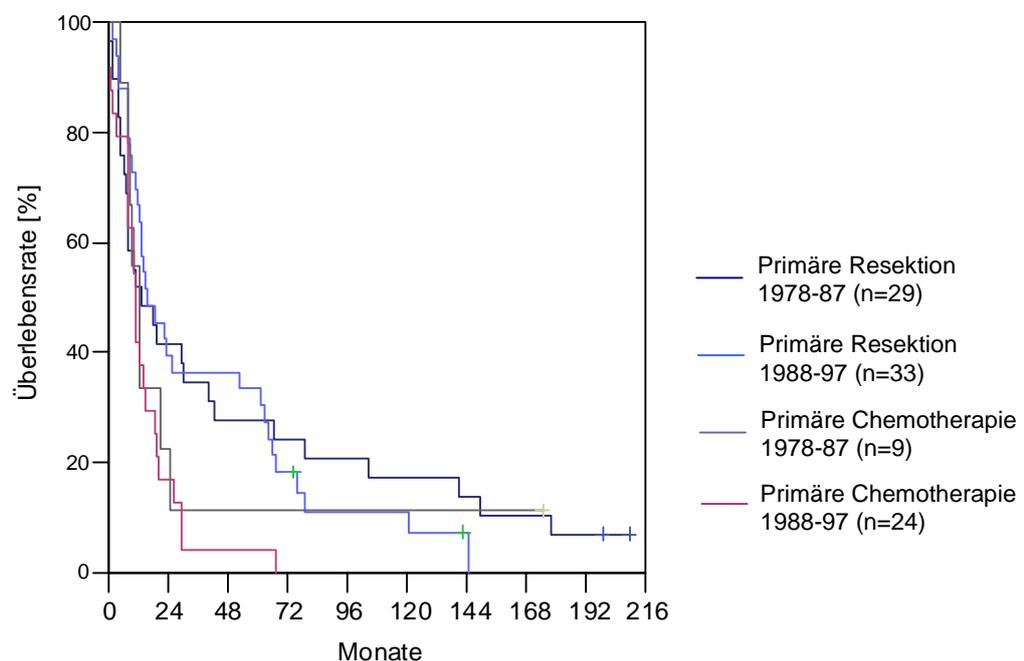


Abbildung 23: Überlebenskurven der primär resezierten und primär chemotherapierten Patienten nach Dekaden

Als primäre Resektionsverfahren wurden in der Gruppe A 20 Lobektomien, 5 Pneumektomien und 4 Keil- bzw. atypische Resektionen und in der Gruppe B 16 Lobektomien, 12 Pneumektomien, 3 Bilobektomien und 2 Keil- bzw. atypische Resektionen vorgenommen. Dabei wurde im Gegensatz zur Gruppe A, in der ein Überlebensvorteil der pneumektomierten Patienten (Median 19,2) gegenüber den lobektomierten Patienten (Median 14,3) festgestellt wurde, in der Gruppe B ein günstigerer Verlauf für die lobektomierten Patienten (Median 20,0) gegenüber den pneumektomierten Patienten (Median 12,6) beobachtet.

### c) Adjuvante Therapien nach Dekaden

Nach Auswertung der adjuvant durchgeführten Therapiemaßnahmen primär resezierter Patienten konnte gezeigt werden, dass die Radiochemotherapie sowohl in der Gruppe A als auch in der Gruppe B am häufigsten eingesetzt wurde und bezüglich des medianen postoperativen Überlebens die höchsten Überlebenszeiten erreichte. Obwohl die Anzahl der salvage-operierten Patienten in beiden Gruppen in etwa gleich war, konnte ein Überlebensvorteil der in der Gruppe B salvage-operierten Patienten beobachtet werden (Tabelle 27).

Primäre Therapie	Adjuvante Therapie	Gruppe A 1978-1987		Gruppe B 1988-1997	
		Anzahl	ÜLZ	Anzahl	ÜLZ
Resektion	Radiochemotherapie	16	24,5	16	20,5
	Chemotherapie	7	6,1	8	18,3
	Radiotherapie	1	4,8	1	8,9
	Keine	3	7,3	6	13,3
	Keine Angabe	2	22,9	2	62,3
Chemotherapie	Salvage-Operation	4	15,6	5	26,4
	Radiotherapie	1	24,7	9	11,0
	Keine	4	10,6	10	8,1
Radiotherapie	Chemotherapie	-	-	2	3,5
	Keine	1	5,3	-	-
<b>Summe</b>		<b>39</b>	<b>12,7</b>	<b>59</b>	<b>12,9</b>

Tabelle 27: Verteilung der Patienten und medianes postoperatives Überleben nach Therapien und Dekaden

## 4 Diskussion

Im Folgenden werden die Qualität der verwendeten Patientendaten und die Ergebnisse der Chirurgischen Klinik des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München diskutiert und, soweit möglich, mit den Resultaten anderer Autoren verglichen.

### 4.1 Diskussion des Materials

Die retrospektive Analyse der Daten der 98 operierten Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom wurde vor allem durch ungenaue oder fehlende Angaben bezüglich perioperativer Begleitmaßnahmen, prä- und postoperativem Allgemeinzustand und Auftreten von Rezidiven erschwert. Aufgrund des langen Beobachtungszeitraumes von 20 Jahren waren viele Patientenakten nicht mehr auffindbar bzw. bereits vernichtet. Zudem stimmten oftmals Angaben bezüglich des weiterbehandelnden Arztes nicht, so dass auch hier viele Daten verloren gingen bzw. unvollständig waren. Einige angegebene Hausärzte waren sogar bereits verstorben.

Ein weiteres Problem bei der Auswertung der Patientendaten stellte die insgesamt geringe Fallzahl von operierten Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom dar. Trotz des langen Beobachtungszeitraumes betrug die Anzahl der am kleinzelligen Bronchialkarzinom operierten Patienten im Klinikum Großhadern im Mittel lediglich 5 Patienten pro Jahr. Diese geringe Gesamtzahl bedingte, dass, nach Aufteilung in Untergruppen, eine sinnvolle Auswertung der Patientendaten mit statistisch signifikanten Aussagen oftmals nicht oder nur schwer möglich war. Vergleichbare Probleme wurden in der Literatur beobachtet. Trotz langen Beobachtungszeiträumen und Zusammenschlüssen von Tumorzentren bzw. „specialized referral centres“ war die jährliche Anzahl der am kleinzelligen Bronchialkarzinom operierten Patienten, im Vergleich zu den am nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom operierten Patienten, relativ gering [41, 42, 118].

Insgesamt ist ein Vergleich der Daten der vorliegenden Studie mit den Daten anderer Publikationen schwierig, da oftmals unterschiedliche Einschlusskriterien, differierende Therapieansätze und Therapiemodalitäten sowie unterschiedliche Definitionen des postoperativen Überlebens verwendet werden. Auch Änderungen in den Klassifikati-

onssystemen und unterschiedliche Beobachtungszeiträume, vor allem bei den langjährigen Studien, stellen beim Vergleich von Studien eine besondere Herausforderung dar.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 Überleben operierter Kleinzeller gesamt

Ohne Zweifel stellt das kleinzellige Bronchialkarzinom einen äußerst malignen Lungentumor mit hoher Proliferationsrate (Tumorverdopplungszeit 10 bis 50 Tage) und frühzeitiger Disseminierungstendenz dar [9, 20]. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen bereits ca. 60% der Patienten okkulte Fernmetastasen auf, die generell für die miserable Prognose und das Versagen angewandter Therapien verantwortlich gemacht werden können [25]. Das aggressive Tumorverhalten bedingt für das unbehandelte kleinzellige Bronchialkarzinom eine sehr schlechte Prognose mit einer mittleren Überlebenszeit von nur wenigen Monaten [52].

Diese schlechte Prognose wurde auch bei der Auswertung der Daten von Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom als Einfachmalignom, die in den Jahren zwischen 1978 und 2000 im Einzugsbereich des Tumorregisters München diagnostiziert wurden, unterstrichen. Dabei wurden Fälle, die nur aufgrund der Verarbeitung von Todesbescheinigungen bekannt wurden und bei denen der aktuelle Lebensstatus von den Meldebehörden nicht eingeholt werden konnte, vom Tumorregister München ausgeschlossen (Abbildung 24).

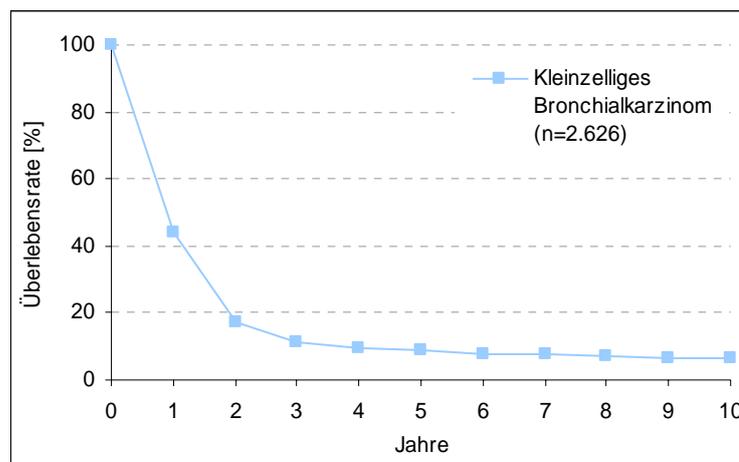


Abbildung 24: Überlebenskurve der Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom (Tumorregister München)

In der vorliegenden Studie wurde, ähnlich der Überlebenskurve des Tumorregisters München, innerhalb der ersten 24 Monate ein steiler Abfall der Überlebenskurve mit anschließendem Übergang in einen flacheren Verlauf beobachtet. Beim Vergleich der Überlebensraten der Patienten in der vorliegenden Studie (2- bzw. 5-Jahresüberlebensrate 31,6% bzw. 21,4%) mit den Überlebensraten der Patienten des Tumorregisters München (2- bzw. 5-Jahresüberlebensrate 17,3% bzw. 8,7%) zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil der in unserer Studie erfassten Patienten. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass Patienten, die in einem nur noch palliativ zu behandelnden Stadium diagnostiziert oder ausschließlich in einem internistischen Feld therapiert, d.h. nicht operiert wurden, von der Chirurgischen Klinik des Klinikum Großhadern nicht erfasst wurden. Beim Vergleich der in der vorliegenden Studie erreichten 2- bzw. 5-Jahresüberlebensraten mit der Literatur stimmten diese jedoch weitgehend mit den publizierten Werten überein [14, 22, 41, 52, 92].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass trotz initial schnellem Sterben und miserabler Prognose einige wenige am kleinzelligen Bronchialkarzinom operierte Patienten ein Langzeitüberleben erreichen und in einzelnen Fällen sogar von Heilung gesprochen werden kann. Insbesondere diejenigen Patienten, die ein postoperatives Überleben von mindestens 24 Monaten, also eine „Überlebenshürde“ von 2 Jahren, erreichen, scheinen gute Aussicht auf ein weiteres Überleben bzw. Langzeitüberleben zu haben. Diese Beobachtung wurde durch die Tatsache unterstützt, dass etwas mehr als zwei Drittel der Patienten, die in der vorliegenden Studie als Langzeitüberlebende definiert wurden, ein postoperatives Überleben von mindestens 5 Jahren erreichten.

#### **4.2.1.1 Langzeitüberlebende und kurzzeitüberlebende Patienten**

Aufgrund der bereits im frühen Krankheitsstadium auftretenden zahlreichen Metastasen wird bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom, selbst nach anscheinend kurativer Behandlung, nur selten Langzeitüberleben beobachtet [21, 33, 56]. Die wenigen Patienten, die ein postoperatives Überleben von mehr als 24 Monaten erreichen, zeichnen sich meistens durch vorteilhafte Eigenschaften wie guter Allgemeinzustand, frühes Tumorstadium, weibliches Geschlecht und gutes Ansprechen auf primär durchgeführte Therapiemaßnahmen aus [2, 105]. Den wichtigsten prognostischen Faktor stellt, zusammen mit dem histologischen Typus des Karzinoms, die Ausdehnung des Primärtu-

mors zu Behandlungsbeginn dar [9]. Dennoch kann die individuelle Prognose der Patienten sehr unterschiedlich sein.

Obwohl selten mehr als 2% der Patienten mit disseminierter Erkrankung die 2-Jahresüberlebensrate überschreiten, kann eine 2-Jahresüberlebensrate von über 20%, vor allem bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung, beobachtet werden [2].

Wie bereits in Kapitel 4.2.1 dargestellt wurde, lag der Anteil der langzeitüberlebenden Patienten in der vorliegenden Studie im Bereich der in der Literatur angegebenen Bandbreite von 25% bis 40% [14, 59, 72, 100]. Anhand des Vergleichs der langzeitüberlebenden und der kurzzeitüberlebenden Patienten konnte gezeigt werden, dass vor allem Patienten mit frühem Tumorstadium (Stadium I und II), kleiner Tumorgröße (T1 und T2) und fehlender Lymphknotenbeteiligung (N0) ein Langzeitüberleben erreichten. Eine Verteilung zugunsten des Stadiums III und des metastasierten Stadiums war, entsprechend der schlechteren Prognose, vor allem bei den kurzzeitüberlebenden Patienten zu beobachten.

Des Weiteren konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass auch Patienten mit N2 ein Langzeitüberleben erreichen können. Diese Beobachtung stimmt mit der Studie von Shore et al. [100] überein, in der gezeigt wurde, dass selbst bei Beteiligung der Lymphknoten ein Langzeitüberleben möglich ist. Das außergewöhnliche Resultat, dass auch Patienten mit einem N2-Status ein Langzeitüberleben erreichten, lässt sich möglicherweise durch die Effektivität hochwirksamer Chemotherapeutika und moderner Bestrahlungstechniken erklären, welche die Malignität des Tumors zumindest teilweise zu kompensieren vermögen.

Ferner fiel auf, dass, prozentual gesehen, der Anteil der Frauen an den langzeitüberlebenden Patienten höher war als bei den kurzzeitüberlebenden Patienten, so dass auch das weibliche Geschlecht einen günstigen Einfluss auf das Langzeitüberleben zu haben scheint.

Bezüglich der durchgeführten Therapiemaßnahmen wurde ersichtlich, dass nahezu alle langzeitüberlebenden Patienten primär reseziert wurden und, dass bei primär resezierten Patienten sowohl mit frühem als auch fortgeschrittenem Tumorstadium ein Langzeitüberleben möglich war. Insgesamt wurden 80,6% der langzeitüberlebenden Patienten und nur 55,2% der kurzzeitüberlebenden Patienten primär reseziert. Ähnliche Ergebnis-

se wurden in der Studie von Davis et al. [14] vorgelegt, in der 37,0% der langzeitüberlebenden und lediglich 5,5% der kurzzeitüberlebenden Patienten primär reseziert wurden; nicht primär resezierte Patienten hatten ein 4-mal höheres Risiko zu sterben. Da die Entscheidung zu einem operativen Eingriff oftmals mit dem Stadium der Erkrankung korreliert und bevorzugt Patienten mit frühen Tumorstadien operiert werden, können primär resezierte Patienten eine positive Auswahl des Patientenguts darstellen, deren vorteilhafte Eigenschaften ein Langzeitüberleben begünstigen.

Der Vergleich der adjuvant durchgeführten Therapien bei langzeitüberlebenden und kurzzeitüberlebenden Patienten mit primärer Resektion zeigte, dass in beiden Gruppen die kombinierte Radiochemotherapie die am häufigsten angewandte adjuvante Therapiemaßnahme war und auch in Bezug auf das mediane postoperative Überleben in beiden Gruppen die höchsten Überlebenszeiten erzielte. Unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahl und der unvollständigen Angaben bezüglich der durchgeführten Chemo- oder Radiotherapieschemata scheint eine postoperative Radiochemotherapie in Bezug auf das Langzeitüberleben von Vorteil zu sein.

Die Untersuchung des Resektionsgrades ergab, dass bei den langzeitüberlebenden Patienten vor allem die R0-Resektion und bei den kurzzeitüberlebenden Patienten die R0- und die R2-Resektion am häufigsten vorlag. Trotz der geringen Fallzahl konnte, wie in Kapitel 3.2.3 dargestellt, ein auffallend günstiger Verlauf für die R1-resezierten Patienten festgestellt werden. Die R1-Resektion scheint somit, trotz mikroskopisch sichtbaren Tumorresten in den Resektionsrändern, keine Kontraindikation zum Erreichen von Langzeitüberleben darzustellen.

Obwohl bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom das Rezidiv die häufigste Todesursache innerhalb der ersten 2 bis 3 Jahre nach Diagnosestellung darstellt, kann im Zeitraum danach die Mortalität der langzeitüberlebenden Patienten im Wesentlichen durch das Auftreten von Zweittumoren und Begleiterkrankungen erklärt werden [108]. Definitionsgemäß sind Zweittumore histologisch vom Originalgeschwulst abweichende Tumore, die an einer anderen Stelle als der des Primärtumors, frühestens 2 Jahre nach Erreichen der kompletten Remission, auftreten [77]. Das Risiko, an einem Zweittumor zu erkranken, übertrifft nach 5 Jahren das Risiko ein Rezidiv zu erleiden und kann bis zu 50% nach 8 Jahren betragen [30, 34, 55].

Diese Zweittumore stellen insofern ein Problem dar, da sie zum einen durch die oftmals unterlassene histologische Untersuchung eines Rezidivs nicht erkannt werden und zum anderen neben vielen unterschiedlichen Histologietypen auch nicht-kleinzellige, und somit zytostatika-unempfindliche, Anteile enthalten können [30]. Diese Erkenntnis ist von großer Bedeutung, da bei diesen Patienten eine potentiell kurative Operation, und nicht die Chemotherapie, die Behandlung der Wahl wäre [8]. Oftmals wird die Diagnostikstellung des Zweittumors jedoch durch die schwierige Unterscheidung vom Originaltumor kompliziert.

Eine weitere Besonderheit im Rahmen des Langzeitüberlebens beim kleinzelligen Bronchialkarzinom ergibt sich unter anderem durch die histologische Heterogenität des kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Etwa 30% bis 38% der kleinzelligen Bronchialkarzinome sind Mischtumore und enthalten nicht-kleinzellige Anteile [86]. Aus diesem Grund sollte eine möglichst exakte histopathologische Diagnose erfolgen, obwohl diese meistens erst postoperativ erfolgt und, infolge minderwertiger Biopsien, oftmals sehr schwierig ist. Davis et al. [14] wiesen darauf hin, dass einige Studien „fälschlicherweise“ von Langzeitüberleben bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom berichteten, diese jedoch aufgrund ihrer Tumorerheterogenität keine „echten“ kleinzelligen Bronchialkarzinome darstellten. Er führte das günstige Überleben dieser Patienten auf das Vorhandensein eines anderen bzw. gemischten histopathologischen Typus des Bronchialkarzinoms mit allgemein besserer Prognose zurück und begründete somit das in anderen Studien beschriebene Langzeitüberleben als eine „Fehldiagnose“.

Diese histomorphologische Besonderheit des kleinzelligen Bronchialkarzinoms könnte möglicherweise den Vorteil operativ behandelter Patienten gegenüber chemotherapierten Patienten erklären. Unabhängig von der Genauigkeit des histopathologischen Befundes würden mittels Resektion auch nicht-kleinzellige, zytostatika-unempfindliche Anteile des Bronchialkarzinoms entfernt und die lokale Rezidivrate gesenkt werden. Aus diesem Grund sollten alle Rezidive, vor allem bei langzeitüberlebenden Patienten, histopathologisch genau untersucht werden, um Zweittumore bzw. Mischtumore erkennen und entsprechend ihrem histologischen Typus behandeln zu können [96].

Neben der geringen Fallzahl der kurzzeit- und der langzeitüberlebenden Patienten war der Vergleich der in unserer Studie ermittelten Ergebnisse mit den Resultaten anderer

Studien aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Definitionen des Langzeitüberlebens oftmals schwierig. Je nach Studie wird die Grenze für ein Langzeitüberleben zwischen 2 und 5 Jahren gezogen [14, 28, 37, 100]. In Bezug auf das Langzeitüberleben fordern einige Autoren sogar eine allgemeine Erhöhung der Definition des Langzeitüberlebens von 2 auf 3 Jahre, da nur hier von einem echten Langzeitüberleben gesprochen werden kann [24, 108].

Die oft verwendete Definition des Langzeitüberlebens, als ein Überleben von mehr als 24 Monaten, entstand zu einer Zeit, als die Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms noch in den Anfängen stand und die Diagnose des kleinzelligen Bronchialkarzinoms ein sicheres Todesurteil mit nur wenigen Monaten Überlebenszeit darstellte. Diejenigen Patienten, die 2 Jahre nach Diagnosestellung überlebten, stellten Ausnahmen dar und man sprach, in Bezug auf die infauste Prognose, von einem Langzeitüberleben.

Heutzutage hat sich aufgrund der moderneren Therapiemöglichkeiten die Prognose der Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom verbessert, so dass prozentual gesehen mehr Patienten die 2-Jahresüberlebensgrenze erreichen, ein echtes Langzeitüberleben jedoch nach wie vor selten beobachtet wird. Unter Berücksichtigung der zum Teil verbesserten 2-Jahresüberlebensraten, welche je nach Therapiekonzept Werte von über 40% annehmen können [113], wäre eine Erhöhung der Grenze des Langzeitüberlebens auf 3 Jahre oder eine an Stadien angepasste Definition des Langzeitüberlebens eventuell gerechtfertigt.

#### **4.2.1.2 Überleben nach Alter**

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass fast 80% der in unserer Studie aufgenommenen Patienten sich zum Zeitpunkt der Operation in der 6. und 7. Lebensdekade befanden und bezüglich des medianen postoperativen Überlebens die Patienten der 7. Lebensdekade die besten Resultate erreichten. Auch im Hinblick auf das Langzeitüberleben wurde ein etwas günstigerer Verlauf für die über 60-jährigen Patienten beobachtet. Dies lässt sich möglicherweise auf die Tatsache zurückführen, dass ältere Patienten aufgrund ihrer reduzierten physiologischen Reserven oder ihren Begleiterkrankungen eher zurückhaltend und weniger aggressiv therapiert werden.

Informationen bezüglich der Stadienverteilung von Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom in den verschiedenen Altersgruppen sind grundsätzlich spärlich. Der

Vergleich der Stadieneinteilung in der vorliegenden Studie ergab für beide Altersgruppen eine relativ gleichmäßige Verteilung auf die Stadien II und III. Ein bevorzugtes Auftreten eines bestimmten Stadiums in einem bestimmten Alter war nur bei den über 60-jährigen Patienten im Stadium I erkennbar. Möglicherweise lässt sich diese Beobachtung durch die Tatsache erklären, dass Menschen ab dem 60. Lebensjahr vermehrt zu Vorsorge- bzw. Durchuntersuchungen gehen und somit Tumore bereits in einem frühen Stadium erkannt werden können. Dieses Ergebnis korreliert nicht mit der Aussage von De Perrot [16], der ein vermehrtes Auftreten fortgeschrittener Tumorstadien bei Patienten unter 60 feststellte.

Hinsichtlich der primär angewandten Therapien wurde die chirurgische Resektion sowohl bei den unter als auch den über 60-jährigen Patienten am häufigsten eingesetzt. In Bezug auf das mediane postoperative Überleben konnte jedoch ein leicht günstigerer Verlauf für die über 60-jährigen, primär resezierten Patienten beobachtet werden. Dies zeigt, dass trotz fortgeschrittenem Alter zum Zeitpunkt der Operation die Indikationsstellung zur chirurgischen Resektion nicht herabgesetzt wurde. De Perrot [16] berichtete über ähnliche Resultate und kam zu dem Schluss, dass das Lebensalter an sich keine Kontraindikation zur chirurgischen Lungenresektion darstellt, vorausgesetzt, dass geeignete Patienten vor dem operativen Eingriff anhand einer sorgfältigen Diagnostik selektiert wurden. Andere Autoren hingegen stellen das zunehmende Alter sowohl im Stadium des Limited Disease [1, 2, 26, 105] als auch im Stadium des Extensive Disease [3, 70] als negativen prognostischen Faktor dar.

#### **4.2.1.3 Überleben nach Geschlecht**

Der Einfluss des Geschlechts auf das Überleben von Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom war bisher Gegenstand kontroverser Diskussionen. Einige Autoren beschrieben keinerlei Vorteil des weiblichen Geschlechts in Bezug auf das postoperative Überleben [17, 82], wohingegen andere Autoren das weibliche Geschlecht als signifikanten prognostischen Faktor für ein verbessertes Überleben sowohl bei der lokalisierten als auch bei der metastasierten Erkrankung erklärten [105].

In der vorliegenden Arbeit ergab der Vergleich des medianen postoperativen Überlebens nach Altersgruppen einen deutlich günstigeren Verlauf für die Frauen als für die Männer in der Gruppe der sowohl unter als auch über 60-jährigen Patienten. Ferner er-

reichten die Frauen in allen Stadien, außer dem Stadium III, ein besseres medianes postoperatives Überleben als die Männer. Auch hinsichtlich der Radikalität der Operation konnte ein Überlebensvorteil der Frauen in allen Resektionsgraden gegenüber den Männern festgestellt werden. Somit ergibt sich insgesamt ein günstigerer postoperativer Verlauf für die Frauen als für die Männer, welcher sich auch in einem besseren Langzeitüberleben widerspiegelte.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurde noch keine zufrieden stellende Erklärung für das bessere postoperative Überleben der Frauen gegenüber den Männern gefunden. Einige Autoren weisen darauf hin, dass geschlechtsspezifische endogene und exogene Faktoren der Frauen möglicherweise einen stärkeren Einfluss auf das Überleben haben könnten als zum Beispiel der Beginn oder die Intensität des Rauchverhaltens [57]. Andere Autoren hingegen sprechen von einer möglichen Hormonprotektion der Frauen, die das bessere Überleben bis etwa zum 55. Lebensjahr erklären würde [118]. Vielleicht müssten deswegen spezielle regionale Faktoren oder Umwelteinflüsse als weitere prognostische Faktoren bei der Evaluation der Rolle des weiblichen Geschlechts berücksichtigt werden. Insgesamt ist es sehr schwierig, eine genaue Bestimmung des prognostischen Werts des weiblichen Geschlechts in Bezug auf das kleinzellige Bronchialkarzinom festzustellen und diesen Wert mit anderen Studien zu vergleichen, da oftmals, wie auch in der vorliegenden Studie, die Datenmenge diesbezüglich sehr begrenzt ist.

#### **4.2.2 Überleben nach Stadien**

Die Wissenschaft konnte bisher nur wenige Grundeigenschaften von Patienten identifizieren, welche einen essentiellen Wert für die Prognose von Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom haben. Eine der bedeutendsten ist sicherlich das Volumen des Primärtumors zu Behandlungsbeginn [82].

Genauso konnte die vorliegende Studie zeigen, dass das mediane postoperative Überleben mit zunehmendem Tumolvolumen abnimmt: die Stadien I und II zeigten gegenüber den Stadien III und IV einen deutlich günstigeren Verlauf. Ähnliche, mit unserer Studie übereinstimmende Ergebnisse wurden bereits in früheren Studien beschrieben [41, 79, 95, 102]. Auch die in der vorliegenden Studie erreichten 5-Jahresüberlebensraten im Stadium I (39,1%) und II (32,0%) stimmen weitgehend mit den Angaben in der Literatur überein [51, 91].

Der Vergleich des medianen postoperativen Überlebens ergab nach Aufteilung der Stadien in ihre Untergruppen für die Patienten im Stadium Ib, trotz negativem Lymphknotenstatus, ein schlechteres medianes postoperatives Überleben als für die Patienten im Stadium IIa. Diese Beobachtung wird durch die von Inoue et al. [36] publizierten Daten unterstützt, in denen ein besseres Langzeitüberleben der Patienten im Stadium IIa gegenüber den Patienten im Stadium Ib beschrieben wird. Beim Vergleich der Überlebenskurven konnte sogar ein besserer Verlauf für das Stadium IIb als für das Stadium Ib und IIa beobachtet werden, so dass lymphknotenpositive Stadien keine Kontraindikation zum Erreichen von Langzeitüberleben darzustellen scheinen.

#### **4.2.3 Überleben nach T- und N-Status**

Die Auswertung der Patienten mit T1- bis T3-Tumoren und jeweils negativem Lymphknotenstatus ergab für die Patienten mit T1 N0 einen auffallend günstigen postoperativen Verlauf. Obwohl die medianen postoperativen Überlebenszeiten für T2 N0 und T3 N0, entsprechend der Zunahme des Tumorumfanges, abnahmen, konnte vor allem in Hinblick auf das Langzeitüberleben kein wesentlicher Überlebensvorteil für T2- gegenüber T3-Tumoren mit N0 beobachtet werden. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die Ausdehnung des Primärtumors hinsichtlich des postoperativen Überlebens nur eine geringe prognostische Bedeutung besitzt.

Eine ähnliche Beobachtung wurde bereits 1989 in der Studie von Angeletti et al. [4] beschrieben. Sie zeigte, dass der N-Status einen stärkeren Einfluss auf die Prognose des Patienten hat als der T-Status. Damit unterscheidet sich das kleinzellige Bronchialkarzinom erheblich vom nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, bei dem eine hochsignifikante Abhängigkeit des Überlebens von der Tumorgöße und weniger von der Lymphknotenbeteiligung besteht. Andere Autoren hingegen widersprechen dieser Beobachtung und berichten, dass die Prognose des Patienten maßgeblich durch den T-Status bestimmt werde und selbst bei negativem Lymphknotenstatus eine schlechte Prognose für Patienten mit T2 bestehe [36, 98].

Wie der T-Status, so wird auch der Einfluss des Lymphknotenstatus auf die Prognose der Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom kontrovers diskutiert. In unserer Studie ergab der Vergleich des medianen postoperativen Überlebens von Patienten mit T3-Tumoren und N0 bis N3 ein besseres Abschneiden der lymphknotennegativen Pati-

enten. Bei dem Vergleich der lymphknotenpositiven Stadien untereinander konnte ein schnelles Sterben innerhalb der ersten 24 Monate beobachtet werden, so dass unabhängig von der Ausdehnung des Lymphknotenbefalls ein ähnliches postoperatives Überleben vorlag.

Diese Ergebnisse stimmen, wie bereits oben aufgeführt, mit denen anderer Arbeitsgruppen überein, in denen festgestellt wurde, dass das postoperative Überleben von Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im Wesentlichen von der Lymphknotenbeteiligung und nicht von der Tumorgroße abhängt [4, 22]. Das schlechtere Überleben der in unserer Studie vorgestellten lymphknotenpositiven Patienten kann weitgehend auf die aggressive Tumorbiologie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms zurückgeführt werden und wird durch Studien unterstützt, in denen das kleinzellige Bronchialkarzinom als generalisierte Erkrankung beschrieben wird [56, 61]. Unabhängig von dem Ausmaß der Lymphknotenbeteiligung scheint somit lediglich die Tatsache, ob ein Lymphknotenbefall vorliegt oder nicht, wesentlich für die Prognose der Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom zu sein.

Anhand der gezeigten unterschiedlichen Krankheitsverläufe wird ersichtlich, dass ein differenziertes Erfassen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms, vor allem in den Stadien IIb, IIIa und IIIb nach der TNM-Klassifikation sinnvoll und wichtig ist, da in diesen Stadien Tumore mit unterschiedlichen Lymphknotenstadien und den sich daraus ergebenden unterschiedlichen Überlebensprognosen zusammengefasst sind.

#### **4.2.4 Überleben nach Radikalität der Operation**

Nach Operation des nicht-metastasierten Bronchialkarzinoms stellen tumorfreie Resektionsränder die wichtigste Voraussetzung für einen rezidivfreien Verlauf dar. Neben dem Tumorstadium bzw. Lymphknotenstatus gilt die Radikalität der Resektion als weiterer wichtiger Prognosefaktor [54]. Manche Autoren berichten, dass eine inkomplette Tumorresektion eine ähnlich schlechte Prognose wie eine palliative Resektion oder explorative Operation aufweist [27, 97].

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die R0- Resektion am häufigsten durchgeführt wurde und hinsichtlich des medianen postoperativen Überlebens der R1- und der R2-Resektion überlegen war. Dabei ergab die Aufschlüsselung der Resek-

tionsgrade nach Stadien überwiegend eine Verteilung der R0-Resektionen auf die Stadien I und II. R2-Resektionen wurden im Wesentlichen in den Stadien III und IV beobachtet. Dabei erreichten die R1-resezierten Patienten in den Stadien I und II die höchsten medianen postoperativen Überlebenszeiten. Auch im Hinblick auf das Langzeitüberleben konnte ein günstiger postoperativer Verlauf sowohl für die R0- als auch für die R1-resezierten Patienten festgestellt werden. Diese Beobachtung stimmt nur zum Teil mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen überein, in denen zwar ein günstiges Überleben für R0-resezierte Patienten nachgewiesen werden konnte, der postoperative Verlauf für die R1-Resektion jedoch statistisch signifikant schlechter war [42].

Eine mögliche Erklärung für das gute Abschneiden der R1-resezierten Patienten, bei denen noch mikroskopisch sichtbare Tumorreste in den Resektionsrändern nachweisbar sind, bietet die durch eine Operation drastische reduzierte Tumorlast. Die nun nur noch minimal vorhandenen Tumorreste können durch adjuvant eingesetzte Zytostatika oder Radiotherapien effektiver eliminiert werden und somit auch R1-resezierten Patienten ein besseres postoperatives Überleben ermöglichen. Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass R1-resezierte Patienten fälschlicherweise als R0-reseziert diagnostiziert wurden, da oftmals Tumorresiduen in der Nähe des Schnitttrandes bestehen oder die definitive Histologie im Schnellschnitt nicht erkannt wird. Diese Beobachtung könnte das vermeintlich bessere postoperative Überleben R1-resezierter Patienten und das Auftreten von Lokalrezidiven bei R0-resezierten Patienten erklären.

#### **4.2.5 Überleben nach Therapien**

##### **4.2.5.1 Überleben nach primären Therapien**

Die Untersuchung der primär durchgeführten Therapien ergab, dass die chirurgische Resektion die am häufigsten durchgeführte Primärmaßnahme war. Beim Vergleich des medianen postoperativen Überlebens konnte ein eindeutiger Überlebensvorteil der primär resezierten Patienten gegenüber den primär chemo- und den primär radiotherapierten Patienten festgestellt werden. Der schlechte postoperative Verlauf der primär chemo- und radiotherapierten Patienten lässt sich dabei möglicherweise auf die Verteilung der Patienten zugunsten fortgeschrittener Tumorstadien zurückführen, so dass bereits zu

Beginn der Therapie eine schlechtere Prognose mit geringeren Überlebenschancen bestand.

Weiterhin ergab die Aufschlüsselung nach Stadien, dass die primäre Resektion in allen Stadien, ausgenommen in dem Stadium IV, in dem die Mehrzahl der Patienten primär chemotherapiert wurde, die häufigste Primärmaßnahme war.

Die Untersuchung des postoperativen Tumor- bzw. Lymphknotenstatus zeigte, dass vor allem T2-Tumore und Patienten sowohl mit als auch ohne Lymphknotenbeteiligung primär reseziert wurden. Fortgeschrittene Tumor- und Lymphknotenstadien scheinen somit keine Kontraindikation für einen operativen Eingriff darzustellen. Diese Beobachtung stimmt mit der Studie von Kobayashi et al [46] überein, in der gezeigt wurde, dass auch Patienten mit N2-Status im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts von einer chirurgischen Resektion des Primärtumors profitieren können bzw., dass die Resektion von N2-Tumoren möglicherweise zum Erreichen eines Langzeitüberlebens durch Elimination therapieresistenter Zellen im Primärtumor notwendig sei. Diese Aussage wird auch durch die Studie von Karrer et al. [40] unterstützt, in der geschrieben wurde, dass, obwohl eine Operation des N2 nicht zwingend erforderlich ist, diese Form der „Überbehandlung“ nicht von Nachteil sei. Andere Autoren hingegen betrachten den N1/N2-Status bzw. das Stadium III aufgrund der schlechten Prognose und des erhöhten Risikos einer inkompletten Resektion generell als kontraindiziert [49, 58, 69, 78, 94, 98].

Hinsichtlich der Therapiewahl stellt vor allem die frühzeitige Metastasierung und das Vorhandensein okkulter Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beim kleinzelligen Bronchialkarzinom eine besondere Herausforderung dar. Trotz moderner Möglichkeiten der Diagnostik und präziser Stagingverfahren [4, 107, 114] wird die Anzahl der Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom klinisch oftmals unterschätzt [65, 95]. Eine akkurate Beurteilung des Lymphknotenstatus ist meistens nur intra- oder postoperativ möglich. Folglich besteht die Gefahr, dass, einige klinisch „operable“ Patienten einer Operation zugeführt und erst intraoperativ ein fortgeschrittener, nicht mehr operabler Lymphknotenstatus festgestellt wurde. Daher erscheint es sinnvoll, wie bereits Shields et al. [98] im Jahre 1982 empfahlen, eine genaue präoperative Lymphknotendiagnostik entweder mittels Mediastinoskopie, Medi-

astinotomie oder neuerdings mittels FDG-PET (Fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomographie) [13, 90] durchzuführen, um okkulte mediastinale Lymphknotenmetastasen auszuschließen und chirurgisch geeignete Patienten selektieren zu können.

Obwohl in der vorliegenden Studie auch Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium primär reseziert wurden, zeigten insbesondere Patienten mit frühen Tumorstadien (Stadium I und II) ein günstiges medianes postoperatives Überleben. Diese Beobachtung stimmt mit zahlreichen Studien überein, in denen berichtet wird, dass vor allem Patienten im Stadium I und II mittels operativer Resektion, entweder alleine oder im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes, ein Langzeitüberleben erreichen können [10, 41, 94, 95, 117]. Die operative Resektion wird vom Tumorzentrum München sogar als Therapie der Wahl für Patienten im Stadium des Very Limited Disease empfohlen [112]. Leider befindet sich lediglich ein geringer Prozentsatz der Patienten in diesem sehr frühen Krankheitsstadium, das durch eine besonders günstige Prognose gekennzeichnet ist. Bei diesen wenigen Patienten wird die Diagnose des kleinzelligen Bronchiolalkarzinoms überwiegend als Zufallsbefund im Rahmen einer Vorsorge oder Durchuntersuchung (z.B. Röntgen-Thorax, Computertomographie) gestellt.

Die Wahl des Operationsverfahrens wird beim kleinzelligen Bronchiolalkarzinom weitgehend durch die Ausdehnung des Primärtumors zu Behandlungsbeginn bestimmt. Bei peripheren Tumoren bzw. T1- oder T2-Tumoren ist die Lobektomie mit mediastinaler Lymphknotendisektion der Eingriff der Wahl, wohingegen bei zentralem oder lappenüberschreitendem Sitz meistens eine Pneumektomie bzw. rechtsseitig eine obere oder untere Bilobektomie erforderlich ist. Die Letalität einer einfachen Pneumektomie ist dabei etwa doppelt so hoch wie die einer Lobektomie [112].

Beim Vergleich der in der vorliegenden Studie angewandten primären Resektionsverfahren stellte die Lobektomie das am häufigsten eingesetzte Resektionsverfahren dar und zeigte hinsichtlich des medianen postoperativen Überlebens einen günstigeren Verlauf als die Pneumektomie. Diese Beobachtung wird von den Aussagen anderer Arbeitsgruppen, bei denen ein signifikant besseres Überleben der lobektomierten Patienten gegenüber den pneumektomierten Patienten beobachtet wurde [93, 100, 117], unterstützt.

Insgesamt ergibt sich für die primär resezierten Patienten, vor allem im Hinblick auf das Langzeitüberleben, eine sehr günstige Prognose. Die in unserer Studie erreichte 5-Jahresüberlebensrate von 30,6% korreliert dabei mit den Werten in der Literatur [49, 52, 92]. Möglicherweise lässt sich dieses günstige postoperative Überleben durch die Tatsache erklären, dass durch die chirurgische Tumorsektion es vor allem in den fortgeschrittenen Tumorstadien zu einer sofortigen Reduktion der Tumormasse mit Elimination von Stammzellen und primär chemo- oder radiotherapieresistenten Tumorzellen kommt [71]. Dadurch wird gleichzeitig das Risiko einer Mutation und die Gefahr der Selektion therapierefraktärer Zelllinien vermindert [43]. Einige Autoren setzen sogar eine komplette lokale Tumorexstirpation beim Limited Disease einer „kompletten Remission“, jedoch mit Ausbleiben von Neben- und Nachwirkungen einer aggressiven Chemotherapie, gleich [60]. Weiterhin bleiben bei einem operativen Eingriff die hämatologischen Reserven unangetastet, so dass anschließend durchgeführte immunsupprimierende Therapien intensiver eingesetzt werden können [42]. Ein weiterer sehr wichtiger Vorteil der operativen Tumorsektion besteht in der Möglichkeit frisches Probenmaterial zu gewinnen, anhand dessen eine exakte Tumorklassifikation und ein genaues pTNM-Staging durchgeführt werden kann. Dies ist vor allem zur Planung des weiteren Vorgehens und zur Bestimmung der Prognose essentiell.

Die Chemotherapie ist, im Gegensatz zur primären chirurgischen Resektion, als primäre Therapie in ihrer Effektivität unumstritten und Ansprechraten von 80% bis 100% werden im Stadium des Limited Disease beobachtet [35]. Dennoch wird beim kleinzelligen Bronchialkarzinom selten ein Langzeitüberleben erreicht. Bei der Mehrzahl der Patienten werden bereits frühzeitig nach Absetzen der Therapie Rezidive am Primärort beobachtet. Die Erkenntnis, dass vor allem Lokalrezidive für das Versagen angewandter Therapien verantwortlich gemacht werden können, führte dazu, dass die Radiotherapie mit oder ohne einer adjuvanten Resektion als lokal wirksame Therapiemaßnahme in das Behandlungskonzept des kleinzelligen Bronchialkarzinoms eingeschlossen wurde. Die lokale Wirksamkeit der Strahlentherapie wurde bereits in zahlreichen Studien belegt und erweist sich in Bezug auf eine Reduktion der Tumorgroße, die Zerstörung von Mikrometastasen und Verminderung der Auftretenswahrscheinlichkeit von Hirnmetastasen als sehr effektiv [7, 11, 87, 120]. Vor allem in Kombination mit einer Chemotherapie, als so genannte Radiochemotherapie [76, 84, 116], mit oder ohne chirurgischem Ein-

griff [15, 67], wurden, wie auch in unserer Studie, gute postoperative Überlebenszeiten erzielt. Obwohl eine Reduktion der lokalen Rezidivrate mittels Radiotherapie um bis zu 50% beobachtet wurde, erleiden 20% bis 36% der Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom trotz durchgeführter Kombinationstherapie ein Lokalrezidiv [44, 74].

Beim Nicht-Ansprechen eines üblichen Chemo- oder Radiotherapieschemas oder bei frühzeitigem Auftreten von Rezidiven sollte die Diagnose des kleinzelligen Bronchialkarzinoms angezweifelt und überprüft werden. Bei diesen Patienten liegt wahrscheinlich ein Misch tumor mit nicht-kleinzelligen und somit zytostatika-unempfindlichen Karzinomanteilen vor. Ob diese therapie-refraktären Zellen unter dem selektiven Druck der Chemotherapie entstehen oder bereits im Primärtumor vorhanden sind, ist unbekannt [10]. Da eine weitere Chemo- oder Radiotherapie bei diesen Patienten ineffektiv wäre, sollte eine adjuvante Tumorsektion in Erwägung gezogen werden, bei der durch chirurgische Resektion eines eventuell vorhandenen Misch tumors Aussicht auf komplette Remission oder sogar Heilung besteht [47].

Der Vergleich der in unserer Studie ermittelten Ergebnisse bezüglich des postoperativen Überlebens von Patienten mit operiertem kleinzelligem Bronchialkarzinom mit den Daten der Literatur wird unter anderem durch die Tatsache erschwert, dass insbesondere ältere Studien die klinisch einfachere Variante des Limited und Extensive Disease, und nicht das genauere TNM-System, als Staging System angewandt haben. Insbesondere der Vergleich chirurgischer Studien, bei denen sich der Begriff des Limited Disease durch Einbeziehung von Fällen mit kontralateralen, mediastinalen oder supraklavikulären Lymphknotenmetastasen nicht mit der Anzahl der operablen Stadien I bis IIIa nach dem TNM-System deckt, ist nur schwer möglich. Aus oben genannten Gründen wird ersichtlich, dass ein einheitliches Staging System auch im Rahmen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms für den Vergleich von Studien essentiell ist, da nur so eine gemeinsame Basis zur Evaluation der Prognose, zum Austausch von Informationen und zur Selektion einer geeigneten Therapie beim kleinzelligen Bronchialkarzinom geschaffen werden kann.

#### **4.2.5.2 Überleben nach adjuvanten Therapien**

##### **a) Adjuvante Therapien nach operativer Resektion**

Die Evaluation der Patientendaten bezüglich adjuvant durchgeführter Therapien zeigte, dass bei den primär resezierten Patienten die kombinierte Radiochemotherapie in fast allen Stadien die am häufigsten eingesetzte und zugleich erfolgreichste Therapiemaßnahme war. Diese Beobachtung korreliert mit den Ergebnissen vieler Studien, bei denen insbesondere im Stadium I und II [6, 76, 84, 113, 116], aber auch in fortgeschrittenen Stadien mit Lymphknotenbeteiligung [67], eine adjuvante Radiochemotherapie als vorteilhaft beschrieben wird.

Da die Chemotherapie bei der Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms aufgrund der hohen Zellteilungsrate und der dadurch bedingten Sensibilität gegenüber Zytostatika das Mittel der Wahl darstellt [48], wird vermutet, dass die Chemotherapie, auch adjuvant eingesetzt, auf die operativ reduzierte Tumorlast besonders effektiv wirken kann. Versuche die Überlebensrate operierter und adjuvant chemotherapierter Kleinzeller durch z.B. Dosisintensivierung [5, 45, 83, 101], Reduktion der Behandlungsintervalle [109, 110], Kombination mehrerer Chemotherapeutika [68, 80, 81] oder Anwendung einer Erhaltungsdosis [12, 23, 85] zu verbessern, sind in diversen Studien beschrieben worden. Die Behandlungsergebnisse dieser Studien werden jedoch hinsichtlich ihrer Effektivität kontrovers diskutiert. Nur wenige Studien raten aufgrund der Toxizität von dem Einsatz adjuvanter Chemotherapien ab, da diese, z.B. bei älteren Patienten oder bei Patienten, die länger als 12 Monate tumorfrei sind, die Mortalität erhöhen [115] und ein Langzeitüberleben reduzieren können [104]. Durch den Verzicht auf Chemotherapeutika und das damit verbundene Ausbleiben zusätzlicher toxischer Einflüsse könnte das relativ günstige Überleben der wenigen primär resezierten, adjuvant nicht therapierten, Patienten erklärt werden.

##### **b) Adjuvante Therapien nach Chemotherapie**

Die Untersuchung adjuvant durchgeführter Therapien nach primärer Chemotherapie zeigte, dass salvage-operierte Patienten in Bezug auf das mediane postoperative Überleben die höchsten Überlebenszeiten erreichten. Dabei fiel auf, dass, trotz relativ ähnlicher Stadienverteilung, das postoperative Überleben und das Langzeitüberleben der

salvage-operierten Patienten etwas günstiger als das der primär resezierten Patienten waren.

Diese Beobachtung korreliert mit den Ergebnissen mehrerer Studien, in denen gezeigt wurde, dass nach erfolgreicher Chemotherapie Patienten mit Limited Disease [52, 96], aber auch Patienten im klinischen Stadium IIIa [53, 119], von einer adjuvanten Resektion profitieren können. Abgesehen von der systemischen Wirkung der Chemotherapie geht man davon aus, dass sich durch die präoperative Reduktion der Tumorgroße malignes Gewebe vom gesunden Gewebe besser abgrenzen und somit technisch besser resezieren lässt. Andere Autoren hingegen konnten keinen Unterschied im Überleben von nur chemotherapierten oder chemotherapierten und adjuvant resezierten Patienten feststellen [52, 102]. In anderen Studien schien auch der Zeitpunkt der Chemotherapie, ob prä- oder postoperativ oder beides, keinen Einfluss auf die postoperative Überlebensrate zu haben [36]. Das günstige postoperative Überleben der in der vorliegenden Studie salvage-operierten Patienten könnte unter anderem auf die hohe Anzahl von Patienten mit frühen, technisch besser resektablen Tumorstadien, aber auch auf das Vorhandensein von Mischtumoren mit nicht-kleinzelligen Anteilen, bei denen die Operation, und nicht die Chemotherapie, die Behandlung der Wahl wäre, zurückgeführt werden.

In der Zusammenschau der oben aufgeführten Ergebnisse wird offenkundig, dass ein stadienabhängiges multimodales Therapiekonzept bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom sinnvoll ist. Vor allem in den frühen Tumorstadien (Stadium I und II) scheinen Patienten von einer primären Resektion mit adjuvanter Radiochemo- oder Chemotherapie zu profitieren. In den Stadien III und IV hingegen stellte die primäre Chemotherapie die Therapie der Wahl dar, mit der Möglichkeit, diese durch eine Salvage-Operation oder konsolidierende Radiotherapie zu ergänzen. Dieses Behandlungskonzept stimmt dabei weitgehend mit den heutigen Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft überein [9].

#### **4.2.6 Überleben nach Dekaden**

Da ständiger Wandel und Fortschritt die heutige Medizin prägen, ist es oftmals schwierig, ein beständiges und effektives Therapieschema für eine bestimmte Erkrankung zu entwickeln. Bei der Analyse, inwiefern sich die Therapieschemata innerhalb der letzten 20 Jahre im Klinikum Großhadern verändert haben und ob dies einen möglichen Ein-

fluss auf das postoperative Überleben der Patienten hatte, konnte bei der Auswertung der Patientendaten nach Geschlecht eine Zunahme des Frauenanteils mit operiertem kleinzelligem Bronchialkarzinom von etwa 7% in den zwei betrachteten Dekaden zwischen 1978 bis 1997 beobachtet werden. Dieses Ergebnis lässt sich am ehesten auf eine allgemeine Zunahme der Anzahl rauchender Frauen in den letzten Jahrzehnten zurückführen. Auch die Tatsache, dass Frauen, die rauchen, häufiger als Männer, die rauchen, ein kleinzelliges Bronchialkarzinom entwickeln, kann zu diesem Ergebnis beigetragen haben [57].

Beim Vergleich des medianen postoperativen Überlebens zeigten sich die Werte für beide Gruppen sehr ähnlich. Hinsichtlich des Langzeitüberlebens konnte jedoch ein Überlebensvorteil der Gruppe A (1978 bis 1987) gegenüber der Gruppe B (1988 bis 1997) festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung hierfür bietet die Tatsache, dass in der Gruppe B verstärkt das Stadium III vorlag, wohingegen in der Gruppe A ein vermehrtes Auftreten von Patienten in den Stadien I und II festzustellen war. Unabhängig von dem Gesamtüberleben wurden die höchsten medianen postoperativen Überlebenszeiten in beiden Gruppen entsprechend der günstigen Prognose im Stadium I beobachtet.

Die Tatsache, dass in den Jahren 1978 bis 1987 vornehmlich Patienten mit frühen Tumorstadien operiert wurden, lässt sich möglicherweise durch einen „Scheineffekt“ erklären. Aufgrund der damals noch relativ ungenauen Möglichkeiten der Diagnostik wurden viele Patienten, ungeachtet ihres tatsächlichen Tumorstadiums, klinisch irrtümlich als Limited Disease eingestuft und einer Operation bzw. Resektion zugeführt. So wurden viele Patienten operiert, obwohl kein T1 bzw. T2-Status vorlag. In den 90er Jahren kam es jedoch nach Einführung der Kernspintomographie zu einer Wende. Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien konnten nun identifiziert und entsprechenden Therapieschemata zugewiesen werden. Dies hatte zur Folge, dass zwar vermehrt Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien in den Jahren 1988 bis 1997 diagnostiziert wurden, die jeweiligen Stadien in diesem Zeitraum jedoch „reiner“ waren.

In den Jahren 1988 bis 1997 hingegen wurden vermehrt Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien operiert. Diese Beobachtung lässt sich, neben verbesserten und präziseren Stagingverfahren, weitgehend auf die bessere perioperative Situation und die verbesser-

ten Operationstechniken zurückführen, so dass die Indikationsstellung zur operativen Resektion heutzutage großzügiger gestellt werden kann. Beispielsweise können Patienten mit präoperativ grenzwertiger Lungenfunktion mittels geeigneter Lungentherapie, zum Beispiel mit Antibiotika oder Antispasmodika, eine Besserung des präoperativen Zustandes erreichen. Ursprünglich „inoperable“ Patienten werden somit „operabel“. Diese Entwicklung könnte ebenfalls dazu geführt haben, dass fortgeschrittene Tumorstadien in palliativer Absicht operiert und als kurative Eingriffe beendet wurden.

Die weitere Evaluation der Patientendaten nach primär durchgeführten Therapien ergab, dass in den Jahren 1978 bis 1987 der Anteil der primär resezierten Patienten etwa 20% höher war als der in den Jahren 1988 bis 1997. Dabei konnte in beiden Gruppen, mit Ausnahme des Stadiums III in der Gruppe B, eine Abnahme der Resektionsrate entsprechend der Zunahme des Tumorstadiums festgestellt werden. Das mediane postoperative Überleben beider Gruppen zeigte sich jedoch ähnlich, so dass kein Überlebensvorteil der primären Resektion in einer bestimmten Dekade festgestellt werden konnte.

In der Gruppe der primär chemotherapierten Patienten hingegen wurden, entsprechend der Zunahme fortgeschrittener Tumorstadien, vor allem Patienten in der Gruppe B primär chemotherapiert. Das mediane postoperative Überleben zeigte sich in beiden Gruppen jedoch vergleichbar, so dass sich für chemotherapierte Patienten der Gruppe B, trotz einer größeren Auswahl moderner Chemotherapeutika in den Jahren 1988 bis 1997, kein Überlebensvorteil gegenüber den chemotherapierten Patienten der Jahre 1978 bis 1987 ergab.

Im Vergleich zu den primär resezierten Patienten zeigte sich aufgrund des vermehrten Auftretens fortgeschrittener Tumorstadien ein eindeutig schlechteres postoperatives Überleben der primär chemotherapierten Patienten.

Des Weiteren zeigte die Auswertung der angewandten Resektionsverfahren, dass die Lobektomie in beiden Gruppen am häufigsten durchgeführt wurde. Allerdings nahm prozentual gesehen die Lobektomierate innerhalb der letzten 10 Jahre ab, wohingegen die Rate der Pneumektomien etwa auf das Doppelte zunahm. Im Hinblick auf das mediane postoperative Überleben konnte bei der Lobektomie, trotz Rückgang der Anzahl durchgeführter Eingriffe, ein verbessertes Überleben und bei der Pneumektomie, trotz Zunahme der Anzahl durchgeführter Eingriffe, eine Abnahme des medianen postopera-

tiven Überlebens innerhalb der letzten 10 Jahre beobachtet werden. Die Zunahme der Anzahl durchgeführter Pneumektomien in der Gruppe B korreliert dabei mit der erhöhten Anzahl fortgeschrittener Tumorstadien und bietet eine Erklärung für das schlechtere postoperative Überleben. Ein eindeutiger Vorteil eines bestimmten Resektionsverfahrens konnte somit innerhalb der letzten 20 Jahre nicht festgestellt werden. Dabei müssten weitere, von dem Resektionsverfahren unabhängige Einflüsse, wie zum Beispiel perioperative Therapien, Allgemeinzustand und allgemeine Lebenserwartung der Patienten, berücksichtigt werden.

Nach Analyse der adjuvant durchgeführten Therapien bei primär resezierten Patienten konnte in beiden Gruppen, ähnlich wie im Kapitel 4.2.5.2, die Radiochemotherapie als häufigste und hinsichtlich des medianen postoperativen Überlebens zugleich erfolgreichste adjuvante Therapiemaßnahme festgestellt werden. Obwohl in beiden Gruppen primär chemotherapierte Patienten etwa gleich häufig salvage-operiert wurden, konnte ein günstigerer Verlauf für die in der Gruppe B salvage-operierten Patienten beobachtet werden. Dies lässt sich möglicherweise auf die Anwendung moderner, spezifischerer und hochpotenter Zytostatika zurückführen, welche vor allem in der 2. Dekade entwickelt und eingesetzt wurden.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 98 Patienten, die in den Jahren 1978 bis 1997 im Klinikum Großhadern am kleinzelligen Bronchialkarzinom operiert wurden, hinsichtlich ihres postoperativen Überlebens retrospektiv untersucht.

Die vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass trotz schlechter Prognose ein Langzeitüberleben bei Patienten mit operiertem kleinzelligem Bronchialkarzinom möglich ist. Dies beschränkt sich jedoch auf einen kleinen Prozentsatz der Patienten. Insbesondere Patienten mit einem postoperativen Überleben von mindestens 2 Jahren scheinen gute Aussicht auf ein weiteres postoperatives Überleben und in einigen Fällen sogar Aussicht auf Heilung zu haben. Bezüglich des Langzeitüberlebens zeigten vor allem Patienten mit frühem Tumorstadium (Stadium I und II), kleiner Tumorgöße (T1 oder T2) und negativem Lymphknotenstatus (N0) einen vorteilhaften postoperativen Verlauf. Des Weiteren wurde deutlich, dass im Gegensatz zum nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, beim kleinzelligen Bronchialkarzinom vor allem die Unterscheidung zwischen lymphknotenpositiven und lymphknotennegativen Patienten und weniger die Tumorgöße für die Prognose der Patienten entscheidend ist. Anhand der gezeigten unterschiedlichen Krankheitsverläufe wird ersichtlich, dass ein differenziertes Erfassen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms, vor allem in den Stadien IIb, IIIa und IIIb nach der TNM-Klassifikation sinnvoll und wichtig ist, da in diesen Stadien Tumore mit unterschiedlichen Lymphknotenstadien und den sich daraus ergebenden unterschiedlichen Überlebensprognosen zusammengefasst werden.

Ferner wurde festgestellt, dass neben der R0-Resektion auch das weibliche Geschlecht einen günstigen Einfluss auf das postoperative Überleben hat und, dass ein Langzeitüberleben auch im fortgeschrittenen Lebensalter möglich ist und keineswegs eine Kontraindikation zur chirurgischen Lungenresektion darstellt.

Im Hinblick auf die primär durchgeführten Therapien war die chirurgische Resektion in allen Stadien, mit Ausnahme des Stadiums IV, die häufigste und zugleich aussichtsreichste Therapiemaßnahme. Vor allem in Kombination mit einer adjuvanten Radiochemotherapie erreichte die primäre Resektion in allen Stadien ein besseres medianes

postoperatives Überleben und stellte, außer im Stadium III, das erfolgreichste Therapiekonzept dar.

In der Gruppe der primär nicht-resezierten Patienten konnte ein eindeutiger Überlebensvorteil der primär chemotherapierten und salvage-operierten Patienten beobachtet werden. Beim Vergleich der salvage-operierten und der primär resezierten Patienten hingegen zeigten sich die medianen postoperativen Überlebenszeiten relativ ähnlich, so dass unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahl der salvage-operierten Patienten kein eindeutiger Überlebensvor- oder -nachteil einer primär oder adjuvant durchgeführten Resektion festgestellt werden konnte.

Der zentrale Stellenwert der Chemo- bzw. Radiochemotherapie ist, aufgrund der raschen „leukämieartigen“ Disseminierungstendenz des Tumors, bei der Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms unumstritten. Dennoch besteht die Möglichkeit bei einigen ausgesuchten Patienten mittels primärer Resektion oder Salvage-Operation die lokale Rezidivrate zu vermindern und damit das Langzeitüberleben positiv zu beeinflussen. Diese Ergebnisse zeigen, dass zur Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms ein multimodales, stadienabhängiges Therapiekonzept vorteilhaft ist.

Dennoch ist es unwahrscheinlich, dass, trotz der gewaltigen Fortschritte in der heutigen Medizin, jemals eine Therapie gefunden wird, welche die Todesrate effektiver zu reduzieren vermag, als die Entmutigung oder das Einstellen des Zigarettenrauchens an sich.

Aufgrund der geringen Anzahl von 98 verwertbaren Patientendaten wird die statistische Aussagekraft einiger Ergebnisse dieser Studie geschwächt. Die Ergebnisse dieser Studie bedürfen daher dringend einer Bestätigung durch größere Fallzahlen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. *Aisner J.* Extensive-disease small-cell lung cancer: the thrill of victory; the agony of defeat. *J Clin Oncol* 1996; 14(2): 658-65.
2. *Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB.* Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 1990; 8(9): 1563-74.
3. *Allan SG, Stewart ME, Love S, Cornbleet MA, Smyth JF, Leonard RC.* Prognosis at presentation of small cell carcinoma of the lung. *Eur J Cancer* 1990; 26(6): 703-5.
4. *Angeletti CA, Macchiarini P, Mussi A, Basolo F.* Influence of T and N stages on long-term survival in resectable small cell lung cancer. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15(4): 337-40.
5. *Arriagada R, Le Chevalier T, Pignon JP, Riviere A, Monnet I, Chomy P, Tuchais C, Tarayre M, Ruffie P.* Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1993; 329(25): 1848-52.
6. *Arriagada R, Le Chevalier T, Ruffie P.* Alternating radiotherapy and chemotherapy in 173 consecutive patients with limited small cell lung carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1990; 19: 1135-8.
7. *Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PE, Johnson BE, Ueoka H, Wagner H, Aisner J.* Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341(7): 476-484.
8. *AWMF online.* Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft: Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms 2004.
9. *AWMF online.* Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft: Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms 2004.
10. *Baker RR, Ettinger DS, Ruckdeschel JD, Eggleston JC, McKneally MF, Abeloff MD, Woll J, Adelstein DJ.* The role of surgery in the management of selected patients with small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1987; 5(5): 697-702.
11. *Ball DL.* Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer, in Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, et al (eds.): *Lung cancer, Principles and Practice* (2<sup>nd</sup> Ed.). Philadelphia PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 981-992.
12. *Bleehan NM, Fayers PM, Girling DJ.e.a.* Controlled trial of twelve versus six courses of chemotherapy in the treatment of small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1989; 59: 584-90.
13. *D'Amico TA, Massey M, Herndon JE 2<sup>nd</sup>, Moore MB, Harpole DH Jr.* A biologic risk model for stage I lung cancer: immunohistochemical analysis of 408 patients with use of ten molecular markers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117(4): 736-743.

14. *Davis S, Wright PW, Schulman SF, Scholes D, Thorning D, Hammar S.* Long-term survival in small-cell carcinoma of the lung: a population experience. *J Clin Oncol* 1985; 3(1): 80-91.
15. *Davis S, Crino L, Tonato M, Darwish S, Pelicci GP, Grignani F.* A prospective analysis of chemotherapy following surgical resection of clinical stage I-II small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1993; 16(2): 93-95.
16. *De Perrot M, Licker M, Reymond MA, Robert J, Spiliopoulos A.* Influence of age on operative mortality and long-term survival after lung resection for bronchogenic carcinoma. *Eur Respir J* 1999; 14(2): 419-22.
17. *Dearing M, Steinberg SM, Phelps R, et al.* Women small cell lung cancer (SCLC) patients live longer than males. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; 7: 198.
18. *Denk W, Karrer K.* Combined surgery and chemotherapy in the treatment of malignant tumors. *Cancer* 1961; 14: 1197-204.
19. *Doll R, Hill AB.* A study of the aetiology of carcinoma of the lung. *Br J Med* 1952; 2: 1271-86.
20. *Fisseler-Eckhoff A.* Stromareaktion in bronchialen Präneoplasien und Lungentumoren 1998; Springer, Berlin.
21. *Fox W, Scadding JG.* Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus. Ten-year follow-up. *Lancet* 1973; 2(7820): 63-5.
22. *Friess GG, McCracken JD, Troxell ML, Pazdur R, Coltman CA Jr, Eyre HJ.* Effect of initial resection of small-cell carcinoma of the lung: a review of Southwest Oncology Group Study 7628. *J Clin Oncol* 1985; 3(7): 964-8.
23. *Giaccone G, Dalesio O, McVie GJ, Kirkpatrick A, Postmus PE, Burghouts JT, Bakker W, Koolen MG, Vendrik CP, Roozendaal KJ, et al.* Maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer: long-term results of a randomized trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993; 11(7): 1230-40.
24. *Ginsberg RJ.* Small cell lung cancer: how should we treat it? What is it? *Ann Thorac Surg* 2000; 70(5): 1453-4.
25. *Hansen HH, Dombernowsky P, Hirsch FR.* Staging procedures and prognostic features in small cell anaplastic bronchogenic carcinoma. *Semin Oncol* 1978; 5(3): 280-287.
26. *Hansen H, Pappot H.* Primary malignant tumours of the lung and pleura, in Cavalli F, Hansen H (eds.). *Textbook of Medical Oncology*. Martin Dunitz, London 1997; 139-57.
27. *Hara N, Ohta M, Tanaka K, Ichinose Y, Noge S, Miyazaki K, Ishimatsu T.* Assessment of the role of surgery for stage III bronchogenic carcinoma. *J Surg Oncol* 1984; 25(3): 153-8.
28. *Hara N.* Long-term survivors in resected and nonresected small cell lung cancer. *Oncology* 1991; 48(6): 441-7.

29. *Henderson DE.* Future Directions for the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 1992; 69: 1639-44.
30. *Heyne KH, Lippman SM, Lee JJ, Lee JS, Hong WK.* The incidence of second primary tumors in long-term survivors of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10(10): 1519-24.
31. *Höfler H.* Spektrum neuroendokriner Tumoren der Lunge. *Pathologe* 1997; 18: 322-323.
32. *Hyde LJ, Yee J, Wilson R, et al.* Cell type and the natural history of lung cancer. *JAMA* 1965(193): 52.
33. *Ichinose Y, Hara N, Ohta M, Motohiro, Hata K, Yagawa K.* Brain metastases in patients with limited small cell lung cancer achieving complete remission. Correlation with TNM staging. *Chest* 1989; 96(6): p. 1332-5.
34. *Ihde DC.* Chemotherapy of lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327(20): 1434-41.
35. *Ihde DC, Pass HI, Glatstein EJ.* Small cell lung cancer. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* De Vita VT Jr., Hellmann S, Rosenberg DA (eds). 5th ed. 1997, Lippincott, Philadelphia: 911-949.
36. *Inoue M, Miyoshi S, Yasumitsu T, Mori T, Iuchi K, Maeda H, Matsuda H.* Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University, Osaka, Japan. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(5): 1615-9.
37. *Jacoulet P, Depierre A, Moro D, Riviere A, Milleron B, Quoix E, Ranfaing E, Anthoine D, Lafitte JJ, Lebeau B, Kleisbauer JP, Massin F, Fournel P, Zaegel M, Leclerc JP, Garnier G, Brambilla E, Capron F.* Long-term survivors of small-cell lung cancer (SCLC): a French multicenter study. Groupe d'Oncologie de Langue Francaise. *Ann Oncol* 1997; 8(10): 1009-14.
38. *Kaplan EL, Meier P.* Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
39. *Karrer K.* Adjuvant chemotherapy of postsurgical minimal residual bronchial carcinomas. *Recent Results. Cancer Res* 1979; 68: 246-59.
40. *Karrer K, Denck H, Karnicka-Mlodkowska H, Drings P, Erzen J, Dell'Amore D, Thermann M, Salzer GM, Sun Y, Liao ML, et al.* Surgery for cure followed by combined modality treatment for small cell bronchial carcinoma. ISC Lung Cancer Study Group. *Int J Clin Pharmacol Res* 1988; 8(6): 415-21.
41. *Karrer K, Shields TW, Denck H, Hrabar B, Vogt-Moykopf I, Salzer GM.* The importance of surgical and multimodality treatment for small cell bronchial carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97(2): 168-76.
42. *Karrer K, Ulsperger E.* Surgery for cure followed by chemotherapy in small cell carcinoma of the lung. For the ISC-Lung Cancer Study Group. *Acta Oncol* 1995; 34(7): 899-906.
43. *Karrer K, Pridum N, Denck H.* Chemotherapy as an adjuvant to surgery in lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978; 1: 145-59.

44. *Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, Chen TT, Pazdur R, Grozea PN, Rivkin SE, Coltman CA Jr, Ward JH, Livingston RB.* Multi-modal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic irradiation in complete responders and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders; a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1987; 5: 592-600.
45. *Klasa RJ, Murray N, Coldman AJ.* Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1991; 9(3): 499-508.
46. *Kobayashi S, Okada S, Hasumi T, Sato N, Fujimura S.* The significance of surgery for bulky N2 small-cell lung cancer: a clinical and in vitro analysis of long-term survivors. *Surg Today* 2000; 30(11): 978-86.
47. *Lad T, Piantadosi S, Thomas P, Payne D, Ruckdeschel J, Giaccone G.* A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994; 106(6 Suppl): 320S-323S.
48. *Lassen U, Hansen HH.* Surgery in limited stage small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 1999. 25(2): 67-72.
49. *Lewinski T, Zulawski M, Turski C, Pietraszek A.* Small-cell lung cancer I-IIIa: A cytoreductive chemotherapy followed by resection with continuation of chemotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 391-398.
50. *Livingston RB.* Current chemotherapy of small cell lung cancer. *Chest* 1986; 89(4Suppl): 258S-263S.
51. *Lucchi M, Mussi A, Chella A, Janni A, Ribechini A, Menconi GF, Angeletti CA.* Surgery in the management of small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12(5): 689-93.
52. *Maassen W, Greschuchna D.* Small cell carcinoma of the lung--to operate or not? Surgical experience and results. *Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 34(2): 71-6.
53. *Makomaskilling EM, Kaisermann MJ.* Mortality attributable to tobacco use in Canada and its regions, 1991. *Can J Public Health* 1995; 86: 257-65.
54. *Martini N, Ginsberg RJ.* Lung: surgical resection. In: Pearson FG, Deslauriers J, Ginsberg RJ, Hierbert CA, McKneally MF, Urschel Jr HC (eds) *Thoracic surgery*. 1995, New York Edinburgh London: Churchill Livingstone. p690.
55. *Martini N, Melamed MR.* Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70(4): 606-12.
56. *Matthews MJ, Kanhouwa S, Pickren J, Robinette D.* Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing curative surgical resection for lung cancer. *Cancer Chemother Rep* 3, 1973; 4(2): 63-7.
57. *McDuffie HH, Klaassen DJ, Dosman JA.* Determinants of cell type in patients with cancer of the lungs. *Chest* 1990; 98(5): 1187-93.
58. *Meyer JA.* Indications for surgical treatment in small cell carcinoma of the lung. *Surg Clin North Am* 1987; 67(5): 1103-15.

59. Meyer JA, Comis RL, Ginsberg SJ, Ikins PM, Burke WA, Parker FB Jr. Selective surgical resection in small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77: 243-248.
60. Meyer JA, Comis RL, Ginsberg SJ, Burke WA, Ikins PM, DiFino SM, Gullo JJ, Parker FB Jr. The prospect of disease control by surgery combined with chemotherapy in stage I and stage I small cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1983; 36(1): 37-41.
61. Miller AB, Fox W, Tall R. Five-year follow-up of the Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus. *Lancet* 1969; 2(7619): 501-5.
62. Mountain CF. Clinical biology of small cell carcinoma: relationship to surgical therapy. *Semin Oncol* 1978; 5: 272-279.
63. Mountain CL. Prognostic implications of the international staging system for lung cancer. *Semin Oncol* 1988; 15: 236-46.
64. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111(6): 1710-7.
65. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111(6): 1718-23.
66. Müller KM. Neues zur Pathologie der Lungentumoren. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1999; 83: 168-183.
67. Müller LC, Salzer GM, Huber H, Prior C, Ebner I, Frommhold H, Präuer H.-W. Multimodal therapy of small cell lung cancer in TNM stages I through IIIa. *Ann Thorac Surg* 1992; 54(3): 493-7.
68. Murray N. The importance of drug diversity in the treatment of small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001; 28(2 Suppl 4): 38-42.
69. Ohta M, Hara N, Ichinose Y, Motohiro A, Takeo S, Miyake J. The role of surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol* 1986; 16(3): 289-96.
70. Osterlind K, Andersen PK. Prognostic factors in small cell lung cancer: multivariate model based on 778 patients treated with chemotherapy with or without irradiation. *Cancer Res* 1986; 46(8): 4189-94.
71. Osterlind K, Hansen M, Hansen HH, Dombernowsky P. Influence of surgical resection prior to chemotherapy on the long-term results in small cell lung cancer. A study of 150 operable patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22(5): 589-93.
72. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, Thiriaux J, Libert P, Sergysels R, Bureau G, Dabouis G, Van Cutsem O, Mommen P, Ninane V, Klatersky J. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer* 2000; 89(3): 523-33.
73. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1997. *CA Cancer J Clin* 1997; 47(1): 5-27.

74. *Perez CA, Einhorn L, Oldham RK, Greco FA, Cohen HJ, Silberman H, Krauss S, Hornback N, Comas F, Omura G, et al.* A randomized trial of radiotherapy to the thorax in limited small-cell carcinoma of the lung treated with multi-agent chemotherapy and elective brain irradiation: a preliminary report. *J Clin Oncol* 1984; 2(11): 1200-8.
75. *Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J, Smith PG.* Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 35(1): 1-39.
76. *Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, Brodin O, Joss RA, Kies MS, Lebeau B, et al.* A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327(23): 1618-24.
77. *Postmus PE, Smit EF.* Treatment of relapsed small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001; 28(2Suppl4): 48-52.
78. *Prager RL, Foster JM, Hainsworth JD, Hande KR, Johnson DH, Wolff SN, Greco FA, Bender HW Jr.* The feasibility of adjuvant surgery in limited-stage small cell carcinoma: a prospective evaluation. *Ann Thorac Surg* 1984; 38(6): 622-6.
79. *Prasad US, Naylor AR, Walker WS, Lamb D, Cameron EW, Walbaum PR.* Long term survival after pulmonary resection for small cell carcinoma of the lung. *Thorax* 1989; 44(10): 784-7.
80. *Pujol JL, Douillard JY, Riviere A, Quoix E, Lagrange JL, Berthaud P, Bardonnnet-Comte M, Polin V, Gautier V, Milleron B, Chomy F, Chomy P, Spaeth D, Le Chevalier T.* Dose-intensity of a four-drug chemotherapy regimen with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in extensive-stage small-cell lung cancer: a multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1997; 15(5): 2082-9.
81. *Pujol JL, Daures JP, Riviere A, Quoix E, Westeel V, Quantin X, Breton JL, Lemaire E, Poudenx M, Milleron B, Moro D, Debieuvre D, Le Chevalier T.* Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(4): 300-8.
82. *Rawson NS, Peto J.* An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research. *Br J Cancer* 1990; 61(4): 597-604.
83. *Schabel FM Jr, Griswold DP Jr, Corbett TH, Laster WR Jr.* Increasing the therapeutic response rates to anticancer drugs by applying the basic principles of pharmacology. *Cancer* 1984; 54(6 Suppl): 1160-7.
84. *Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Geyer SM, Hillman SL, Farr GH Jr, Tazelaar HD, Krook JE, Geoffroy FJ, Salim M, Arusell RM, Maillard JA, Schaefer PL, Jett JR.* Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jul 15; 59(4): 943-51.

85. *Sculier JP, Paesmans M, Bureau G, Giner V, Lecomte J, Michel J, Berchier MC, Van Custem O, Kustner U, Kroll F, Sergysels R, Mommen P, Klatersky J.* Randomized trial comparing induction chemotherapy versus induction chemotherapy followed by maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer. European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1996; 14(8): 2337-44.
86. *Sehested M, Hirsch FR, Osterlind K, Olsen JE.* Morphologic variations of small cell lung cancer: A histopathologic study of pretreatment and posttreatment specimens in 104 patients. *Cancer* 1986; 57: 804-7.
87. *Seifter EJ, Ihde DC.* Therapy of small cell lung cancer: a perspective on two decades of clinical research. *Semin Oncol* 1988; 15(3): 278-99.
88. *Selawry OS.* Monochemotherapy of bronchogenic carcinoma with special reference to cell type. *Cancer Chemother Rep* 1973; 4: 177-88.
89. *Selawry OS, Hansen HH.* Lung cancer. In: Holland JF. Frei E III, eds., *Cancer medicine*, Philadelphia; Lea & Febiger, 1973. p1473-518.
90. *Shackney SE, Smith CA, Pollice A, Levitt M, Magovern JA, Wiechmann RJ, Silverman J, Sweeney L, Landreneau RJ.* Genetic evolutionary staging of early non-small cell lung cancer: the P53→ HER-2/NEU→ ras sequence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118(2): 259-67.
91. *Shah R.* Results of surgical treatment of stage I and II lung cancer. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1996; 37(2): 169-72.
92. *Shah SS, Thompson J, Goldstraw P.* Results of operation without adjuvant therapy in the treatment of small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992; 54(3): 498-501.
93. *Shepherd FA, Ginsberg RJ, Evans WK, Feld R, Cooper JD, Ilves R, Todd TR, Pearson FG, Waters PF, Baker MA, et al.* Reduction in local recurrence and improved survival in surgically treated patients with small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86(4): 498-506.
94. *Shepherd FA, Ginsberg RJ, Patterson GA, Evans WK, Feld R.* A prospective study of adjuvant surgical resection after chemotherapy for limited small cell lung cancer. A University of Toronto Lung Oncology Group study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97(2): 177-86.
95. *Shepherd FA, Ginsberg RJ, Feld R, Evans WK, Johansen E.* Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. The University of Toronto Lung Oncology Group experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101(3): 385-93.
96. *Shepherd FA, Ginsberg R, Patterson GA, Feld R, Goss PE, Pearson FG, Todd TJ, Winton T, Rubinger M, Johansen E.* Is there ever a role for salvage operations in limited small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101(2): 196-200.
97. *Shields TW.* The fate of patients after incomplete resection of bronchial carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 569-72.
98. *Shields TW, Higgins GA Jr, Matthews MJ, Keehn RJ.* Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84(4): 481-8.

99. *Shields TW*. Surgery of small cell lung cancer. *Chest* 1986; 89(4Suppl): 264S-267S.
100. *Shore DF, Paneth M*. Survival after resection of small cell carcinoma of the bronchus. *Thorax* 1980; 35(11): 819-22.
101. *Skipper HE, Schabel FM Jr, Mellett LB, Montgomery JA, Wilkoff LJ, Lloyd HH, Brockman RW*. Implications of biochemical, cytokinetic, pharmacologic, and toxicologic relationships in the design of optimal therapeutic schedules. *Cancer Chemother Rep* 1970; 54(6): 431-50.
102. *Smit EF, Groen HJ, Timens W, de Boer WJ, Postmus PE*. Surgical resection for small cell carcinoma of the lung: a retrospective study. *Thorax* 1994; 49(1): 20-2.
103. *Sobin LH, Fleming ID*. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 1997; 80(9): 1803-4.
104. *Sorensen HR, Lund C, Alstrup P*. Survival in small cell lung carcinoma after surgery. *Thorax* 1986; 41(6): 476-82.
105. *Spiegelman D, Maurer LH, Ware JH, Perry MC, Chahinian AP, Comis R, Eaton W, Zimmer B, Green M*. Prognostic factors in small-cell carcinoma of the lung: an analysis of 1,521 patients. *J Clin Oncol* 1989; 7(3): 344-54.
106. *Statistisches Bundesamt*, Todesursachenstatistik. 2003: Zweigstelle Bonn.
107. *Steinert HC, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, von Schulthess GK, Weder W*. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1997; 202(2): 441-6.
108. *Stephens RJ, Bailey AJ, Machin D*. Long-term survival in small cell lung cancer: the case for a standard definition. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Lung Cancer* 1996; 15(3): 297-309.
109. *Steward WP, von Pawel J, Gatzemeier U, Woll P, Thatcher N, Koschel G, Clancy L, Verweij J, de Wit R, Pfeifer W, Fennelly J, von Eiff M, Frisch J*. Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and dose intensification of V-ICE chemotherapy in small-cell lung cancer: a prospective randomized study of 300 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16(2): 642-50.
110. *Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, Sambrook RJ, Qian W, Stephens RJ*. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multi-center Randomized Trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 2000; 18(2): 395-404.
111. *Travis WD, et al*. Histological typing of lung and pleural tumors. 3rd ed. 1999, Berlin Heidelberg New York: Springer.
112. *Tumorzentrum München* Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 5. überarbeitete Auflage, 2000. München Bern Wien New York: W. Zuckerschwerdt Verlag.

113. *Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, Wagner H, Aisner S, Johnson DH.* Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340(4): 265-71.
114. *Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A, Deneffe GJ, Nackaerts KL, Verschakelen JA, Lerut TE, Mortelmans LA, Demedts MG.* Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16(6): 2142-9.
115. *Volk SA, Maansour RF, Gandara DR, Redmond J.* Morbidity in long-term survivors of small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1984; 54: 25-7.
116. *Warde P, Payne D.* Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10(6): 890-5.
117. *Williams CJ, McMillan I, Lea R, Mead G, Thompson J, Sweetenham J, Herbert A, Jeffreys M, Buchanan R, Whitehouse JM.* Surgery after initial chemotherapy for localized small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1987; 5(10): 1579-88.
118. *Wolf M, Holle R, Hans K, Drings P, Havemann K.* Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): the role of sex as a predictor for survival. *Br J Cancer* 1991; 63(6): 986-92.
119. *Zatopek NK, Holoye PY, Ellerbroek NA, Hong WK, Roth JA, Ryan MB, Komaki R, Pang AC, Glisson BS.* Resectability of small-cell lung cancer following induction chemotherapy in patients with limited disease (stage II-IIIb). *Am J Clin Oncol* 1991; 14: 427-32.
120. *Zöchbauer-Müller S, Pirker R, Huber H.* Treatment of small cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 1999; 10(Suppl6): 83-91.

## **7 Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Karl-Walter Jauch, dem Direktor der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München, an dessen Klinik ich die Möglichkeit erhielt, diese Promotionsarbeit zu erstellen.

Weiterhin möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Rudolf Hatz bedanken, der das Thema stellte und mir mit seinen Anregungen und Ratschlägen zur Seite stand.

Einen besonderen Dank möchte auch ich meinem Betreuer Dr. med. Rolf Weidenhagen aussprechen, der mich neben alltäglichen Themen zu dieser Arbeit besonders bei der statistischen Analyse und Auswertung der Daten tatkräftig unterstützt hat.

Nicht zuletzt danke ich meinem Vater Johann-Georg Friedrich für seine Motivation, Zuversicht, Interesse und großartige Unterstützung während all meinen Bestrebungen.

## 8 Lebenslauf

Name Sarah Friedrich  
Geburtsdatum,-ort 27.08.1975, Teheran/ Iran  
Nationalität Deutsch  
Familienstand Ledig

### Schulausbildung

1982-1987 Hawker Primary School, Canberra, Australien  
1987-1989 Belconnen High School, Canberra, Australien  
1989-1992 Mathematisch-Naturwissenschaftliches Gymnasium Oberhaching, Oberhaching bei München  
1992-1994 Humanistisches und Neusprachliches Gymnasium der Benediktiner Schäftlarn, Schäftlarn bei München  
07/1994 Hochschulreife

### Studium

05/1995 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig- Maximilians-Universität München  
16.09.1997 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)  
27.08.1998 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
13.09.2000 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
16.04.2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
23.04.2004 Approbation

### Praktika

09-12/1994 Krankenpflegepraktikum im Städtischen Krankenhaus München-Harlaching, Abteilung Gastroenterologie  
01-02/1995 Krankenpflegepraktikum in der Privaten Chirurgischen Klinik, Dr. Rinecker, München-Thalkirchen, Abteilung Chirurgie

### Famulaturen

03-04/1998 Klinikum München-Großhadern, Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Prof. Dr. med. W. Hiddemann  
10-11/1998 Hôpital Antoine Bécère, Paris, France, Médecine Interne, Prof. Dr. med. P. Galanaud  
09-10/1999 Allgemeinarztpraxis, Baden-Baden, Dr. med. G. Scheumann  
04-05/2000 University of California San Francisco, Department of Dermatology, Laser and Surgery, Dr. Roy C. Grekin, MD

## **Praktisches Jahr**

- 02-05/2001 Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa, Department of Plastic Surgery, Prof. Dr. med. Don L. Hudson
- 06-09/2001 Dermatologische Klinik und Poliklinik der LMU München, Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Plewig
- 10/2001-02/2002 Spital Oberengadin, Samedan/ St. Moritz, Schweiz, Medizinische Abteilung, Dr. med. D. Marugg

## **Klinische Erfahrung**

- 09/2002-02/2004 Dermatologische Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg, Prof. Dr. med. M. Landthaler
- 04/2004-04/2005 Gemeinschaftspraxis für Dermatologie, Allergologie, Laser und Phlebologie, München, Dr. med. H. Schatz und Dr. med. G. Barth.
- Seit 04/2005 Fachklinik Hornheide, Klinik für Tumoren und Wiederherstellung an Gesicht und Haut an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Dermatologische Abteilung, Priv.-Doz. Dr. med. H.-J. Schulze

## **Veröffentlichungen**

„Cutaneous ulcerations on hands and heels secondary to long-term treatment with hydroxyurea.“ Friedrich S, Raff K, Landthaler M, Karrer S. Eur J Dermatol. 2004 Sep-Oct; 14(5):343-6

„Treatment of keloids with a combination of carbon dioxide laser ablation, cryotherapy and intralesional corticosteroids.“ Friedrich S, Wlotzke U, Hohenleutner U, Landthaler M, Karrer S. JEADV (in Druck)

„Blue Rubber Bleb Naevus syndrome- therapy options.“ Raff K, Friedrich S, Landthaler M, Hohenleutner U. Lasers in Medical Science (in Druck)

„Successful treatment of psoriatic onycho-pachydermo periostitis (POPP) with adalimumab.“ Bongartz T, Harle P, Friedrich S, Karrer S, Vogt T, Seitz A, Müller-Ladner U. Arthritis Rheum. 2005 Jan;52(1):280-2

## **Weiterbildung**

Psychosomatische Grundversorgung, inkl. 15 Doppelstunden Balintgruppe, Prof. Dr. Thomas Loew, Klinikum der Universität Regensburg

Grundausbildung Ärztliche Akupunktur, Diplom A, Deutsche Ärztesgesellschaft für Akupunktur e.V. (DÄGfA), München

## **Sprachen**

- Englisch Fließend in Wort und Schrift
- Französisch Gute Sprachkenntnisse
- Spanisch Grundkenntnisse