

### 3.3 Lungenkarzinom

#### Risikofaktor Rauchen

Bei keiner Krebserkrankung ist eine Krankheitsursache so vielschichtig wissenschaftlich untersucht worden wie das Rauchen beim Lungenkrebs. Fast 90% aller Lungenkrebs-Sterbefälle sind bei den Männern auf das Rauchen zurückzuführen, etwa 80% bei den Frauen. Tab. 45 zeigt die Dosiswirkungsbeziehung aus großen bekannten Studien. Historisch ist anzumerken, daß der Zusammenhang zwischen Rauchen und Lungenkrebs nicht erst Anfang der 50er Jahre von R Doll, AB Hill, EC Wynder und EA Graham aufgedeckt wurde. Die erste klare Aussage, praktisch zugleich die erste Fall-Kontroll-Studie wurde von EA Müller "Tabakmißbrauch und Lungenkarzinom" in der Zeitschrift für Krebsforschung 1939; 49:57-85 publiziert. In JAMA 1939; 113:1372 gab es ein Abstract mit der Überschrift "Abuse of the Tobacco and Carcinoma of Lung". Diese Korrektur der Historie ist Robert N. Proctor "The Nazi War on Cancer" (1999) zu verdanken, der für die Anerkennung von Wissen und Leistung in der Krebsbekämpfung eintritt, auch wenn das Wissen in totalitären Systemen mit menschenvernichtender Ideologie erarbeitet wurde.

Zigaretten pro Tag	ACS <sup>1</sup> RR	US-Veterans <sup>2</sup> RR	British Physicians <sup>3</sup> RR
Nichtraucher	1.0	1.0	1.0
Raucher aktuell	9.2	11.6	14.9
1-9	4.6	3.7	7.5
10-19	8.6	9.9	14.9
20-39	14.7	16.9	25.4
≥40	18.8	22.9	

Tab. 45: Relatives Risiko für Männer an einem Bronchialkarzinom in Abhängigkeit von der Anzahl der gerauchten Zigaretten zu sterben

<sup>1</sup> ACS: American Cancer Society, 6 Jahre Follow-up von 0,5 Mio. Männern (Hammond EC: Natl Cancer Inst Monogr 1966; 19:127)

<sup>2</sup> 26 Jahre Follow-up von 290.000 US-Veteranen (McLaughlin J et al: Int J Cancer 1995; 60:190)

<sup>3</sup> 40 Jahre Follow-up von 34.000 Ärzten in England (Doll R et al: BMJ 1994; 309:901)

Quelle: Schottenfeld D, Fraumeni JF: Cancer Epidemiology and Prevention. 2. Aufl. Oxford University Press, New York 1996

Es besteht auch ein Zusammenhang zwischen Rauchen und Histologie, am deutlichsten zum Plattenepithelkarzinom. Halb so groß ist das Risiko beim kleinzelligen Karzinom und wiederum halbiert zum Adenokarzinom. Tab. 46 zeigt die Verteilung der Histologien nach Geschlecht und Raucherstatus soweit dieser zuverlässig mit Raucher und Nichtraucher für eine Untergruppe aller Patienten im TRM verfügbar wurde. Eindeutig gesichert ist auch die Risikoerhöhung durch Passivrauchen (RR = 1,1 – 1,4) für nicht rauchende Lebensgefährten, die bei starken Rauchern sogar auf das doppelte Risiko im Vergleich zu Nichtrauchern ansteigen kann.

Vielfach bemerkenswert ist der Rückgang der Inzidenz des Lungenkarzinoms in den USA. Anfang der 80er Jahre wurde eine Reduktion der Lungenkrebsmortalität bis zum Jahr 2000 durch primäre Prävention um 8 bis 15% angestrebt (JAMA 1988; 259:1690). Durch z.T. aggressive Kampagnen wurde dieses Public Health Ziel politisch unterstützt. Erreicht

wurde ein bemerkenswerter Rückgang von 21% Lungenkrebssterblichkeit seit 1984, dem Maximum der lungenkrebsbedingten Mortalität im zeitlichen Verlauf. Dieser Rückgang wurde nur bei den Männern beobachtet. Bei den Frauen ist die Inzidenz seit den 70er Jahren kontinuierlich angestiegen bis 1998 und erreicht in 1998 60% der Neuerkrankungsraten der Männer. Mit den Mortalitätszahlen von 1999 und 2000 wird in den USA auch bei den Frauen eine Trendwende erkennbar.

Histologie	Männer			Frauen		
	Gesamt n=9649 % ↓	Nichtraucher n=166 % ↓	Raucher n=3694 % ↓	Gesamt n=3086 % ↓	Nichtraucher n=346 % ↓	Raucher n=669 % ↓
Kleinzellig	19.5	12.0	18.5	20.3	4.9	24.7
Plattenep.	39.6	18.7	45.0	16.1	7.8	22.4
Adeno	23.6	52.4	22.0	43.8	68.2	34.4
Großzellig	6.5	5.4	5.6	6.1	3.5	7.2
sonst.	10.8	11.4	8.8	13.7	15.6	11.4

Tab. 46: Verteilung der Histologie nach Geschlecht und Raucherstatus (letzteres nicht systematisch erhoben)

Aus Public Health Sicht ist dieses entschlossene gesundheitspolitische Handeln in den USA zur Gesundheitspolitik in Deutschland zu kontrastieren. Mit formaljuristischen Argumentationen um das Recht auf freie Meinungsäußerung wurde schon einmal und soll wieder das Werbeverbot für Zigaretten in der EU durch Deutschland zu Fall gebracht werden. Das Recht auf körperliche Unversehrtheit, das insbesondere die für Werbung anfälligen Jugendlichen schützen sollte, erscheint dabei sekundär.

Die logische Begründung für alle Antiraucherkampagnen liefert das Wissen, daß das Risiko von Exrauchern schon nach 5 Jahren auf das Risiko schwacher Raucher sinkt. In Deutschland scheint jedoch das Wissen um die 14 Mrd. Euro Tabaksteuer, neuerdings die Hoffnung auf weitere 4 Mrd. Euro durch die anstehende Steuererhöhung bei gleich bleibendem Rauchverhalten, die ca. 20.000 Arbeitsplätze in der Tabakindustrie und die 7 Jahre kürzere Lebenserwartung das Denken der politischen Entscheidungsträger zu dominieren. Die Steuererhöhung als Präventionsmaßnahme zu verkaufen ist aufgrund des bisherigen Agierens mehr als eine Chuzpe.

Der Vollständigkeit halber seien Arsen, Asbest, Chrom, Nickel und die polyzyklischen und aromatischen Kohlenwasserstoffe als weitere Expositionsrisiken genannt. Bei der Dominanz des Risikofaktors Rauchen spielt die Luftverschmutzung als Risikofaktor für den Lungenkrebs eine untergeordnete Rolle. Nicht unerwähnt bleiben darf die zunehmende Strahlenbelastung durch die moderne Medizin, deren bevölkerungsbezogene Größenordnung der natürlichen Strahlenbelastung von 2 mSv in Bezug auf Lungenkrebs aber auch generell als Risikofaktor für Krebserkrankungen weit mehr als bisher ernst zu nehmen ist. Dies gilt insbesondere für Deutschland, das hinter Japan den 2. Platz mit 1.254 Röntgenaufnahmen je 1.000 Einwohner belegt. Die damit verursachten Krebserkrankungen werden auf 2.049 geschätzt (Lancet 2004; 363:345). Eine Radon-Exposition durch erhöhte Bodenradioaktivität ist ebenfalls als Risikofaktor zu nennen.

Nicht unerwähnt bleiben darf, daß Rauchen und kardiovaskuläre Erkrankungen zwar wesentlich schwächer assoziiert sind. Aufgrund der Häufigkeit der Herz-Kreislauf-Erkrankungen

kungen resultiert aber aus dem kleineren Risiko ( $RR \approx 2$ ) eine große Belastung für die Gesellschaft. Etwa 25% aller Herz-Kreislauf-Sterbefälle und 30% aller Krebserkrankungen sind auf Rauchen zurückzuführen (N Engl J Med 1994; 330:907), wobei die Gesamtzahl der Herz-Kreislauf-bedingten Sterbefälle 50% höher ist als die der Lungenkrebssterbefälle oder 20% höher als alle durch Rauchen bedingten Krebssterbefälle.

### Epidemiologische Kenngrößen

Das Überleben nach Lungenkrebs hat sich in den letzten 20 Jahren nur geringfügig verbessert (s. Kap. 2.7). Die Langzeitüberlebensrate liegt bei nur 10%, das mediane Überleben bei etwa 1 Jahr (Abb. 62). Deshalb beschreiben die aktuellen epidemiologische Kenngrößen zum Lungenkrebs hinreichend gut die Belastung der Bevölkerung (Tab. 24). In Tab. 47 sind die Mortalitätsraten für die 3 epidemiologischen Einzugsgebiete nach Geschlecht zusammengestellt. Diese Kenngrößen sind aus den dem TRM übermittelten Todesbescheinigungen erarbeitet worden. Bei Männern ergibt die Anzahl der Sterbefälle von etwa 350 pro Jahr in München ein 95%-Konfidenzintervall von 314-389 (55,2–68,3/100.000), das die jährliche Variabilität unter stationären Verhältnissen beschreibt. Außerhalb dieser Grenzen ist von auffälligen Unterschieden zu sprechen. Tab. 47 zeigt, daß die Mortalitätsraten für die 3 Regionen des Einzugsgebiets bemerkenswert variieren. Auffällig niedrig sind die Raten der Region München jedoch im Vergleich zur Lungenkrebs-Mortalität von 70,9 je 100.000 für ganz Deutschland (Tab. 24: Männer). Im letzten Krebsatlas der Bundesrepublik zeigten die Mortalitätsdaten zum Lungenkrebs bei Männern Ende der 80er Jahren Unterschiede zwischen München und z.B. Gelsenkirchen um den Faktor 2 (München 36,7, Gelsenkirchen 73,3 je 100.000 WS). Wegen des dominierenden Risikofaktors Rauchen sind regionale Variationen letztendlich ein Spiegelbild des Rauchverhaltens jeder Region.

Region	Mortalität	
	Männer je 100.000	Frauen je 100.000
Stadt München	61.5	27.9
7 Landkreise um München	44.9	17.3
10 Landkreise in Südostbayern	55.9	21.8

Tab. 47: Mortalität beim Bronchialkarzinom nach Geschlecht für drei Regionen des TRM-Einzugsgebiets

Die Inzidenzraten für die Region München ergaben 1998 bis 2000 für die Männer 60,4/100.000 (WS 36,9) für Frauen 26,9/100.000 (WS 13,6, Tab. 4a-b).

Die Zeitreihe zur altersstandardisierten Lungenkrebs-Mortalität in Deutschland (Abb. 23) seit 1980 läßt auch in unserem Land bei den Männern einen Rückgang seit 1988 erkennen, während der kontinuierliche Anstieg bei den Frauen ungebrochen erscheint. Der Vergleich der altersspezifischen Mortalität der Jahre 1980, 1990 und 1999 spiegelt diese geschlechtsspezifisch unterschiedliche Entwicklung gut wider (Abb. 48). Die altersspezifischen Inzidenzraten aus der Region München als Erkrankungsrisiken und die im Versorgungsalltag wahrzunehmende Altersverteilung zeigt die Abb. 49.

## Primärbefunde und Primärtherapie

Der Beschreibung des Lungenkarzinoms sind aufgrund der Datenqualität Grenzen gesetzt. Das TRM erhält von fast allen Pathologien die malignen Befunde. Trotzdem war bei ca. 17% der Todesbescheinigungen mit einem Hinweis auf Lungenkrebs kein pathologischer Befund verfügbar (Tab. 7). Im Alter von 50 bis 70 Jahren sind nur etwa 50% pathologische Befunde verfügbar, nach dem 70. Lebensjahr sinkt der Anteil auf unter 40%. Bei Darm- oder Brusttumoren liegt der Vergleichswert bei über 100%. Zur Histologie vergleichbare Probleme stellen sich bei der Beschreibung der Tumorlokalisationen, Therapiehinweise und der Stadienverteilungen. Aufbereitet wird deshalb ein Krankheitsbild, bei dem die fortgeschrittenen Erkrankungen unterrepräsentiert sind. Populationsbezogen führt dies bei nicht-kleinzelligen Karzinomen zu den etwas günstigeren Überlebensraten im Vergleich zu den SEER-Daten der USA (Abb. 62).

Die mit der Zeitreihe zur Mortalität für Deutschland belegte kontinuierliche Zunahme der Lungenkrebserkrankungen bei den Frauen schlägt sich auch in den Daten des TRM seit 1978 nieder (Tab. 50). Anfang der 80er Jahre waren 19,5% der Lungenkrebspatienten Frauen, heute sind es 28,2%. Beachtenswert ist auch die Veränderung der Häufigkeit bei den Säulen der multimodalen Therapie des Bronchialkarzinoms, der Operation, der Bestrahlung und der Chemotherapie mit der starken Zunahme der letzteren. Da kein Survival-Effekt zu belegen ist, steht offensichtlich die palliative Wirkung der Chemotherapie im Vordergrund.

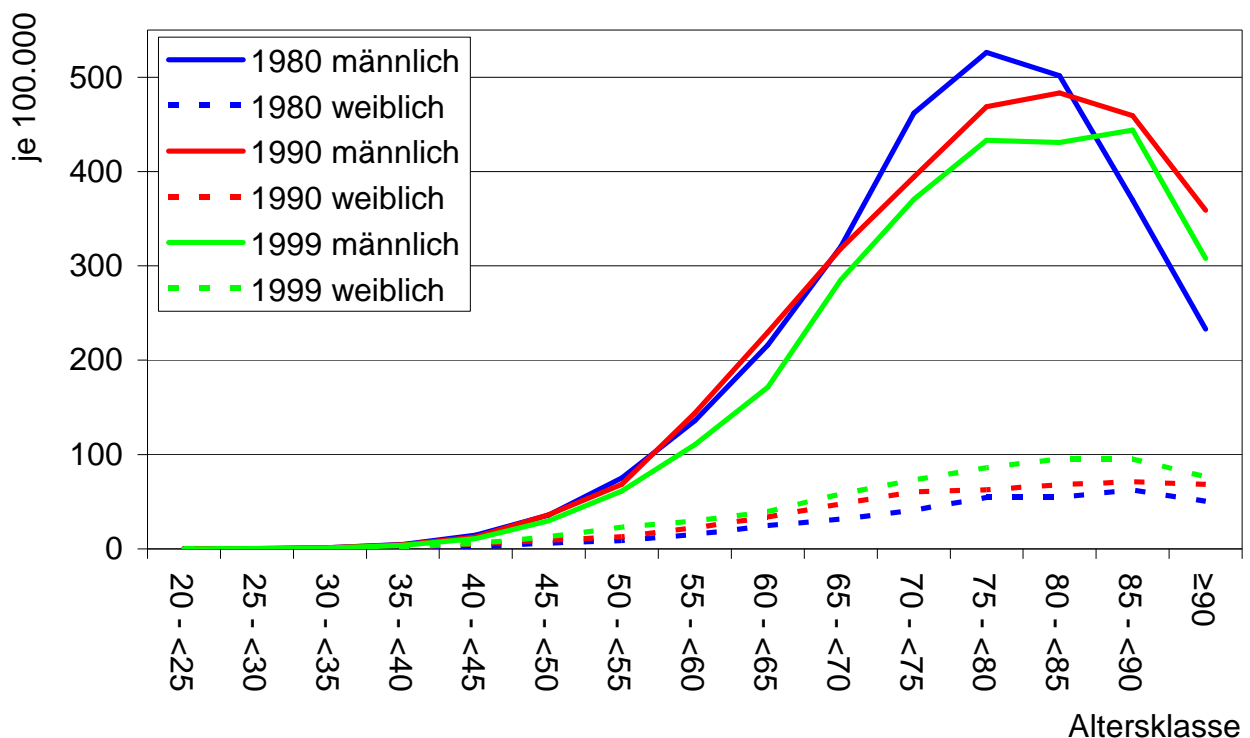


Abb. 48: Altersspezifische Mortalität zum Bronchialkarzinom bei Männern und Frauen in Deutschland 1980, 1990 und 1999

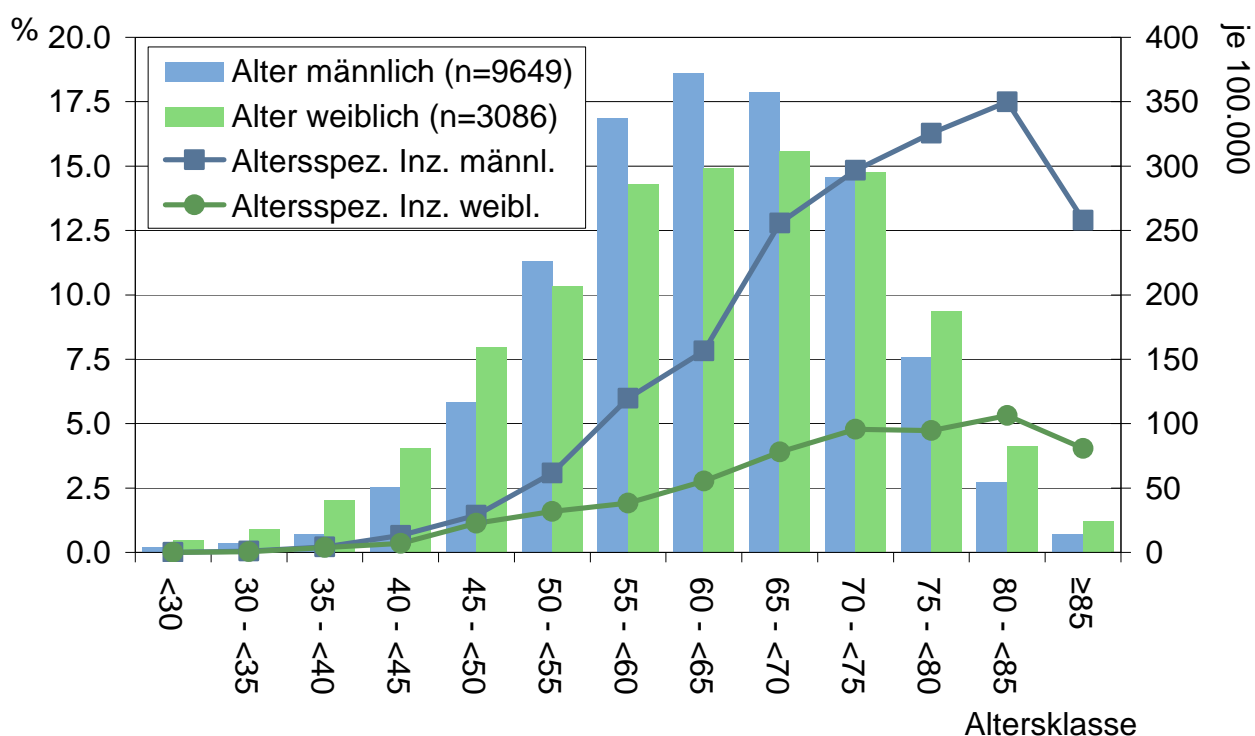


Abb. 49: Altersspezifische Inzidenz und Altersverteilung bei Diagnosestellung zum Bronchialkarzinom aus dem TRM

Jahrgang	n=12735 % ↓	Alter Median Jahre	Geschlecht männlich %	Therapie		
				Op. %	Rad. %	Chemo. %
1978-86	20.7	61.8	80.5	39.6	37.0	18.8
1987-91	19.1	62.7	79.1	53.7	41.2	20.5
1992-95	19.3	63.4	75.9	45.1	35.0	29.7
ab 1996	40.9	64.4	71.8	39.4	25.1	37.9

Tab. 50: Altersmedian, Anteil Männer und Therapieverfahren in 4 Zeitperioden beim Bronchialkarzinom

Jahrgang	Anteil %	Alter Median Jahre	Histologie				
			Kleinzellig %	Plattenep. %	Adeno %	Großzellig %	sonst. %
<b>Männer</b>		<b>n=9649</b>					
1978-86	80.5	61.9	22.0	49.3	20.5	8.2	6.5
1987-91	79.1	62.6	20.4	47.1	24.3	8.2	6.0
1992-95	75.9	63.6	21.2	42.2	28.6	8.1	10.4
ab 1996	71.8	64.4	23.1	40.9	30.3	5.7	15.9
<b>Frauen</b>		<b>n=3086</b>					
1978-86	19.5	61.4	18.5	22.7	50.7	8.1	8.4
1987-91	20.9	63.0	22.8	17.2	50.9	9.1	9.6
1992-95	24.1	62.7	22.7	17.4	53.7	6.3	13.5
ab 1996	28.2	64.5	26.0	18.2	49.5	6.2	17.0

Tab. 51: Prozentualer Anteil, Altersmedian und Histologie beim Bronchialkarzinom in 4 Zeitperioden stratifiziert nach Geschlecht

Der Anteil "sonst." ist nicht in der Verteilung der Histologien enthalten.

Histologische Subtypen	n=12735 % ↓	Alter Median Jahre	Geschl. männl. %	Lokali- sation zentral %	Therapie							
					Op. %	Rad. %	Chemo. %	Op.+ Rad. %	Op.+ Chemo. %	Rad.+ Chemo. %	andere Komb. %	keine spez. %
Kleinzellig	19.7	62.0	75.1	74.0	4.7	3.9	45.2	0.9	5.1	17.7	2.7	19.9
Plattenepithel	33.9	64.7	88.5	63.8	34.0	20.4	7.7	16.0	1.0	2.6	0.7	17.5
Adeno	28.5	62.7	62.7	36.1	35.4	9.3	17.5	13.7	2.6	2.5	1.4	17.6
Adenosquamös	0.6	66.5	69.6	32.6	55.7	2.5	3.8	29.1	0.0	0.0	0.0	8.9
Großzellig	6.4	61.9	76.9	47.4	31.0	22.8	8.3	17.7	1.8	3.1	1.7	13.5
sonst.	9.9	62.8	70.4	52.5	27.7	16.8	20.1	5.6	2.1	7.1	0.8	19.9
m.A.	1.0	63.1	80.2	42.9	38.9	8.7	12.7	18.3	1.6	6.3	0.8	12.7

Tab. 52: Altersmedian, Anteil männlich, Lokalisation und Therapieverfahren nach histologischen Subtypen beim Bronchialkarzinom

Jahrgang	UICC					Therapie							
	I %	II %	III %	IV %	k.A. %	Op. %	Chemo. %	Op.+ Chemo. %	Rad.+ Chemo. %	andere Komb. %	keine spez. %	kurative Intention %	
1978-86	10.4	8.8	28.3	52.5	28.4	5.5	30.9	3.4	25.4	12.4	22.3	29.5	
1987-91	9.1	9.7	31.0	50.1	28.3	6.8	42.1	5.5	22.4	10.6	12.7	39.5	
1992-95	8.1	4.4	27.3	60.2	26.7	4.3	54.8	5.3	16.2	5.3	14.1	19.8	
ab 1996	5.2	4.1	29.0	61.8	31.6	3.4	49.5	5.6	12.4	4.6	24.5	17.1	

Tab. 53: UICC-Stadienverteilung und Therapieverfahren in 4 Zeitperioden beim kleinzelligen Bronchialkarzinom

Jahrgang	UICC					Therapie							
	I %	II %	III %	IV %	k.A. %	Op. %	Rad. %	Op.+ Rad. %	Chemo. %	andere Komb. %	keine spez. %	kurative Intention %	
1978-86	26.8	20.3	27.8	25.0	23.8	31.5	21.9	13.3	5.8	2.2	25.3	82.8	
1987-91	27.7	15.3	34.7	22.3	20.2	39.5	19.9	21.5	5.1	2.6	11.4	88.0	
1992-95	26.6	11.6	33.5	28.3	17.6	34.9	19.0	15.7	12.9	5.3	12.2	79.3	
ab 1996	21.0	9.9	29.4	39.6	23.6	31.5	9.6	10.3	20.0	9.9	18.7	65.2	

Tab. 54: UICC-Stadienverteilung und Therapieverfahren in 4 Zeitperioden beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

UICC	Lokalisation						
	Oberlappen %	Mittellappen %	Untere Lappen %	mehrere %	sonst. %	zentral %	k.A. %
I	57.1	3.0	33.1	5.3	1.5	33.8	1.5
II	50.0	4.9	32.4	5.9	6.9	53.0	7.3
III	47.5	4.2	16.0	16.3	16.0	80.8	11.1
IV	45.7	4.2	16.3	17.7	16.1	78.5	20.4

Tab. 55: Lokalisation des kleinzelligen Bronchialkarzinoms nach UICC-Stadien

UICC	Lokalisation						
	Oberlappen %	Mittellappen %	Untere Lappen %	mehrere %	sonst. %	zentral %	k.A. %
I	55.1	6.7	32.3	3.2	2.6	25.7	1.1
II	51.6	4.5	28.4	9.9	5.6	50.2	2.9
III	51.3	3.7	19.9	14.6	10.4	65.1	6.7
IV	49.3	4.9	24.0	12.4	9.4	54.7	16.8

Tab. 56: Lokalisation des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms nach UICC-Stadien

UICC	Therapie					
	Op. %	Chemo. %	Op.+ Chemo. %	Rad.+ Chemo. %	andere Komb. %	keine spez. %
I	23.7	22.2	22.2	12.6	11.1	8.1
II	19.1	24.5	18.2	15.5	13.6	9.1
III	4.5	52.7	6.8	21.7	6.4	7.8
IV	1.8	57.7	1.7	14.3	6.4	18.2

UICC	Operationsverfahren						
	Segment- resektion %	Lob- ektomie %	Bilob- ektomie %	Pneum- ektomie %	sonst. %	palliativ %	Op. k.A. %
I	2.0	51.0	7.8	3.9	3.9	31.4	24.4
II	1.3	35.9	5.1	11.5	5.1	41.0	29.1
III	0.0	5.4	1.2	6.3	1.8	85.3	35.0
IV	0.3	1.7	0.0	0.7	2.7	94.6	70.9

Tab. 57: Therapieverfahren und operatives Vorgehen nach UICC-Stadien beim kleinzelligen Bronchialkarzinom

UICC	Therapie					
	Op. %	Rad. %	Op. +Rad. %	Chemo. %	andere Komb. %	keine spez. %
I	84.6	5.4	2.6	0.7	0.7	6.0
II	52.0	7.9	28.2	2.1	0.9	9.0
III	19.2	19.0	29.8	13.7	7.8	10.5
IV	9.3	18.9	7.2	31.8	11.4	21.3

UICC	Operationsverfahren						
	Segment- resektion %	Lob- ektomie %	Bilob- ektomie %	Pneum- ektomie %	sonst. %	palliativ %	Op. k.A. %
I	3.3	72.5	5.7	7.1	10.0	1.3	13.3
II	1.3	51.2	9.4	25.8	8.0	4.3	20.5
III	0.4	28.4	5.2	27.3	7.5	31.1	36.7
IV	0.4	8.6	1.8	5.2	10.7	73.4	61.0

Tab. 58: Therapieverfahren und operatives Vorgehen nach UICC-Stadien beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

Diese Entwicklung über die Zeit hat auch bei der Verteilung der histologischen Subtypen zu beachtlichen Verschiebungen geführt (Tab. 51). Seit 1996 werden bei den Männern 23,1% kleinzellige Karzinome, 40,9% Plattenepithelkarzinome und 30,3% Adenokarzinome beobachtet, bei den Frauen liegen die entsprechenden Werte bei 26,0/18,2/49,5%. Bemerkenswert ist der Zeittrend mit einem 10%igen Rückgang des prozentualen Anteils der Plattenepithelkarzinome bei den Männern zugunsten einer Zunahme des Adenokarzinoms. Bei den Frauen zeigt sich eine leichte Verschiebung von Plattenepithelkarzinomen hin zum kleinzelligen Karzinom. Der mit zunehmender Vollzähligkeit steigende Anteil fehlender Werte zur Histologie liegt z.Zt. bei 16% und ist herausgerechnet. Der Anstieg des medianen Alters dürfte im wesentlichen eine Folge der zunehmenden Vollzähligkeit der Erhebung sein.

Eine weitere Sicht auf die histologischen Subtypen bietet Tab 52. Mit den unterschiedlichen Häufigkeiten variiert der Anteil der Männer zwischen 62,7% bei Adenokarzinomen und 88,5% beim Plattenepithelkarzinom. Beachtenswert ist auch die Verteilung zwischen zentralen und peripheren Lokalisationen. Die über den Zeitraum von 20 Jahren gemittelten Angaben zur Behandlung spiegeln die Abhängigkeit der Wirksamkeit bei den histologischen Subtypen wider. Die Entwicklung der Trends der Therapiekombinationen bei den kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Karzinomen beschreiben die Tab. 53 und 54. Beide Tabellen zeigen auch deutlich eine Veränderung der Verteilung der UICC-Stadien. Die Klassifikation erfolgte mit den besten verfügbaren klinischen (prätherapeutischen) und pathologischen TNM-Befunden. Anzumerken ist, daß ein solcher Vergleich beim Lungenkarzinom möglich ist, weil über den dargestellten Zeitraum die TNM-Klassifikation keine entscheidende Änderung erfahren hat. Der systematische Rückgang der prognostisch günstigen Stadien I und II und der starke Anstieg von Stadium IV ist auch in Bezug auf die weitgehende Konstanz des Überlebens zu bedenken (Abb. 62, 67, 68). Insbesondere die verbesserten bildgebenden Methoden dürften diese "Stadienbereinigung" bewirkt und bei nicht-kleinzelligen Karzinomen zu Effekten geführt haben.

Bemerkenswert ist auch die Verteilung der Lokalisation für kleinzellige und nicht-kleinzellige Karzinome. In Tab. 55 und 56 sind eine dichotome Klassifikation nach zentral und peripher und eine nach Etagen gegenübergestellt. Sowohl die fortgeschritteneren Befunde beim kleinzelligen Karzinom mit multiplen Lokalisationen als auch die Unterschiede zu nicht-kleinzelligen Karzinomen werden deutlich. Die starke Abhängigkeit der Stadienverteilung von zentraler und peripherer Lage des Lungenkarzinoms springt des weiteren ins Auge. Entsprechende Prognosen zeigen Abb. 65 und 66. Die Stadienabhängigkeit der verschiedenen Therapiemodalitäten und der Operationsverfahren sind für kleinzellige und nicht-kleinzellige Karzinome in den Tab. 57 und 58 beschrieben. Der Hinweis auf den palliativen Ansatz ist aus der Kombination der angegebenen therapeutischen Maßnahmen abgeleitet.

## **Krankheitsverlauf**

Die von der Histologie abhängige Prognose spiegelt sich auch in der verbleibenden Überlebenszeit ab Progression wider (Abb. 59) Das mediane Überleben ab Lokalrezidiv, Lymphknotenrezidiv oder erster Metastasierung ist bei einer kleinzelligen Histologie (SCLC) jeweils kürzer als das bei nicht-kleinzelligen Karzinomen (NSCLC). Das gleiche gilt für die Zeitdauer bis zur Progression nach einem primären M0-Befund. (Abb. 60). Bekannt sind auch die histologieabhängig unterschiedlichen Metastasenlokalisationen. In Tab. 61 ist zusätzlich zu den Histologien noch zwischen den Metastasenlokalisationen bei



einem primären M1-Befund und nach einem primären M0-Befund (sekundäre Progression) unterschieden. Auf den signifikanten Unterschied in Bezug auf ZNS- und Lebermetastasen bei kleinzelligen Karzinomen ist hinzuweisen. Zur Interpretation sollte davon ausgegangen werden, daß die M1-Muster Spiegelbild eines systematischen Stagings sind, während im Krankheitsverlauf eher ein symptomorientiertes Metastasierungsmuster diagnostiziert wird.

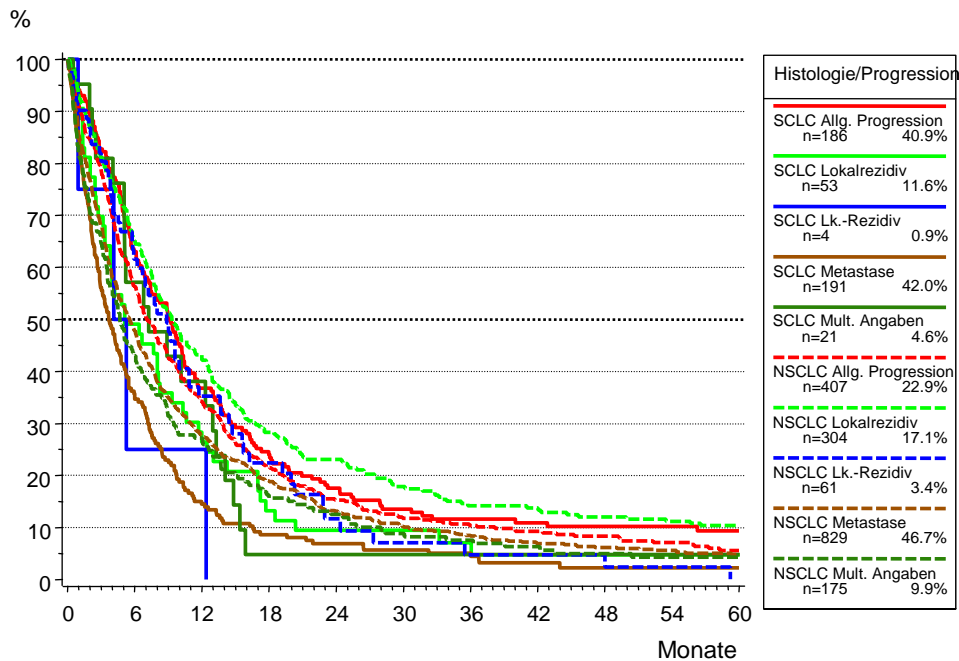


Abb. 59: Zeit von Progression bis Tod für Bronchialkarzinom-Patienten mit einem Progressionsereignis nach M0-Befund

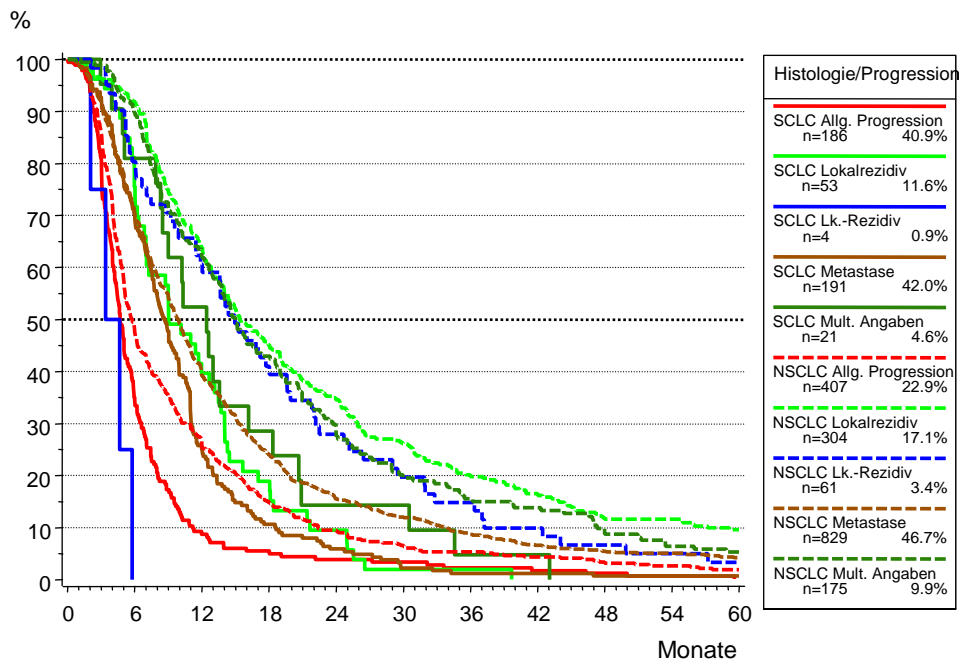


Abb. 60: Zeit bis Progression für Bronchialkarzinom-Patienten mit einem Progressionsereignis nach M0-Befund

	SCLC		NSCLC	
	primär %	sekundär %	primär %	sekundär %
Progression		32.9		31.6
Lokal		7.2		7.3
Reg. Lymphknoten	85.5	0.2	62.3	1.1
Fernmetastasen	53.6	12.8	29.3	14.3
Lunge/Pleura	3.2	4.7	17.4	15.8
Leber	21.8	6.3	6.3	5.6
Skelett	11.3	8.3	20.6	18.2
ZNS	15.6	43.0	15.3	22.9
Haut	0.2	0.7	1.3	1.3
Nebenniere	6.3	1.1	4.6	1.9
Lymphknoten	6.0	3.4	5.3	3.4
sonst.	2.5	16.4	1.8	14.4
mult. Angaben	33.1	16.1	27.5	16.6

Tab. 61: Primäre Ausbreitung des Bronchialkarzinoms und sekundäre Progressionsereignisse nach M0-Befunden

Primär sind beim SCLC 85,5% pN+ und 53,6% M1-Befunde. Unter der Angabe "Progression" sind Lokal- und Lymphknotenrezidiv sowie Fernmetastasierung enthalten. Mehrfachangaben möglich.

## Überleben

Auch wenn regelmäßig von kleinen Fortschritten in der Onkologie berichtet wird, muß eingeräumt werden, daß bevölkerungsbezogene Daten dafür bisher keinen Nachweis liefern können (s. Kap. 2.7). Abb. 62 zeigt das relative 10-Jahres-Survival für kleinzellige und nicht-kleinzellige Karzinome für 2 Zeitperioden. Zum Vergleich sind in dieser Abbildung auch die SEER-Daten der USA eingetragen. Aus beiden Datenbeständen ist keine Verbesserung, weder der Langzeitüberlebensraten noch der medianen Überlebenszeiten, abzuleiten. Zu beachten sind zwei Punkte: Im TRM ist zum einen der Anteil der kleinzelligen Karzinome 4% höher und damit fast vergleichbar mit den USA. Zum anderen sind die Überlebenskurven insbesondere bei nicht-kleinzelligen Karzinomen etwas günstiger, was im TRM mit der Selektion von Patienten mit prognostisch günstigen Stadien zusammenhängen dürfte. Die histologischen Subtypen der NSCLC zeigen eine geringe Variabilität in den Überlebensraten (Abb. 63) und erreichen nach 10 Jahren um 16%.

Das stadienspezifische Survival für die beiden histologischen Untergruppen zeigt Abb. 64. Bei den Stadien UICC III-IV gibt es keine Unterschiede zwischen den beiden Histologien. Nach einem Jahr sind im Stadium III 58,9%, nach 2 Jahren 26,0% und nach 5 Jahren 9,9% der Patienten verstorben. Beim Stadium IV überleben ebenfalls beim kleinzelligen Karzinom nur 28,5% das erste Jahr und 5,9% das zweite Jahr nach Diagnose. Prognostisch günstiger ist ein UICC I-Stadium bei nicht-kleinzelligen Karzinomen mit einem 10-Jahres-Survival von 50%, während bei UICC II dieses mediane Survival schon nach 2 Jahren erreicht wird. Beim kleinzelligen Karzinom ergibt sich auch für UICC I ein ungünstiges Überleben vergleichbar mit dem vom Stadium II bei nicht-kleinzelligen Karzinomen. Nach den Tabellen zur Lokalisation und Stadienverteilung (Tab. 55 und 56) gibt es

eine günstigere Stadienverteilung bei peripherer Lage des Lungenkarzinoms. Die leichtere Entdeckbarkeit im Röntgen im Vergleich zum zentralen Sitz ist ein Aspekt, zu dem aber auch eine früher einsetzende Symptomatik hinzukommen dürfte. Abb. 65 zeigt die mit der Lokalisation peripher/zentral verbundene, günstigere Prognose. Abb. 66 läßt zusätzlich zum peripheren und zentralen Sitz einen Prognosevorteil der Frauen erkennen. Die häufiger periphere Lage des Adenokarzinoms (Tab. 52) und der fast doppelt so hohe Anteil der Adenokarzinome bei den Frauen (Tab. 51) führen zu diesem Vorteil.

Wenn im Periodenvergleich über 20 Jahre keine Verbesserungen des Überlebens nachzuweisen sind, ist bei gleichbleibender Stadiendefinition bei stadienspezifischen Vergleichen an sich auch keine Verbesserung zu erwarten. Abb. 67 zeigt keine Veränderung im Survival für kleinzellige Karzinome. Bemerkenswert sind allerdings die prozentualen Verteilungen: Während vor 1990 etwa 21% der Befunde auf die Stadien I bis II fielen, waren es seit 1990 nur noch 11% (Tab. 53). Aus dieser prozentualen Verschiebung resultiert wohl bei gleichbleibend stadienspezifischer Prognose das geringfügig schlechtere Überleben der zeitlich jüngeren Kohorte (Abb. 62). Bei nicht-kleinzelligen Karzinomen zeigt sich eine vergleichbare prozentuale Verschiebung zu ungünstigeren Stadien (Tab. 54), hier ohne jegliche Änderung des Überlebens für die gesamte Kohorte der Lungenkrebspatienten (Abb. 68). Eine nahe liegende Hypothese für ein solches Ergebnis ist eine präzisere, durch moderne bildgebende Verfahren ermöglichte Stadiendefinition. Als zweite Hypothese könnte durch die bessere Bildgebung auch eine radikalere und damit bessere Operationsqualität erreicht worden sein und somit bessere Ergebnisse resultieren. Absolut 10% besseres Überleben für 10% der Patienten führt nur zu einer 1%igen Verbesserung für die gesamte Kohorte. Falls nur die verbesserte Diagnostik zu einer Bereinigung der günstigeren Stadien und damit zu einer scheinbaren Verbesserung des Überlebens geführt hat, würde dieser Fehlinterpretation ein stage migration bias zugrunde liegen. Des weiteren ist bei der Abb. 68 zu beachten, daß der Anteil von nahezu 1/4 der Patienten mit Stadium I zu relativieren ist, weil nur zu 2/3 aller Patienten eine "best-of"-TNM-Klassifikation verfügbar ist.

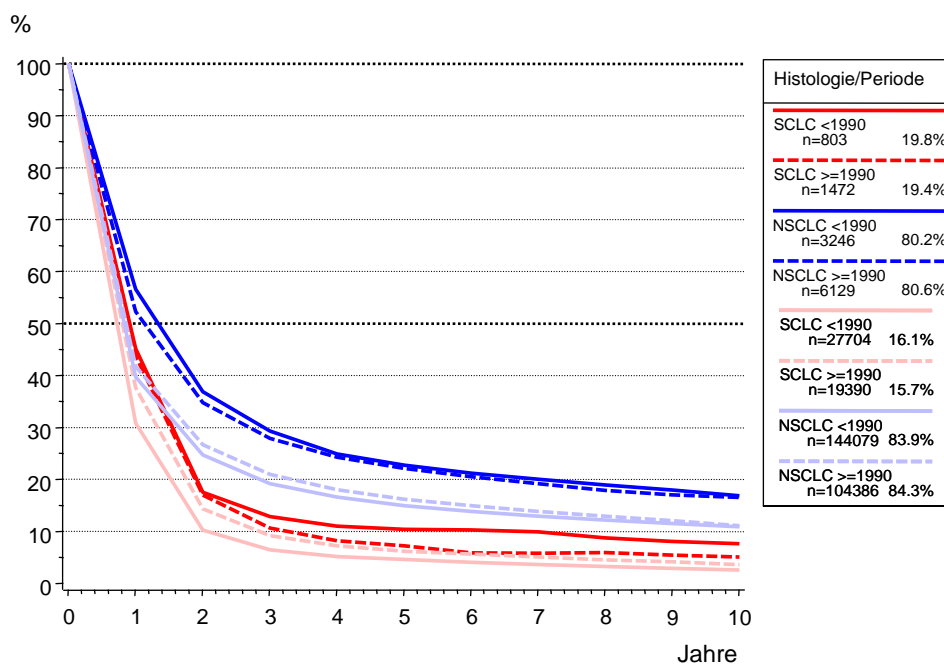


Abb. 62: Relatives Überleben beim Bronchialkarzinom für den Diagnosezeitraum vor 1990 und ab 1990 stratifiziert nach kleinzelliger und nicht-kleinzelliger Histologie. Zum Vergleich mit den TRM-Ergebnissen sind die entsprechenden SEER-Kurven (blasse Farben) aufgetragen.

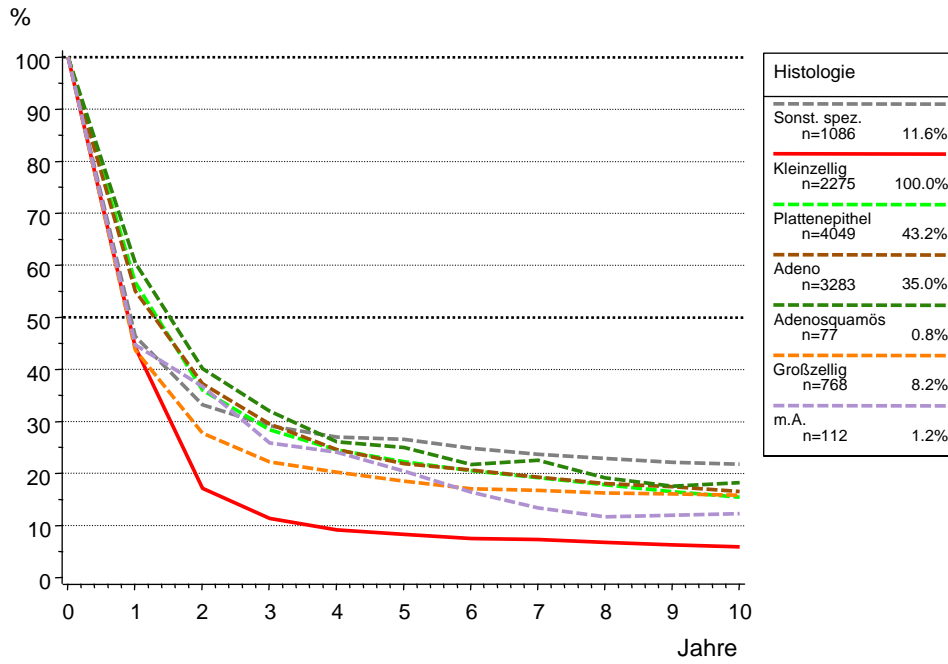


Abb. 63: Relatives Überleben beim Bronchialkarzinom nach histologischen Subtypen

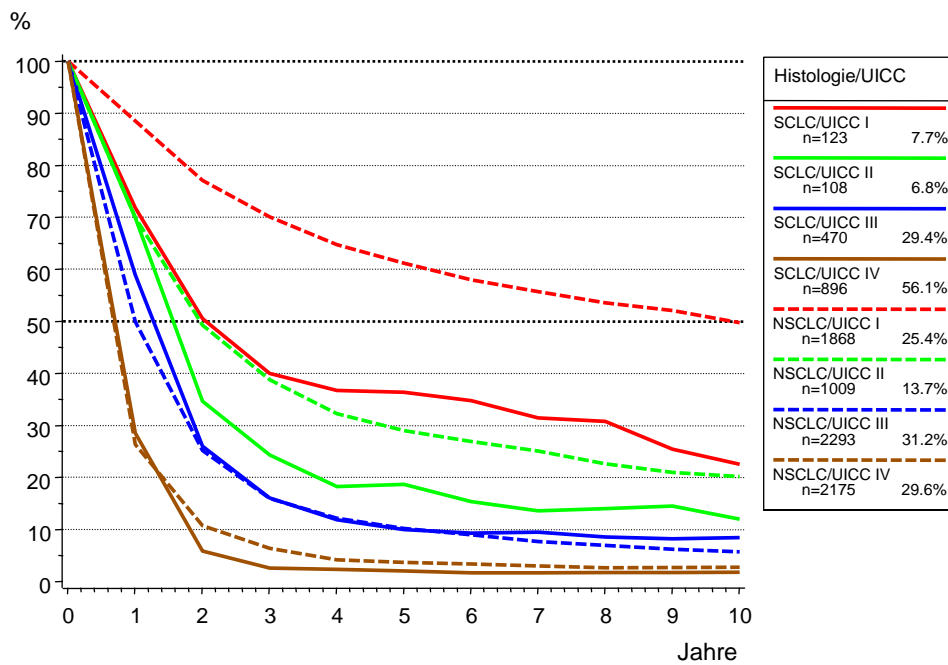


Abb. 64: Relatives Überleben beim Bronchialkarzinom nach UICC-Stadien stratifiziert nach kleinzelliger und nicht-kleinzelliger Histologie

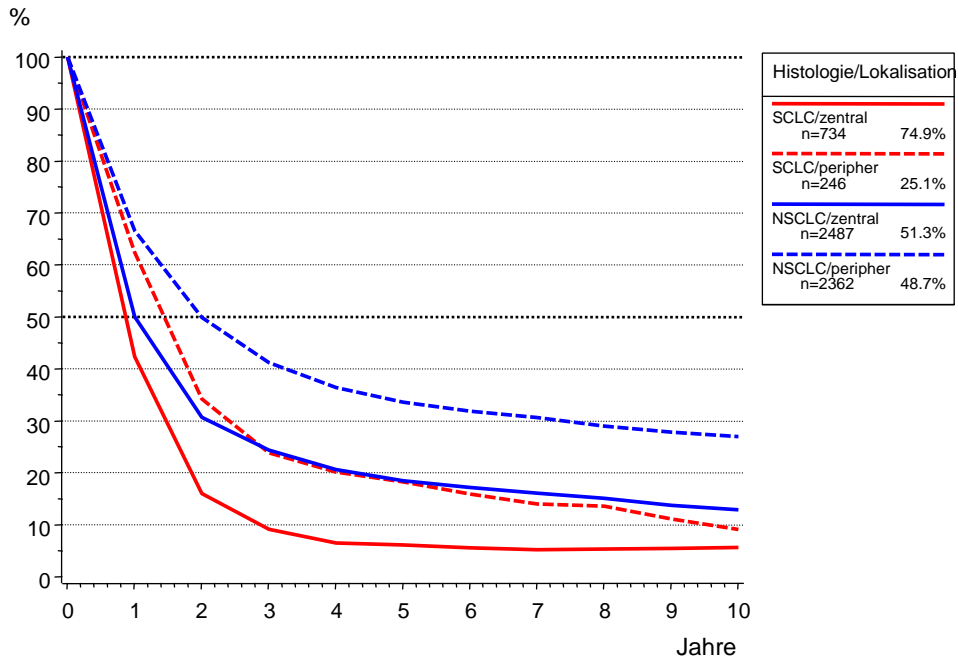


Abb. 65: Relatives Überleben bei zentral bzw. peripher gelegenen Bronchiakarzinomen stratifiziert nach kleinzelliger und nicht-kleinzelliger Histologie

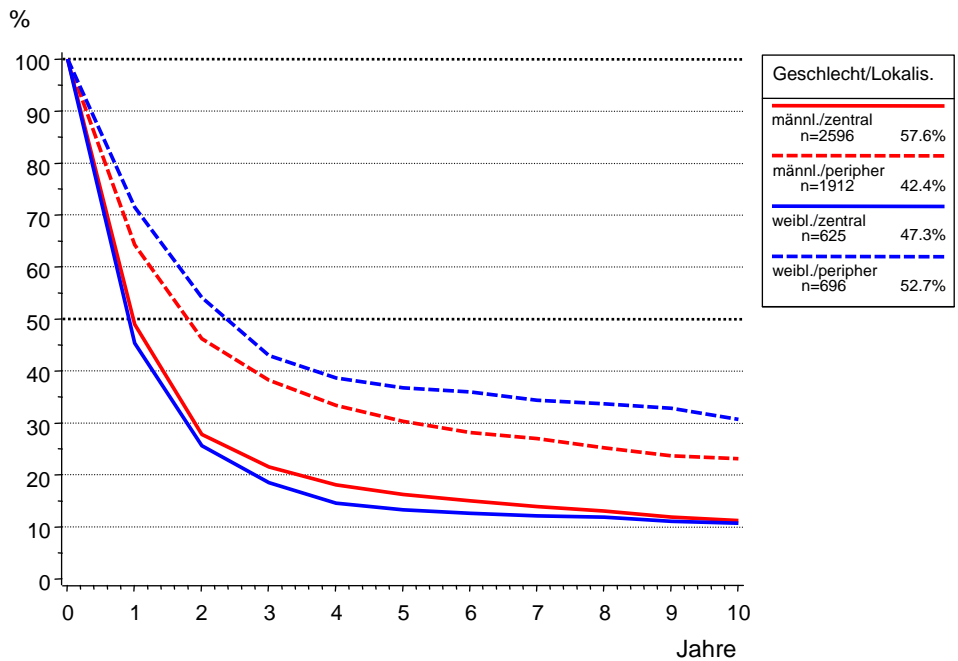


Abb. 66: Relatives Überleben bei zentral bzw. peripher gelegenen Bronchiakarzinomen stratifiziert nach Geschlecht

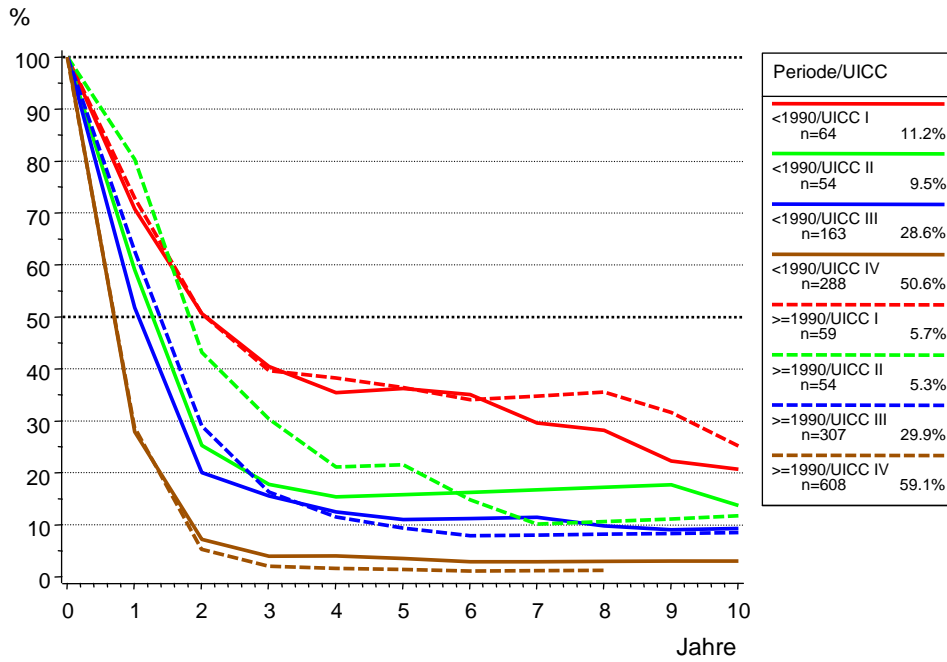


Abb. 67: Relatives Überleben beim kleinzelligen Bronchiakarzinom für den Diagnosezeitraum vor 1990 und ab 1990 stratifiziert nach UICC-Stadien

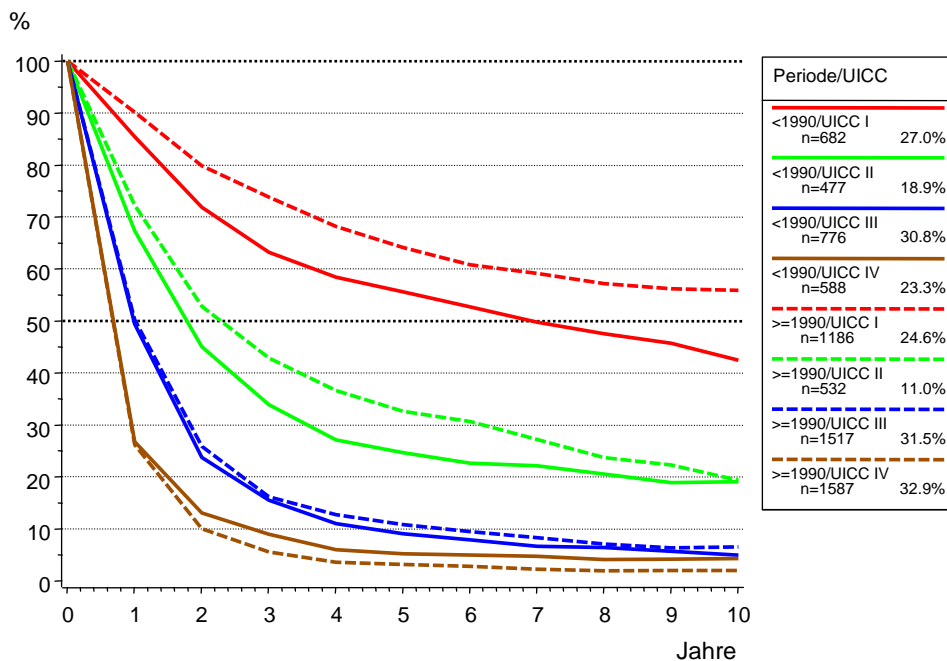


Abb. 68: Relatives Überleben beim nicht-kleinzelligen Bronchiakarzinom für den Diagnosezeitraum vor 1990 und ab 1990 stratifiziert nach UICC-Stadien  
 Das vermeintlich günstigere Überleben der ab 1990 diagnostizierten Patienten in den niedrigen Stadien dürfte durch einen Stadien-Shift aufgrund verfeinerter Diagnostik bedingt sein.

## Institutionsvergleiche, ihre Bedeutung und Nutzung

Die ausgeprägte multimodale, von verschiedensten Fachrichtungen getragene Therapie des Lungenkarzinoms erschwert es, in multivariaten Analysen Klinikeffekte aufzudecken. Zum kleinzelligen Bronchialkarzinom zeigt Tab. 69 die Verteilung von Kenngrößen aus 3 Kliniken zu Patienten, die alle zumindest chemotherapiert wurden. Das Überleben in univariater Sicht zu dieser Kohorte (Abb. 70) verdeutlicht eine ungünstigere Prognose der Patienten in Klinik K2. Dies erklärt sich aber durch den besonders hohen Anteil von Patienten im UICC-Stadium III. Die Bestätigung liefert die multivariate Analyse nach dem Cox-Modell, in der nur das Alter und das Stadium signifikant bleiben (Tab. 71).

Auch wenn keine Chemotherapieschemata im TRM erfaßt sind, würde eine effizientere Therapie in den 90er Jahren im Vergleich zu den 80ern über eine zusätzliche Variable für den jeweiligen Zeitraum einen Prognoseeffekt signalisieren. Bei keiner multivariaten Analyse konnte ein signifikanter Zeitfaktor gefunden werden.

Komplexer gestaltet sich die Analyse zu nicht-kleinzelligen Karzinomen. In Tab. 72 sind wieder 3, im Vergleich zu Tab. 69 andere Klinikkohorten kontrastiert, deren Patienten dabei zu 100% bestrahlt wurden. Klinik K1 hat den kleinsten Anteil an Stadium III-Patienten und nur 45,2% der Tumoren mit zentralem Sitz behandelt. Dies spiegelt sich im Überleben wider (Abb. 73). Das zugehörige Cox-Modell ist komplexer (Tab. 74). Eine zusätzlich zur Bestrahlung gegebene Operabilität wirkt sich günstig auf das Überleben aus. Allerdings können die Klinikunterschiede nicht ganz durch die Befunde und die Operabilität erklärt werden, es bleibt auch multivariat ein signifikanter Klinikeffekt bestehen. Als letztes Beispiel zeigt Abb. 75 das Überleben von 3 Klinikkohorten mit ausschließlich operierten Patienten in den UICC-Stadien I und II. Die nicht dargelegte Verteilung und Analyse belegen die univariat dargestellte Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser 3 Kliniken.

Für alle vier Jahresberichte wurden umfangreiche multivariate Analysen zum Krankheitsbild, zum Zeittrend und zum Klinikeinfluß auf das Outcome durchgeführt. Teilergebnisse wurden präsentiert und diskutiert. Es konnten beachtliche Variabilitäten bei normativen und induktiv empirischen Qualitätsindikatoren aufgezeigt werden. Wenn wie beim Grading die WHO eine Norm definiert hat, sind signifikante Abweichungen kurzfristig zu korrigieren. Schwieriger sind die vertretbaren Zielkorridore bei empirischen Qualitätsindikatoren wie der brusterhaltenden Operation oder der Anwendung einer Systemtherapie zu definieren, wenn objektiv Kontraindikationen und subjektiv ärztliche Risikobewertung und Risikokommunikation Abhängigkeiten schaffen. Eine Klinik, die eine empfohlene Systemtherapie von marginalem Nutzen zu 100% umsetzt, wird die Patienten genauso unzureichend informieren wie eine Klinik, die auf die Anwendung verzichtet. Wenn nicht erklärbare Unterschiede bei den Überlebensraten aufgedeckt werden, ist die klinische Forschung gefragt. In jedem Jahresbericht stellten sich solche Fragen, in diesem beim Nieren- und Larynxkarzinom.

Klinik	Alter	Geschlecht männlich	UICC-Stadium				Lokal. zentral	Therapie			Diagnose ≥1990
	≥60 J. %		I	II	III	IV		Op.	Rad.	Chemo.	
K1	34.0	80.0	16.0	12.0	72.0	-	52.0	42.0	14.0	100.0	70.0
K2	57.3	68.7	10.9	10.0	79.1	-	77.7	13.3	17.5	100.0	89.1
K3	31.0	90.5	21.4	14.3	64.3	-	73.8	19.0	73.8	100.0	50.0

Tab. 69: Tumor-Kenngrößen aus drei Kliniken für eine Untergruppe von Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom in den UICC-Stadien I, II und III, die chemotherapiert und ggf. operiert und/oder bestrahlt wurden.

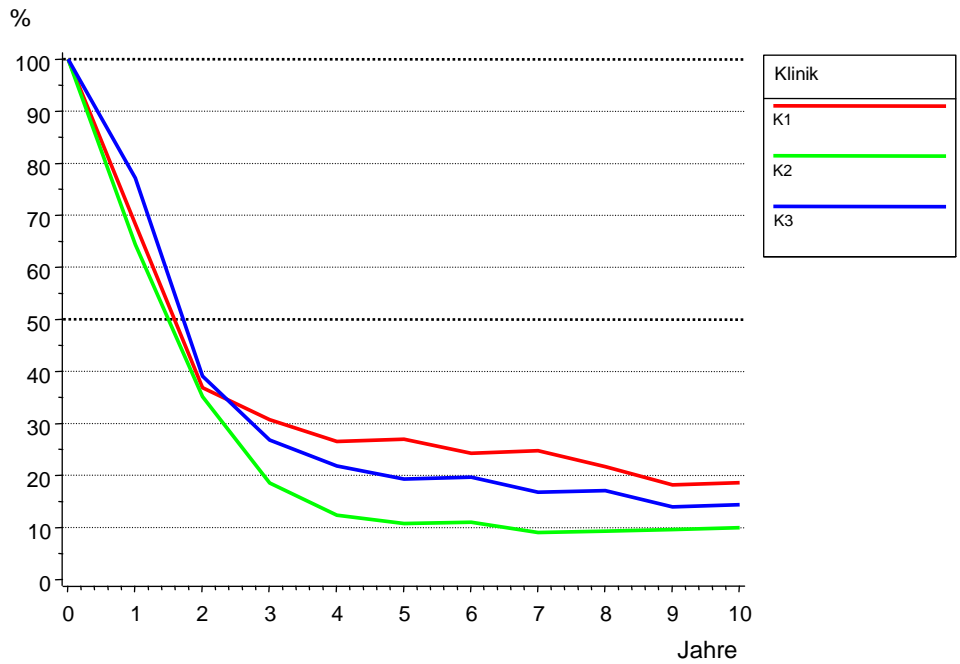


Abb. 70: Relatives Survival für drei Klinik-Kollektive (s. Tab. 69)

Anzahl der Patienten in der Analyse: n=303 Patienten, davon verstorben: n=249			
Signifikante Einflußfaktoren		Relatives Risiko (RR)	95%-Konfidenzintervall des RR
Alter	<60 Jahre	1.000	Referenz
	≥60 Jahre	1.342	1.045 - 1.724
UICC-Stadium	I-II	1.000	Referenz
	III	2.033	1.496 - 2.762

Tab. 71: Cox-Modell für eine Untergruppe von Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom in den UICC-Stadien I, II und III, die chemotherapiert wurden.

Klinik	Alter ≥60 J. %	Geschlecht männlich %	Histologische Subtypen			
			Plattenep. %	Adeno %	Großzellig %	sonst. %
K1	57.4	81.3	56.5	31.7	5.7	6.1
K2	61.8	83.4	59.9	33.8	1.9	4.5
K3	62.8	86.6	57.9	28.7	9.8	3.7

Klinik	UICC-Stadium				Grading			Lokal. zentral %	Therapie			Diagnose ≥1990 %
	I %	II %	III %	IV %	G1 %	G2 %	G3-4 %		Op. %	Rad. %	Chemo. %	
K1	2.6	30.0	67.4	-	1.3	31.3	67.4	45.2	82.2	100.0	-	70.4
K2	3.8	9.6	86.6	-	3.8	41.4	54.8	61.1	88.5	100.0	-	92.4
K3	6.7	22.0	71.3	-	3.7	36.6	59.8	67.1	82.3	100.0	-	62.8

Tab. 72: Tumor-Kenngrößen aus drei Kliniken für eine Untergruppe von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in den UICC-Stadien I, II und III, die bestrahlt, ggf. operiert, aber nicht chemotherapiert wurden.



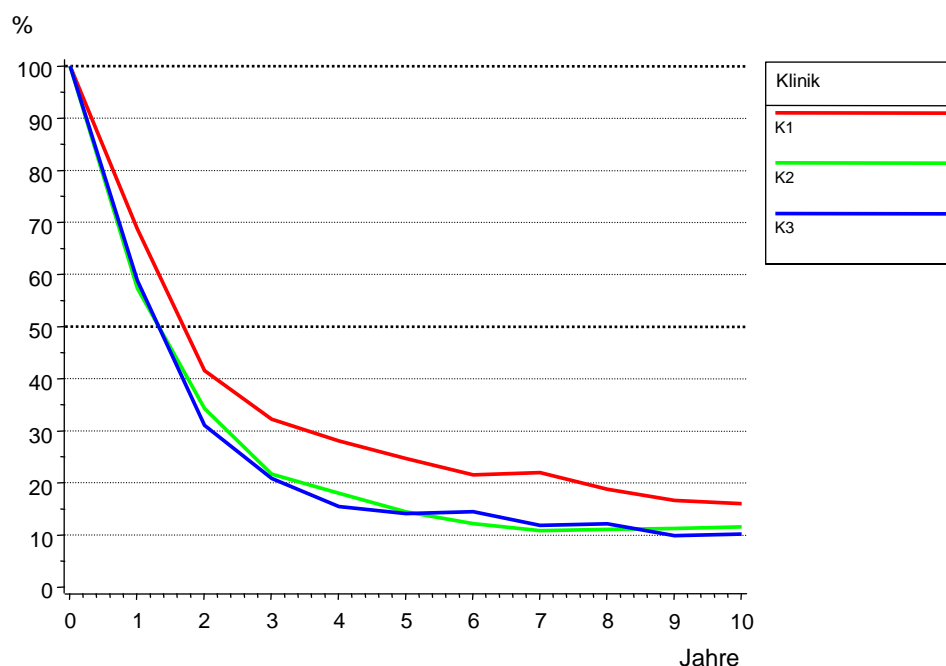


Abb. 73: Relatives Survival für drei Klinik-Kollektive (s. Tab. 72)

Anzahl der Patienten in der Analyse: n=551 Patienten, davon verstorben: n=465			
Signifikante Einflußfaktoren		Relatives Risiko (RR)	95%-Konfidenzintervall des RR
Alter	<60 Jahre	1.000	Referenz
	≥60 Jahre	1.338	1.106 - 1.618
UICC-Stadium	I-II	1.000	Referenz
	III	1.489	1.192 - 1.859
Grading	G1-2	1.000	Referenz
	G3-4	1.239	1.024 - 1.498
Operation	nein	1.000	Referenz
	ja	0.404	0.316 - 0.517
Klinik	K1	1.000	Referenz
	K2	1.266	1.003 - 1.597
	K3	1.413	1.134 - 1.761

Tab. 74: Cox-Modell für eine Untergruppe von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in den UICC-Stadien I, II und III, die bestrahlt, ggf. operiert, aber nicht chemotherapiert wurden.

Um Qualitätsverbesserungen zu erreichen, sind zuerst Ergebnisse vorzulegen, nicht Einzelnen quasi als Herrschaftswissen sondern zumindest allen Mitwirkenden des betroffenen Fachgebiets. Das Internet ist eine gute Basis für die erforderliche Kommunikationskultur in der Medizin, mit der Erfahrungen und Wissen zur Optimierung der Versorgungsergebnisse ausgetauscht werden können. Dies ist kein Alibi für die Beliebigkeit des Handelns. Es sind zusätzlich Wege zu eröffnen und zu nutzen, bei Bedarf Unfähigkeit und Unwilligkeit Einhalt zu gebieten. Wenn die sechst bis neunthäufigste Todesursache auf Versorgungsfehler zurückzuführen ist, sind Fortschritte durch Offenheit und lebenslanges Lernen zu erreichen. Die Menge der heutigen technischen Möglichkeiten ist eine große Chance.

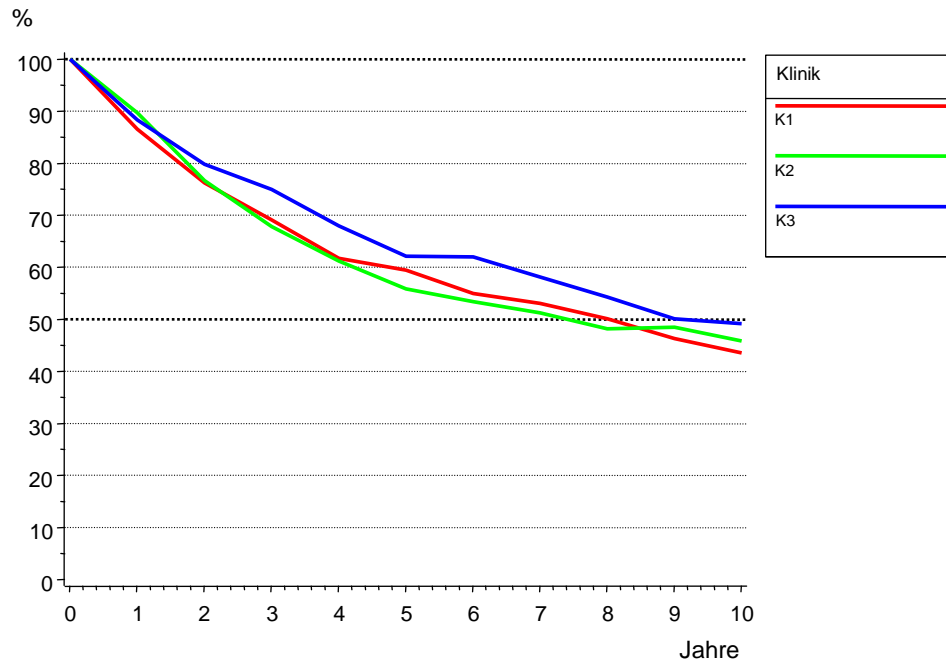


Abb. 75: Relatives Survival für drei Klinik-Kollektive von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in den UICC-Stadien I und II, die operiert, jedoch weder bestrahlt noch chemotherapiert wurden.

Welche Ansätze favorisiert dagegen die Gesundheitspolitik. Von Mißtrauen getragene, teure, bürokratische Kontrollsysteme werden installiert und mit Macht gedroht. Der Fortschritt wird in Ranglisten gesehen, die abstrahiert belegen, daß z.B. 57 Behandlungen im Jahr mehr sind als 52. Das ist bei den Gestaltungskräften unseres Systems konsensfähig, wird offensichtlich auch von Beratern empfohlen und kann der Mehrheit der Bevölkerung als Erfolg verkauft werden. Wenn sich diese Gestaltungskräfte dann wundern, wenn man mit dem Medizinstandort Deutschland (sehr teuer, wenig effizient, nicht wissenschaftlich, beruflich unattraktiv) wie mit der Geburtenrate hinterste Plätze in der Rangliste von fast 200 Nationen in der Welt belegt, ist das nicht verwunderlich. Auf eine solche Gestaltungsrealität kann unterschiedlich reagiert werden, z.B. wie einer der Autoren (D. H.) mit Zynismus. Um so beachtenswerter ist, daß das TRM, die Mitarbeiter der Dokumentation, der EDV und der Wissenschaft (s. Kapitel 1.5) unverdrossen vorzeigbare Ergebnisse produzieren und Perspektiven aufzeigen.