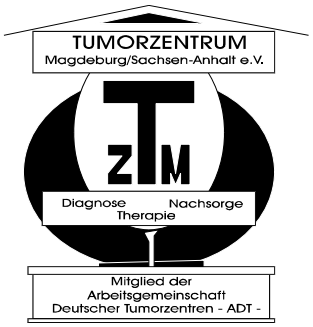


**Schriftenreihe des
Tumorzentrums
Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.**

Bronchialkarzinom

Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie

**Vorträge zur Fortbildungsveranstaltung
am 24. März 1999**

Heft 12

Schriftenreihe des Tumorzentrums Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.

Weitere Hefte dieser Reihe:

- Diagnostik und Therapie kolorektaler Tumoren
- Klinisch-onkologische Einrichtungen des Universitätsklinikums
- Strahlentherapie aktuell - Bewährtes und Neues
- Diagnostik und Therapie maligner Lymphome
- Perspektiven der Psychoonkologie
- Aktueller Stand der Diagnostik und Therapie von hirneigenen Tumoren
- Grenzen und Perspektiven der Immun- und Gentherapie in der Onkologie
- Jahresbericht des Tumorregisters Magdeburg
- Klinisch-onkologische Versorgung im Regierungsbezirk Magdeburg
- Sozialleistungen für Krebspatienten
- Therapie des Tumorschmerzes

Herausgeber:
Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg • Medizinische Fakultät
Leipziger Str. 44 • 39120 Magdeburg

Telefon: (0391) 67-15955
Telefax: (0391) 67-15931

1. Auflage 1999

Herstellung:
Druckerei H. Lohmann
Markt 23 • 39435 Egeln

Nachdruck nur mit Genehmigung des Tumorzentrums Magdeburg/ Sachsen-Anhalt e.V.

Tumorzentrum
Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.

Bronchialkarzinom

Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie

Vorträge zur Fortbildungsveranstaltung
am 24. März 1999

Wissenschaftliche Leitung: PD Dr. med. T. Welte
Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
Otto-von- Guericke-Universität Magdeburg

Dr. med. W.-R. Guschall
Lungenklinik Lostau gGmbH

Mit freundlicher Unterstützung der Firmen:
Asta Medica AWD GmbH, Karl Storz GmbH & Co.,
Lilly Deutschland GmbH, Rhône-Poulenc Rorer GmbH.

Inhaltsverzeichnis

	Seiten
TNM-System, 5. Auflage (UICC 1997) W.-R. G u s c h a l l	5
Kriterien der lokalen und funktionellen Operabilität H. W e r t z e l	7
Strahlentherapie und multimodale Therapiekonzepte G. G a d e m a n n	12
Neue Chemotherapeutika - Innovation oder Stagnation? U. G a t z e m e i e r	16
Tumorimmunologie - neue Wege in der Onkologie? T. W e l t e	18
Autofluoreszenz zur Früherkennung R. M. H u b e r	24
Kleinzelliges Bronchialkarzinom Retrospektive 1993-1997 W.-R. G u s c h a l l / I. D i t t r i c h	27
Verzeichnis der Referenten	35

TNM-System, 5. Auflage (UICC 1997)

W.- R. G u s c h a l l

Die Beschreibung der Tumorausbreitung vor Therapie (Staging) erfolgt beim Bronchialkarzinom im Allgemeinen nach dem TNM-System. Gegenüber der 4. Auflage von 1987 ergibt sich eine Änderung bezüglich der Einstufung ipsilateraler intrapulmonaler Rundherde, die, getrennt vom Primärtumor, die gleiche Histologie aufweisen. Die bisherigen Stadien I und II werden um die Untergruppen A und B erweitert. T3N0M0-Tumoren werden in das Stadium II B eingeordnet (bisher III A).

Bronchialkarzinom - TNM-System (UICC 1997, 5. Auflage)

Stadium	T	N	M	2-J-ÜR (%)	5-J-ÜR (%)
I A	1	0	0	79	61
I B	2	0	0	54	38
II A	1	1	0	49	34
II B	2 3	1 0	0 0	41	24
III A	3 1, 2, 3	1 2	0 0	25	13
III B	1, 2, 3, 4 4	3 0, 1, 2	0 0	13	5
IV	jedes T	jedes N	1	6	1

T 4 = ipsilaterale Lungenmetastasen im gleichen Lappen

M 1 = ipsilaterale Lungenmetastasen in einem anderen Lappen

Stadium II	T2N1M0		
		=	Stadium IIB
Stadium IIIA	T3N0M0		

Literatur:

Mountain, C.F.: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. CHEST, 111 (1997),1710 – 1717

Kriterien der lokalen und funktionellen Operabilität

H. W e r t z e l

Voraussetzung für die Operation beim Bronchialkarzinom ist die lokale und funktionelle Operabilität sowie ein vertretbares allgemeines Operationsrisiko (Zusatzerkrankungen).

Die **Prinzipien der Resektion** des Bronchialkarzinoms sind die vollständige Resektion des Tumors, falls erforderlich unter Mitnahme von befallenem umgebenden Gewebe (z.B. Perikard, Vorhof, Brustwand). Die vollständige Lymphadenektomie ipsilateral und subcarinal ist obligatorisch. Zusätzlich sollten kontralaterale Lymphknoten, soweit erreichbar, entnommen werden.

Eine **Kontraindikation** stellen Fernmetastasen (Ausnahme solitäre Gehirn-, Leber-, Nebennierenmetastase bei ausgewählten Fällen), obere Einflußstauung, Tracheal-, Oesophagus- und Wirbelkörperinvasion sowie ein maligner Pleuraerguß dar. Kontralaterale Lymphknotenmetastasen stellen primär ebenfalls eine Kontraindikation dar. Seit wenigen Jahren wird im Rahmen von neo-adjuvanten Studien bei Ansprechen einer Radio-Chemotherapie in ausgewählten Fällen die Indikation zur Operation gestellt.

1. Brustwandinfiltration

Der Nachweis einer Brustwandinfiltration stellt keine Kontraindikation zur Resektion dar. Das Prinzip ist die en bloc - Resektion des Tumors mit der betroffenen Brustwand. Man muß in ausreichendem Abstand resezieren. Ist der Tumor nur an der parietalen Pleura adhärent und ist diese durch extrapleurales Ablösen leicht zu entfernen, kann eine extrapleurale Auslösung ausreichen. Beim geringsten Widerstand muß jedoch die Resektion der Brustwand erfolgen. Zu klären ist, ob ein **Brustwandersatz** erforderlich ist. Wird der entstandene Defekt durch die Scapula ausreichend abgedeckt, kann darauf verzichtet werden. Ansonsten muß die Brustwand stabilisiert werden. Hierfür verwendetete Materialien sind resorbierbare Netze (z.B. Vicrylnetz), oder bei Resektion von mehr als drei Rippen nicht resorbierbares Material (z.B. Goretexmembran 2 mm). Die Prognose hängt in erster Linie vom N- Stadium ab. Aufgrund der günstigen Prognose wird die Brustwandinfiltration (T3N0) in der neuen TNM-Klassifikation dem Stadium II b zugeordnet statt wie bisher dem Stadium III a.

Eine Sonderform der Brustwandinfiltration ist der **Pancoasttumor**. Das klassische Vorgehen orientiert sich an Paulson: Er führte eine praeoperative Bestrahlung mit 30 Gray durch. Anschließend wurde eine en-bloc-Resektion zumeist des OL mit den Rippen 1 - 3 durchgeführt. Postoperativ wurde bis 60 Gray aufgesättigt. Hierbei zeigten sich 5-Jahresüberlebensraten je nach N-Stadium (N0/N1) zwischen 30

und 44 %. Bei mediastinalem Lymphknotenbefall sollte wegen sehr schlechter Prognose in der Regel nur eine Bestrahlung erfolgen.

2. Vorhofteilresektion/Tangentialresektion

Nicht selten findet sich ein Vorwachsen des Tumors entlang der Venen in den linken Vorhof. Dies kann in der Computertomographie meist erkannt werden. Eine Vorhoftangential oder-teilresektion ist dann erforderlich, wobei nur ausnahmsweise der Einsatz der Herz-Lungenmaschine nötig ist.

3. Pericard- und Zwerchfellresektion

Die Infiltration von Pericard oder Zwerchfell stellt keine Kontraindikation zur Operation dar. Die verfügbaren Ersatzmaterialien sind vorzüglich.

4. Bronchoplastische Operationen

Bei Übergreifen des Tumors vom Oberlappenbronchus auf den Hauptbronchus ist eine Pneumonektomie erforderlich. Zahlreiche Patienten sind auf Grund ihrer Multimorbidität und speziell aus lungenfunktionellen Gründen nicht pneumonektomierbar. Hier ergibt sich die Möglichkeit der **parenchymsparenden Resektion** mit Bronchoplastik. Am häufigsten finden wir diese Verhältnisse im Bereich des rechten Oberlappens. Durch Oberlappenresektion unter Mitnahme einer Hauptbronchusmanschette wird der Tumor im Gesunden reseziert. Anschließend werden Bronchus intermedius mit Hauptbronchus bzw. Hauptkarina reanastomisiert. Wundheilungsstörungen im Sinne einer Fistelbildung oder Stenose finden sich jeweils um die 5 %. Eine intensive postoperative Betreuung der Patienten (evtl. mit mehrmaligen Bronchoskopien) ist erforderlich. Die Langzeitergebnisse sind mit denen der Pneumonektomie vergleichbar. In Einzelfällen kann es nötig sein, insbesondere im Bereich des linken Oberlappens, zusätzlich zur Bronchoplastik noch eine Angioplastik der Pulmonalarterie durchzuführen.

Bei Tumorbefall im Bereich der Hauptcarina ist eine sogenannte **Manschettenpneumonektomie** erforderlich. Voraussetzung ist der mediastinoskopische Ausschluß subkarinaler Lymphknotenmetastasen.

5. Ipsilateraler mediastinaler Lymphknotenbefall (N 2)

Vergleicht man die Ergebnisse der N 2 - Chirurgie in größeren Kollektiven finden sich 5-Jahresüberlebensraten zwischen 10 und 40 %. Sinnvoll erscheint eine Unterteilung der N 2 - Patienten in **vier Untergruppen**, wie dies von **Shields** vorgenommen wurde.

In **Gruppe 1** findet sich das sogenannte “bulky disease”. Man erkennt bereits auf der Röntgenthoraxaufnahme den ausgedehnten Befall des Mediastinums. Eine operative Intervention ist nicht mehr indiziert.

Gruppe 2 umfasst Patienten mit Symptomen wie oberer Einflußstauung, Heiserkeit, Dysphagie. Hier findet sich in der Regel ebenfalls ein ausgedehnter Lymphknotenbefall und nur in Einzelfällen besteht die Indikation zur Operation. **Gruppe 3** beinhaltet N 2 - Patienten, die erst bei der Mediastinoskopie entdeckt wurden.

Der Mediastinoskopie geht eine Computertomographie des Thorax voraus. In der Regel werden Lymphknoten, die größer als 10 bis 12 mm sind, als suspekt angesehen und die Indikation zur Mediastinoskopie gestellt. Findet sich mediastinoskopisch ein ausgedehnter extrakapsulärer Lymphkhotenbefall oder sind zahlreiche Lymphknotenstationen befallen, wird in der Regel primär keine Resektion durchgeführt.
Gruppe 4 nach Shields beinhaltet N 2 - Patienten, die erst durch die histologische Aufarbeitung der Resektionspräparate entdeckt werden. Es handelt sich also um eine limitierte Metastasierung bzw. Mikrometastasierung.

Zwischen diesen vier Gruppen bestehen verständlicherweise große prognostische Unterschiede.

Unser Vorgehen bei der praeoperativen N-Diagnostik ist folgendes.
Jeder Patient mit einem Bronchialkarzinom erhält ein Thorax-CT mit Kontrastmittel. Die Indikation zur Mediastinoskopie ergibt sich bei

a) vergrößerten kontralateralen Lymphknoten,
b) ipsilateraler Lymphknoten-Vergrößerung mit unscharfer Begrenzung,
c) ipsilateraler Lymphknoten-Vergrößerung und hohem OP-Risiko,
d) kleinzelligem Bronchialkarzinom mit evtl. OP-Indikation.

Allerdings gibt es Lymphknotenstationen die mit der zervikalen Mediastinoskopie nicht erreicht werden: sub- und paraaortale, paraoesophageale , Lig. pulmonale , vorderes Mediastinum sowie der posteriore Anteil der subkarinalen Lymphknoten. Die sub- und paraaortalen Lymphknoten können durch eine linksseitige Thorakoskopie erreicht werden.

Die **computertomographische Untersuchung** gibt nur über die **Größe der Lymphknoten** Auskunft. Häufig finden sich im Zusammenhang mit einer beim Bronchialkarzinom bestehenden Retentionspneumonie entzündlich vergrößerte mediastinale Lymphknoten ohne Tumorbefall. Allein auf Grund der Computertomographie darf in der Regel kein Patient als inoperabel eingestuft werden. Vielmehr ist eine Mediastinoskopie erforderlich, welche die größte Zuverlässigkeit in der praeoperativen Exploration des Mediastinums besitzt. Die Sensitivität der Mediastinoskopie liegt bei 90 %, die der Computertomographie bei 60 %.

Im eigenen früheren Patientengut (Abteilung Lungenchirurgie Universitätsklinik Freiburg) konnten nach o.g. Selektionskriterien für N2 -Tumoren 5-Jahresüberlebensraten von 25 % nach Resektion erzielt werden

6. Infiltration von Mediastinalorganen

a) Bei Infiltration der **V. cava superior** präsentieren sich die Patienten mit einer Einflußstauung. In der Regel besteht keine Operationsindikation. Nach Sicherung der Histologie muß eine notfallmäßige Bestrahlung des Mediastinums erfolgen.

b) Eine Infiltration der gesamten **Aortenwand** findet sich nur selten. Bei Befall der aortalen Adventitia kann diese mitentfernt werden.
c) Das gleiche gilt für die Infiltration des **Oesophagus**. Bei Schleimhautinfiltration besteht keine Operationsindikation. Bei Infiltration der Adventitia und/oder der Muskulatur des Oesophagus kann diese zumeist reseziert werden.
d) Eine lokalisierte Infiltration der **Wirbelsäule** kann durch erweiterte Resektion entfernt werden. Ist allerdings praeoperativ bereits ein Wirbelsäulenbefall nachweisbar, so besteht in der Regel keine Operationsindikation mehr.

7. Intrapulmonale Metastasen (DD: benigne Prozesse)

Sehr häufig finden sich ipsi- oder kontralateral solitäre oder einzelne Rundherde bzw. narbige Prozesse. Hier ist es häufig schwierig, eine Metastasierung durch den Primärtumor auszuschließen. Liegen frühere Röntgenthoraxaufnahmen vor, sollten diese angefordert werden. Schon lange nachweisbare Prozesse sprechen für **Narben, Tuberkulome bzw. Hamartome**. Größere Herde können durch transbronchiale oder transthorakale Biopsie exploriert werden. Eine weitere Möglichkeit ist die Durchführung einer primären Thorakoskopie mit Keilexzision. Aber auch die mediane Sternotomie mit Exploration beider Lungen kann als Zugang gewählt werden. Das weitere Vorgehen wird vom intraoperativen Befund abhängig gemacht. Prinzipiell ist jede Lungenresektion über eine mediane Sternotomie möglich, wenn auch die linksseitige Unterlappenresektion schwierig sein kann. Ein **zu schnelles Einstufen von "Lungenherden" als Metastasen** kann dem Patienten die Chance eines kurativen Eingriffes verbauen.

8. Sonstige Fernmetastasen

Im Bereich der **Leber** müssen neben Metastasen benigne Prozesse wie z. B. Hämangiome in Erwägung gezogen werden. Zur Abklärung kommt auch die CT-gesteuerte Punktion mit histologischer Sicherung in Betracht.
Nebennierentumoren sind häufig benigner Natur. Im Zweifelsfall sollte eine CT-gesteuerte Punktion durchgeführt werden.
Knochenmetastasen sind immer als Kriterien der Inoperabilität zu werten, es sei denn es besteht eine palliative Operationsindikation.
Nach Resektion einer **solitären Hirnmetastase** kann in ausgewählten Fällen eine Indikation zur Resektion des Bronchialkarzinoms bestehen.

9. Stellenwert der Videothorakoskopie

In den letzten Jahren wurden **Lobektomien** und sogar Pneumonektomien thorakoskopisch durchgeführt. Die ersten Langzeitergebnisse liegen vor (Mc Kenna, Annals of Thoracic Surgery, Dez. 1998) und zeigen durchaus vergleichbare Ergebnisse mit der offenen Chirurgie. Allerdings sollten lediglich Patienten im klinischen Stadium I mit vorangegangener negativer Mediastinoskopie thorakoskopisch operiert werden. Voraussetzung ist die technische Beherrschung dieser anspruchsvollen Chirurgie.

Funktionelle Operabilität

Zur Basisdiagnostik gehört eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung, ein Ruhe-EKG sowie eine Lungenfunktionsuntersuchung mit Blutgasanalyse.

Bei Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung folgt ein Belastungs-EKG sowie evtl. Echokardiografie und Koronarangiografie.

Bei nach erfolgter Therapie weiter bestehender grenzwertiger Lungenfunktion sollte eine Ergometrie und Lungenperfusionsszintigrafie durchgeführt werden. Die berechenbare **prognostische FEV1** ist ein zuverlässiger Parameter zur Einschätzung des lungenfunktionellen Risikos.

Ob dem Patienten der lungenchirurgische Eingriff zugemutet werden kann, muß immer im Einzelfall in Zusammenschau des klinischen Bildes, der vorliegenden Befunde, des zu erwartenden Eingriffes sowie der Motivation des Patienten beurteilt werden. In Zweifelsfällen sollte die Indikation und das weitere Vorgehen in einem **interdisziplinären onkologischen Kolloquium** festgelegt werden.

Strahlentherapie und multimodale Therapiekonzepte

G. G a d e m a n n

Einleitung

Das Bronchialkarzinom ist eine der aggressivsten Krebserkrankungen. Seine Behandlung hat in den letzten 30 Jahren kaum Fortschritte gemacht, so daß noch immer etwa 90 % der Patienten an ihrer Erkrankung sterben und zwar im Mittel innerhalb von weniger als einem Jahr. Dies ist besonders tragisch, da man ziemlich genau die Ursache bei ca. 90 % der Erkrankungen kennt - das Rauchen.

Die Trennung der Bronchialkarzinome in kleinzellig und nicht-kleinzellig ist auch und gerade für die Strahlentherapie sinnvoll. Die wichtigsten Unterschiede der beiden Gruppen, nämlich das Metastasierungsverhalten und das Ansprechen auf Chemo - und Radiotherapie bestimmen die unterschiedlichen therapeutischen Vorgehen.

Das kleinzellige Karzinom (SCLC)

Bei der *limited disease* wird mit kurativer Intension behandelt. Nach eventueller Operation und Chemotherapie, z.B. nach dem ACO-Schema, wird der Patient dem Strahlentherapeuten vorgestellt. Dieser verschreibt eine konsolidierende Strahlenbehandlung auf den Primärtumorbereich und das Mediastinum und eine prophylaktische Ganzschädelbestrahlung. Dieses Vorgehen wird seit Jahren kaum in Zweifel gestellt. Allerdings wird der Zeitpunkt der Konsolidierung hinsichtlich einer Vorverlegung in die Mitte der 6 Chemotherapiezyklen, also 3 Monate nach Beginn, und die Erhöhung der Dosis auf 45 bis 50 Gy diskutiert (bislang 40 bis 45 Gy). Ansätze zur Radiochemotherapie finden sich auch beim SCLC, meist jedoch beim NSCLC (s.u.).

Die *extensive disease* muß meist als Entscheidung zur palliativen Behandlung angesehen werden. Je nach Ansprechen kann beim lokalen Prozess jedoch auch das o.g. Schema praktiziert werden. Üblicherweise beschränkt man sich auf eine Bestrahlung des Befundes mit Mediastinum und mit Dosen um die 40 Gy. Von einer prophylaktischen Schädelbestrahlung sieht man in der Regel ab.

Das nicht-kleinzellige Karzinom (NSCLC)

Das NSCLC gilt auf der einen Seite als weniger chemo- und strahlensensibel, hat dafür ein zumindest in der ersten Krankheitzeit geringeres Metastasenrisiko. Die therapeutische Gangart ist gerade beim fortgeschrittenen Karzinom noch nicht gesichert und Thema von vielen Studien, die meist Kombinationsverfahren testen.

Palliative Strahlentherapie

Leider spielt die rein palliative Behandlung des Bronchialkarzinoms noch immer fast die wichtigste Rolle, da die Patienten zu zwei Dritteln im fortgeschrittenen Stadien zum Arzt kommen. Inwieweit überhaupt eine Behandlung noch sinnvoll ist, ist vielfach äußerst schwierig zu entscheiden.

An der Klinik für Strahlentherapie wurde kürzlich in Zusammenarbeit mit der Lungenklinik Lostau eine retrospektive Arbeit abgeschlossen, die die Wertigkeit von Prognosefaktoren an einem Patientengut von 159 Patienten der Jahre 1990 bis 1994 untersucht (Doktorarbeit von Frau Claudia Pambor). Achtzehn prätherapeutische Parameter wurden erfaßt, von denen 13 einen prognostischen Einfluß auf das Überleben von Patienten mit inoperablen Bronchialkarzinomen aufwiesen. In der multvariaten Analyse wurden 5 voneinander unabhängige Faktoren gefunden:

1. T-Stadium
2. Tumorsitz
3. Vena-cava-Syndrom
4. M-Status
5. Hämoglobinkonzentration

Aus den Daten konnte ein Prognose-Index hergeleitet werden, der eine Selektion für Patienten hin zur aggressiveren Bestrahlung objektiverbar macht. Patienten mit schlechtem Prognoseindex kann eine langwierige, unverträgliche und unnötige Behandlung erspart werden.

Man versucht, die Palliation, z.B. beim Vena-cava-Syndrom, Atembescherden, Schmerzen, drohenden Verschluß etc. in möglichst kurzer Zeit und bei bester akuter Verträglichkeit zu geben. Hypofraktionierte Schemata 20 Gy Gesamtdosis in 5 Fraktionen, 10 Fraktionen à 3 Gy u.ä. versprechen eine relative gute Response bei kurzen Behandlungzeiten von ein bis zwei Wochen.

Postoperative Bestrahlung

Die postoperative Bestrahlung setzt erst einmal die sinnvolle Operation des Tumors und der mediastinalen Lymphknoten voraus. Die Operation sollte von vorne herein als R0-Resektion beabsichtigt sein. Bei einem Tumorrest bringt die Operation keinen Vorteil vor rein konservativen Verfahren, sie darf auf keinen Fall unter dem Aspekt, die Bestrahlung wird es schon schaffen, geplant werden.

Bei R0 -Resektion und N0-Status ergibt sich keine Indikation zur postoperativen Bestrahlung. Bei Lymphknotenbefall allerdings sollte der Strahlentherapeut involviert werden, wobei er den größten Profit für die N2-Stadien sieht. Vielfach sind jedoch Einzelentscheidungen notwendig, die nur durch den direkten Kontakt zum Operateur gefunden werden.

Im Prinzip stellt man die postoperative Strahlentherapie immer unter den Aspekt der Kuration, d.h. man wendet konventionelle Fraktionierungsschemata an, die bei einer Gesamtdosis von 50 - 60 Gy eine Behandlungszeit von 5 bis 6 Wochen benötigen. Meist ist die ambulante Bestrahlung möglich.

Primäre oder präoperative Bestrahlung

Inoperabilität ist meist begründet im fortgeschrittenen Tumorstadium. Zusätzlich finden sich bei etwa der Hälfte dieser Patienten bereits Metastasen oder sind im Verlauf der nächsten Monate zu erwarten. Die lokale Behandlung kann daher nicht ausreichend sein. Langjährige Versuche mit der Chemotherapie haben zu keinerlei ermutigenden Ergebnissen geführt. Die Remissionsraten lagen zwischen 13 und 21%. Im Vergleich dazu ist die Remission auf Strahlentherapie mit ca. 50 % noch deutlich besser, so daß bislang die Radiatio als die Methode der Wahl beim inoperablen BC galt.

Studien zu Kombinationsverfahren von Strahlen- und Chemotherapie konnten in den letzten Jahren einen Gewinn für die Remission und das Überleben zeigen, so daß diese Modalitäten nun verstärkt diskutiert werden müssen. Die wirksamsten Zytostatika scheinen das Cisplatin und das Taxol, oder ähnliche, sowie Epirubicin und Ifosfamid zu sein. Die meisten neuen Studien ranken sich um diese Medikamente in serieller oder paraller Gabe zu einer Strahlentherapie. Die Zytostatika werden bei den Konzepten als Radiosensitizer eingesetzt.
Eine demnächst abzuschließende Phase III - Studie wurde von der Lungenklinik Lostau und der Klinik für Strahlentherapie konzipiert. Verglichen wurde die Strahlentherapie bis 60 Gy mit einer eng-seriellen Gabe von Epirubicin und Ifosfamid. Eine Zwischenauswertung nach etwa 50 Patienten zeigt keinen Unterschied bei beiden Armen.

Die Klinik für Strahlentherapie nimmt derzeit an einer Multizenter-Studie Phase III teil, die von Würzburg und München ausgeht. Nach zwei initialen Zyklen einer Chemotherapie mit Paclitaxel und Cisplatin wird die Remission geprüft. Bei ausreichendem Ansprechen (d.h. keine Tumorprogression) erst wird der Patient in die Studie randomisiert zwischen einer parallelen Radiochemotherapie und einer alleinigen Radiotherapie.

Noch sind die Daten zur Radiochemotherapie beim Bronchialkarzinom alles andere als gesichert. Es ist tragisch, daß trotz der hohen Inzidenz der Bronchialkarzinome gute Studienkonzepte zu wenig bedient werden. Jeder Therapeut kocht sein eigenes Süppchen, und der Patient bleibt auf der Strecke. Wichtig ist, daß alle Patienten mit Bronchialkarzinom, bei denen eine kurative, nicht-operative Behandlung ansteht, in Studien wie oben aufgenommen werden.

Techniken der Strahlentherapie

Im Thoraxbereich spielt die Bestrahlungstechnik eine große Rolle hinsichtlich der Nebenwirkung, da die Lunge eine Toleranzdosis von nur ca 25 Gy hat, der Tumor jedoch 60 und mehr Gy zur Sterilisierung benötigt.

Die neuen Techniken der 3-dimensionalen Konformationsbestrahlung spielen daher gerade hier eine große Rolle. Mit verbesserter Dosisapplikation und besserer

Bildgebung kann das Bestrahlungsvolumen meist deutlich kleiner ausfallen als früher, so daß bei gleicher oder sogar besserer Verträglichkeit Dosen bis über 70 Gy in Einzeldosen von 1,8 bis 2 Gy erreichbar sind.

Nebenwirkungen

Die vorherrschende Komplikation ist die radiogene Pneumonitis mit anschließender Lungenfibrose. Mit ihr muß man abhängig von der Dosis und dem Bestrahlungsvolumen bei 5 bis 15% der Patienten rechnen. Die Lunge ist ein früh reagierendes Gewebe, so daß bereits unter der fraktionierten Radiatio die Symptomatik mit Atembeschwerden, Schlappheit und Fieber durch die Pneumonitis auftreten kann. Das Zeitintervall kann jedoch auch bis 6 bis 8 Wochen nach Ende der Bestrahlung währen. Bei entsprechendem Verdacht ist die Bestrahlung umgehend auszusetzen; der Patient erhält hochdosiert Prednisolon und eine ausreichend breite Antibiose. Üblicherweise wird eine stationäre Aufnahme empfohlen. Mit dieser Therapie kann eine Fibrose vermindert oder verhindert werden. Es zeigen sich jedoch auch Fibrosen ohne das vorherige klinische Bild der Pneumonitis.

Die Mediastinalorgane sind wesentlich strahlenresistender. Patienten berichten allerdings über Schluckbeschwerden durch eine radiogene Ösophagitis. Auch können sich bronchiale Reizungen wie Husten zeigen. Der Herzmuskel oder das Perikard wird bei typischer Lage des Tumors nicht voll im Feld erfaßt und macht üblicherweise wenig Probleme.

Bei Kombinationsbehandlungen werden üblicherweise die o.g. Komplikationsraten und -grade erhöht. Entsprechende Supportivmaßnahmen sind zu ergreifen, insbesondere die Gabe von G-CSF.

Schlußbemerkung

Die Behandlung des Bronchialkarzinoms ist eine interdisziplinäre Aufgabe. Während in der Therapie bislang die Operation bzw. die Strahlentherapie beherrschend war, sind mit den oben beschriebenen kombinierten Behandlungsformen alle Kollegen, d.h. auch der internistische Onkologe gefragt. Die Operation kann noch die besten Heilungschancen versprechen, allerdings nur bei sehr ausgesuchten Patienten. Dieses Privileg sollte jedoch , ev. zuzüglich einer postoperativen Bestrahlung, auch immer genutzt werden. Wichtig ist die Trennung zwischen rein palliativ zu behandelten Fällen und dem kurativen Ansatz bei Inoperabitität. Die richtige kurative Therapie für diese Patienten ist noch nicht gefunden. Studien müssen Klärung bringen, und kein Patient sollte außerhalb von solchen Studien behandelt werden.

Neue Chemotherapeutika - Innovation oder Stagnation?

U. G a t z e m e i e r

Die Chemotherapie des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms hat sich in den letzten Jahren aufgrund verbesserter Therapieoptionen auch bei fortgeschrittenen Tumorstadien etabliert. In den letzten Jahren sind eine Reihe neuer aktiver Substanzen in die Therapie des NSCLC eingeführt worden. Zu ihnen gehören Gemcitabine, die Taxane Paclitaxel und Docetaxel, Vinorelbin, Tirapazamin sowie die Topoisomerase I -Inhibitoren Topotecan und Irinotecan. Diese sogenannten „neuen Substanzen“ zeichnen sich aus durch gute Wirksamkeit und zum Teil ausgesprochen günstiges Nebenwirkungsprofil, so daß auch die Möglichkeiten für eine Kombinationstherapie sich dadurch erweitert haben.

Gemcitabine

Gemcitabine ist ein Antimetabolit. In Phase-II-Studien hat sich eine Dosierung von 1000-1250 mg/qm an den Tagen 1, 8 und 15 durchgesetzt. In mehreren Phase-II-Studien zeigt sich eine konsistente Ansprechrate von über 20% mit Überlebenszeiten, die im Median bei 9 bis 10 Monaten lagen. Das Einjahresüberleben lag in einer Größenordnung von 30 bis 40%. Diese Substanz zeichnet sich durch ein ausgesprochen günstiges Nebenwirkungsprofil aus. Die Rate an WHO III- und IV-Toxizitäten ist ausgesprochen niedrig. Eine wesentliche Knochenmarksdepression ist durch diese Substanz nicht zu verzeichnen. Zwischenzeitlich vorliegende randomisierte Studien zeigten eine gleiche Aktivität wie die Kombination Cisplatin/ Etoposid. Kombinationen von Gemcitabine plus Cisplatin ergaben Ansprechraten von etwa 50%.

Paclitaxel

Paclitaxel gehört zur Stoffgruppe der Taxane und bewirkt eine Mitosehemmung durch Hemmung der Microtubulusdepolimerisation durch Stabilisierung der Microtubili. In diversen Phase-II-Studien erwies sich Paclitaxel als ausgesprochen gut wirksam mit Remissionsraten zwischen 21 und 30%. Die Dosierung betrug dabei zwischen 175 und 240 mg/qm zunächst als 24-Stunden-Infusion, jetzt überwiegend als 3- bzw. 1-Stunden-Infusion. Die haematologische Toxizität ist bei der 24-Stunden-Infusion deutlich stärker ausgeprägt. Bei der 3-Stunden-Infusion ist der Anteil der Patienten mit WHO III- und IV-Neutropenie deutlich geringer.

Kombinationschemotherapien mit Carboplatin bzw. Cisplatin zeigen eine Remissionsrate von etwa 50%. In mehreren randomisierten Studien zeigte sich Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin einer Standardkombination von Cisplatin/Teniposid bzw. Cisplatin/Etoposid überlegen in Bezug auf Remissionsrate, time to progression und zum Teil im Überleben. Auch die Lebensqualitätsanalyse in diesen prospektiv randomisierten Studien zeigte in allen Fällen einen deutlichen Vorteil für die Kombination aus Paclitaxel und Platinderivat.

Docetaxel

Docetaxel ist ein weiteres semisynthetisches Taxanderivat, das in Phase-II-Studien Ansprechraten zwischen 20 und 30% erbrachte. Die Dosierung lag zwischen 60 und 100 mg/qm alle 3 Wochen. Die wesentliche Toxizität ist auch für dieses Derivat die Leukopenie bzw. Neutropenie.

Vinorelbine

Vinorelbine ist ein halbsynthetisches Vinca-Alkaloid. In Phase-II-Monotherapie-Studien zeigte sich eine Aktivität mit Ansprechraten in der Größenordnung zwischen 20 und 30%. In randomisierten Studien erwies sich Vinorelbine gegenüber 5-FU/Leukoverin als eindeutig überlegen. Auch im Vergleich mit best supportive care bei älteren Patienten zeigte eine kürzlich publizierte prospektive Studie einen deutlichen Überlebensvorteil für die mit Vinorelbine-Monotherapie behandelten Patienten.

Tirapazamine

Tirapazamine ist eine Substanz, die insbesondere unter hypoxischen Bedingungen eine cytotoxische Wirkung entfaltet. In der Kombination mit Cisplatin liegen die Ansprechraten bei etwa 20%. In einer randomisierten Studie erwies sich Tirapazamine/Cisplatin gegenüber Cisplatin/Etoposid als eindeutig überlegen in Bezug auf die Ansprechrate wie auch die Überlebenszeiten.

Zusammenfassung

Das therapeutische Spektrum für die Chemotherapie des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms kann durch die Einführung dieser neuen Substanzen deutlich erweitert werden. Insbesondere das zum Teil deutlich bessere Nebenwirkungsspektrum erlaubt eine Vielzahl neuer Therapiekombinationen, die auch unter Lebensqualitätsgesichtspunkten sich den sogenannten alten Substanzen als durchaus überlegen erweisen könnten. Der endgültige Stellenwert ist in weiteren prospektiven Phase-III-Studien zu definieren. Darüber hinaus ergeben sich beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom weitere interessante Therapieansätze durch Einführung der Metalloproteinase-Inhibitoren und Antiangiogenese-Substanzen.

Tumorimmunologie - neue Wege in der Onkologie?

T. W e l t e

Epidemiologie

Das Bronchial-Karzinom ist der weltweit am häufigsten vorkommende Tumor. Jährlich werden fast 1 Million neuer Fälle registriert (1), die Zahl steigt dabei zur Zeit um etwa 0,5% pro Jahr. Bronchial-Karzinome sind überwiegend eine Erkrankung entwickelter Gesellschaften (2/3 alle Fälle), die Steigerungsraten sind in sich schnell wirtschaftlich entwickelnden Ländern (Türkei, Südost-Asien) besonders hoch. Die Prognose der Erkrankung ist aus verschiedenen Gründen (Diagnosestellung erst in späten Stadien, bisherige Therapieregime mit unzureichender Langzeitwirksamkeit) schlecht, die 5-Jahresüberlebensrate nach Diagnosestellung liegt deutlich unter 10%. Im Bereich der Europäischen Union ist das Bronchialkarzinom für 1/4 aller Tumorerkrankungen, jedoch für 1/3 der Tumor bedingten Todesfälle bei Männern verantwortlich (2). Die Inzidenz bei Frauen liegt deutlich niedriger, allerdings zeigen sich, in erster Linie aufgrund des veränderten Rauchverhaltens, hier enorme Steigerungsraten (110% in 7 Jahren in USA), so daß mit Beginn des nächsten Jahrtausends damit zu rechnen ist, daß das Bronchialkarzinom auch bei Frauen zum zahlenmäßig bedeutendsten Tumor werden wird.
Neben dem Zigarettenrauchen sind berufliche Noxen (Asbest, arsenhaltige Metallverbindungen, Hydrocabone, chemische Verbindungen wie Vinylchloride) der wichtigste Risikofaktor in der Entstehung dieser Tumorart, so daß präventiven Maßnahmen in der Zukunft eine bedeutende Rolle zukommt.

Ätiologie

Es ist allgemein akzeptiert, daß sich die Pathogenese des Bronchial-Karzinoms in verschiedenen Schritten vollzieht. Die weit bekannte klinische Beobachtung, daß die Latenz zwischen dem Kontakt zu einem Karzinogen wie beispielsweise Asbest und der Entstehung eines Tumors Jahrzehnte betragen kann, hat zu der Annahme geführt, daß verschiedene pathologische Ereignisse in diesem Zeitraum zusammentreffen müssen, um zur Tumorerkrankung zu führen.
Klassischerweise wurden vier Phasen der Tumorentstehung identifiziert (3):
1. die Initiation, eine frühe, schnelle und weitestgehend irreversible Schädigung von Zellen; aufgrund von Kontakt zu Karzinogenen kommt es zur Mutation genetischen Materials.
2. die Promotion, in dem sich die Zellen über lange Zeiträume mehr und mehr verändern und Charakteristika maligner Strukturen annehmen,
3. die Konversion, in der die Fähigkeit zu invasivem Wachstum erworben wird und
4. die Progression, in der kontinuierliche Zellreplikation und Fähigkeit zur Metastasenbildung aquiriert werden. In die beiden letzten Phasen sind in starkem Maße genetische Veränderungen involviert, die Bedeutung von einigen Tumorsuppressorgenen und Onkogenen soll im folgenden kurz beschrieben werden.
Das p53 Gen ist das bekannteste Tumorsuppressorgen. Es verhindert durch Kontrolle von DNA Transcription normalerweise die Transformation von Zellen und

kontrolliert damit Zellwachstum und -teilung. Mutationen dieses Gens und damit Funktionsverlust können in der Mehrzahl kleinzelliger und nicht kleinzelliger Bronchialtumoren festgestellt werden.
K-ras ist ein Onkogen, das ein Protein (p21 ras) codiert, dessen Bedeutung in der Transduktion von Wachstumssignalen über die Zellmembran liegt. Inaktivierung von Suppressorgenen ist auch bei Verlust oder Deletion des kurzen Armes des Chromosoms 3 zu beobachten. Während diese Onkogene überwiegend bei Adenokarzinomen zu finden ist, finden sich Myc Onkogene vermehrt bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Obwohl man experimentell durch Veränderung der DNA Sequenzen in oben angegebener Weise tatsächlich Bronchialkarzinome induzieren kann, sind die genauen tumorerzeugenden Schritte nicht im Einzelnen aufgeklärt. Weitere Erkenntnisse lassen jedoch sowohl im Hinblick auf präventive Schritte - Chemoprotektion, z.B. mit Retinoiden oder Thiol- haltigen Komponenten (N-Acetylcystein)- neue Ansätze erwarten.

Klassische Therapieansätze

1. Operation:

Operative Verfahren stellen bei nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen die Therapieoption der Wahl dar, weil sie die größte Aussicht auf Heilung und Langzeitüberleben darstellen. Durch die Anwendung neuer, lappenerhaltende Operationsverfahren hat sich die peri- und postopertive Letalität durch Rechtsherzprobleme deutlich senken lassen. Die 5-Jahresüberlebensrate der Operation liegt heute in großen Studien übereinstimmend (4) bei ca. 70% für einen T1 und knapp 60% für einen T2 Tumor. Bei Diagnosestellung eines Bronchialtumors sind jedoch bereits 70% der Patienten in einem inoperablen Stadium, bei kleinzelligen Tumoren, die aufgrund ihrer frühen Metastasierungstendenz nur im Stadium I operativ versorgt werden können, bereits über 90%.

2. Strahlen- und Chemotherapie

Die Ergebnisse beider Therapieverfahren sind - aus unterschiedlichen Gründen - trotz permanenter Weiterentwicklung der angewandten Verfahren (3D-Strahlentherapie, Hyperfraktionierungsschemata, Hochdosis-Kombinationschemotherapie) bescheiden (Tab.1).

Tabelle 1 (modifiziert nach 5 und 6):
Ergebnisse von Strahlen- bzw. Chemotherapie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

Radiatio			Chemotherapie		
Autor	**Pat. n**	**5-Jahres-Überleben (%)**	**Regimen**	**Pat. n**	**mittl. Überleben (Monate)**
Sandler	**77**	**15**	**CAP**	**443**	**3-4**
Talton	**77**	**17**	**PE**	**974**	**7-8**
Cooper	**72**	**6**	**PV**	**636**	**6-12**
Dosoretz	**152**	**10**	**MIP**	**106**	**9-10**
Kaskowitz	**53**	**6**	**MVP**	**604**	**4-11**

C: Cyclophospamid, A: Doxorubicin, P: Cisplatin; E: Etoposid, V: Vinca-Alkaloid, M: Mitomycin C, I: Ifosfamid

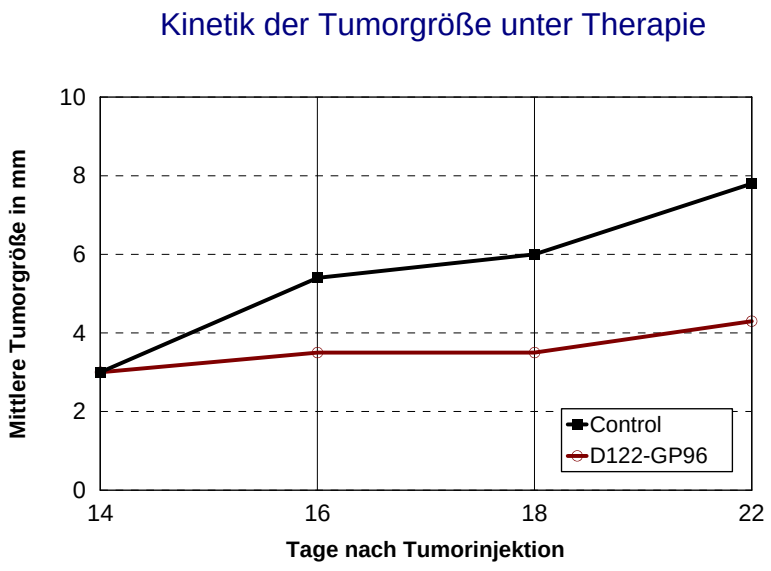
Problem der Strahlentherapie ist dabei vor allem die mangelnde lokale Tumorkontrolle, Frührezidive sind häufig. Bei der Chemotherapie steht die Resistenzentwicklung der Tumorzelle gegenüber den eingesetzten Substanzen im Vordergrund, vor allem ein Problem in der Behandlung der primär sehr chemotherapiesensitiven kleinzelligen Tumoren. Die insgesamt schlechten Ergebnisse monomodaler Therapieschemata haben dazu geführt, daß heute versucht wird, über eine Kombination aller Verfahren bessere Ergebnisse zu erreichen. Über Stammzellseparation wird versucht, das Problem der Knochenmarkstoxizität zu mindern und höhere Bestrahlungs- und Cytostatikadosen zuzulassen. Gerade bei den Tumoren im Stadium IIIa/b - ohne Fernmetastasen - könnte durch Tumorverkleinerung unter kombinierter Radio/Chemotherapie eine Resektabilität erreicht werden. Ergebnisse großer, kontrollierter Studien stehen aus, erste Ergebnisse - vor allem unter Einbeziehung neuer Substanzen (Taxane, Topoisomerasehemmer) sind ermutigend (7).

Immuntherapie

Die schlechten Ergebnisse der klassischen Therapie und neue Erkenntnisse hinsichtlich Pathogenese und Biologie von Tumoren haben zur Entwicklung gänzlich anderer Therapieansätze auf immunologischer Basis geführt. Zwei - in Tierexperimenten vielversprechende - Prinzipien sollen im Folgenden vorgestellt werden, nämlich die Anwendung von autologen, von Tumorzellen abstammenden Hitze Schock Proteinen (8) und die Adenovirus vermittelte Gentherapie mit Zelltod- bzw. Zytokin-Expression induzierenden Genen (9).

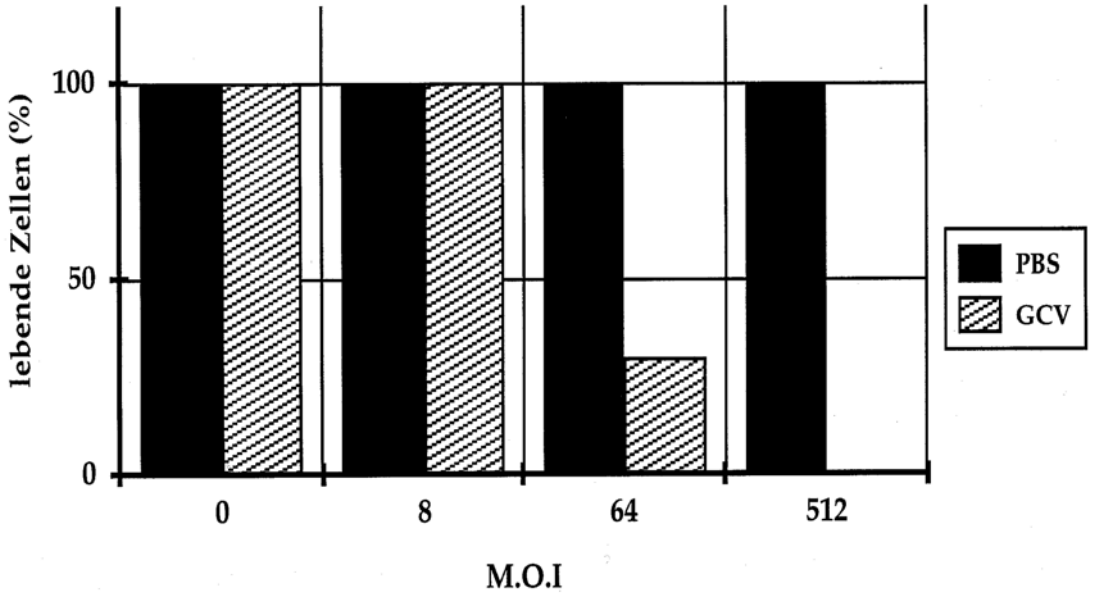
Aus Zellen gereinigte Hitze Schock Proteine sind in der Lage, eine Vielzahl von Antigenen der Zellpopulation zu präsentieren, aus der sie isoliert wurden. Die zytotoxische T-Zellantwort des Organismus gegenüber den Herkunftszellen wird damit potentiert, ohne daß andere Zellpopulationen geschädigt werden. Wenn man im Tierexperiment (Maus) einen Lungentumor durch Injektion von Tumorzellen in den Fußrücken induziert (sogenanntes Lewis-Lung Modell), zeigen sich nach 11 Tagen sichtbare und palpable Lungenmetastasen. Das aus der Tumorzellinie D122 gewonnene Hitze Schock Protein GP96 wurde darauf für 5 Wochen therapeutisch appliziert und zeigte einen deutlichen Rückgang der Tumormetastasen (Abb. 1).

Abbildung 1:



Weitere Experimente belegten, daß verschiedene Zellpopulationen (T-Helfer- und T-Suppressorzellen, natürliche Killerzellen) an dem als Reaktion auf die Antigenexpression der Hitze Schock Proteine stattfindenden Zelluntergang beteiligt sind. Die Überlebenszeit der Mäuse verbesserte sich hochsignifikant. GP96 erwies sich auch in Hinblick auf Immunisierung gegenüber dem Tumor als erfolgreich. Führte man bei Mäusen, denen Tumorzellen in den Fußrücken injiziert wurden, vor dem Auftreten von Metastasen eine Amputation durch, so zeigten diese sich in der Kontrollgruppe trotzdem nach wenigen Wochen, alle Tiere starben innerhalb von 45 Tagen. Nach postoperativer Behandlung mit GP96 (einmal wöchentlich für 4 Wochen) war die 250 Tage Überlebensrate 80%. Nebenwirkungen im Sinne von Autoimmunphänomenen wurden auch in der Langzeitbeobachtung nicht beobachtet. In einer ersten, noch nicht publizierten Phase I-Studie (Srivastava PK, University of Conneticut School of Medicine, Farmington) zeigten sich ebenfalls nach einem Jahr keine Autoimmunphänomene. Der hier gewählte Ansatz mit Hitze Schock Proteinen bietet den Vorteil, daß gegen einen spezifischen Tumor ohne Kenntnis der zwischen individuellen Tumoren sehr unterschiedlichen Antigenausstattungen therapiert werden kann.
Der zweite, gentherapeutische Ansatz bietet zwei Therapiemöglichkeiten:
Bei dem Suicidgentherapie genannten Verfahren wird ein Gen in die Tumorzellen eingebracht, das die Bildung eines Proteins induziert. Dieses ist in der Lage, aus einem ungefährlichen Pro-Drug einen toxischen Metaboliten zu machen, der nur die Zellen tötet, die das Protein exprimieren. Die Gruppe aus Houston verwendet hierzu Herpes simplex Virus Thymidin Kinase (HSV-tk), die das Virostatikum Gangciclovir in eine hoch toxische Substanz verändert. Im Mausmodell läßt sich dadurch die Entwicklung von Lebermetastasen eines Lungenkarzinoms deutlich reduzieren (Abb. 2).

Abbildung 2
Zellabtötung unter ADV-tk



Beim zweiten Ansatz werden Zytokin produzierende Gene in die Tumorzelle eingebracht. Interleukin-2 ist ein wichtiger Faktor der T-Zellaktivierung und -replikation. Exprimiert die Tumorzelle vermehrt IL-2, erhöht sich die zytotoxische Aktivität dieser Zellen auf diese. IL-2 Gentherapie ist im genannten Mausmodell nicht in der Lage, eine Metastasenreduktion zu erreichen. In Kombination mit HSV-tk kommt es jedoch zu einer gegenüber der Monotherapie mit HSV-tk deutlich verbesserten Metastasen reduzierenden Wirkung. Die Hauptaufgabe der Zytokininduktion liegt dabei in der Verhinderung lokaler Rezidive und Fernmetastasen. Es zeichnet sich jedoch ab, daß dies nur mit einer wiederholten Applikation IL-2-erzeugender Tumorzellen möglich ist. Diese wiederholte Gentherapie mit adenoviralen Vektoren birgt das Problem der Immunisierung gegen den Vektor mit sich, daß bisher alle Virustransfermodelle betrifft und nicht vollständig gelöst werden konnte.
Die Immuntherapie von Lungenkarzinomen steckt - trotz der genannten erfolgreichen Tiermodelle - in den Anfangsstadien. Es wird abzuwarten sein, ob der Schritt zur Anwendung beim Menschen gelingt. Wenn ja, könnte sie die Tumortherapie revolutionieren und die Prognose der Erkrankung erheblich verbessern. Bis dieses Ziel erreicht werden kann, sind jedoch noch Jahre der Forschung und Entwicklung notwendig.

Literatur:

1. Parkin, DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. Int J Cancer 1993; 54: 594-606
2. Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. Eur J Cancer 1990; 26:1167-1256

3. 3. van Zandwijk N. Aetiology and prevention of lung cancer. Eur Resp Mon 1995; 1: 18-49
4. Shields TW. Surgical therapy for carcinoma of the lung. Clin Chest Med 1993; 14:121-47
5. van Houtte P, Mornex F. Radiotherapy of non-small-cell and small-cell lung cancer. Eur Resp Mon 1995;1:241-68
6. Thatcher N, Ranson M, Anderson H. Chemotherapy in non-small-cell lung cancer. Eur Resp Mon 1995;1:269-305
7. Elias A. Dose-Intensive Therapy in small cell lung cancer. Chest 1998; 113: 101S-106S
8. Tamura Y, Peng P, Liu K, Daou M, Srivastava PK. Immunotherapy of tumors with autologous tumor-derived heat shock protein preparations. Sciene 1997; 278: 117-20
9. Kwong YL, Chen SH, Kosai K, Finegold M, Woo SL. Combination therapy with suicide and cytokine genes for hepatic metasis of lung cancer. Chest 1997; 112:1332-37

Autofluoreszenz zur Früherkennung

R. M. H u b e r

Das Bronchialkarzinom ist zu einer der häufigsten Krebserkrankungen geworden. Die **Prognose** des Bronchialkarzinoms hat sich aber trotz intensiver und aufwendiger therapeutischer Bemühungen kaum verbessert, die 5-Jahres-Überlebensraten liegen seit Jahrzehnten für die Gesamtheit der Patienten mit Bronchialkarzinom in günstigen Statistiken zwischen 10 und 13 %. Die Prognose ist nur bei früher Erkennung des Tumors als günstig einzuschätzen. **Periphere Tumoren** bis zu einer Größe von 3 cm (T1) ohne Lymphknotenmetastasen haben eine wesentlich bessere 5-Jahresüberlebensrate (75,5 %) als Tumoren, die eine Größe von 3 cm und darüber haben (T2NO 57 %). Die Prognose verschlechtert sich weiter deutlich bei Vorliegen von hilären Lymphknotenmetastasen. Für das röntgenologisch invisible **frühe endobronchiale Karzinom** werden Heilungsraten durch die Resektion von ca. 90 % angegeben. Dafür sind jedoch ausgedehnte chirurgische Eingriffe mit erheblichem Funktionsverlust erforderlich. Bei solchen Patienten ist aber bereits mit einem zweiten Karzinom in 10 - 20 % zu rechnen. Vermutlich sind bei diesen Patienten die Photodynamische Therapie und auch andere endobronchiale Verfahren wie die endoluminale Brachytherapie oder Elektrotherapie eine Alternative zur Chirurgie. Ebenso könnte bei solchen Patienten mit frühen malignen und prämalignen Veränderungen die Chemoprävention von Relevanz sein. Vermutlich besteht nämlich ein Carcinoma in situ für einige Jahre, bis es in ein invasives Karzinom übergeht.

Für das periphere Bronchialkarzinom ist eine Früherkennung durch das Röntgenbild möglich (zufällig entdeckter Rundherd). Für das zentrale Bronchialkarzinom ist neben sputumzytologischen, molekularbiologischen und -genetischen Methoden nur die Bronchoskopie verfügbar. Die Weißlicht-Bronchoskopie weist aber eine ungenügende Sensitivität für das frühe Bronchialkarzinom auf. Die Detektionsraten von Carcinomata in situ im Bronchialsystem betragen besipielsweise nur 29 %, Pathologen erkennen makroskopisch bei der Autopsie ebenfalls nur 41 % dieser Veränderungen. Deswegen wurden verschiedene Fluoreszenzmethoden entwickelt, die eine wesentlich bessere Sensitivität aufweisen.

Das **Prinzip der Photodynamischen Diagnostik** beruht darauf, daß ein Fluoreszenzunterschied zwischen dem Normalgewebe und dem (prä-)maligne veränderten Gewebe besteht. Bei der Autofluoreszenz ist dies durch unterschiedlichen Chromophorenbesatz im Normal- und Tumorgewebe und unterschiedliche Gewebsdicken zu erklären. Die medikamentös induzierte Fluoreszenz nutzt das unterschiedliche Aufnahme- und Verarbeitungsverhalten des Tumors im Vergleich zum Normalgewebe. Dieser Unterschied kann durch Anregungs-Licht entsprechender Wellenlänge (meist im blauen und / oder violetten Bereich) sichtbar gemacht werden. Mindestens zwei dieser Prinzipien (Autofluoreszenz-Detektion und Applikation von Delta-Aminolävulinsäure) können mit vertretbarem Aufwand bei entsprechenden Patienten zur Lokalisation von solchen Tumoren eingesetzt werden. Auch Fragen zur Karzinogenese im Bronchialsystem können mit diesen Methoden untersucht werden.

Für die **Untersuchung der Autofluoreszenz** stehen zwei Verfahren kommerziell zur Verfügung: das LIFE-System und das D-Light AF.
Bei beiden Verfahren werden die Chromophoren im Gewebe, insbesondere in der Submukosa, durch Licht definierter Wellenlänge angeregt. Diese Chromophoren emittieren daraufhin Fluoreszenzlicht. Der Unterschied zwischen Normal- und Tumorgewebe ergibt sich durch unterschiedlichen Chromophoren-Besatz und die unterschiedliche Gewebedicke. Dadurch kommt es über dem Tumorareal v.a. zu einem Abfall der Intensität der Fluoreszenz.
Das **LIFE**-System (lung imaging fluorescence endoscope) wurde in Vancouver um 1990 entwickelt. Hierbei wird sichtbares blaues Licht aus einem Helium-Kadmium-Laser auf die Bronchialschleimhaut eingestrahlt. Das resultierende Fluoreszenzbild wird als Pseudobild auf einem Monitor dargestellt.
Das System **D-Light AF** verwendet eine herkömmliche Xenon-Lichtquelle mit Anregung durch breitbandiges Blaulicht sowie einem Filter auf dem Okular des Bronchoskops. Das Hin- und Herschalten zwischen Autofluoreszenz- und Weißlicht-Anregung mittels derselben Lichtquelle ist durch Knopfdruck oder Fußschalter problemlos und ohne zeitliche Verzögerung gewährleistet. Aufgrund der hohen Lichtstärke ist eine direkte endoskopische Betrachtung des Autofluoreszenz-Bildes möglich. Die Übertragung des Autofluoreszenz-Bildes und des Weißlichtbildes mittels Kamera auf einen Monitor ist genauso möglich.
Das LIFE-System zeigte in einer Studie aus Vancouver und einer nordamerikanischen Studie bei Präkanzerosen eine Steigerung der Sensitivität um das 1,9- bis 2,7-fache. Die vorläufigen Ergebnisse mit dem D-Light AF sind mindestens genauso gut bei deutlich geringerem technischen und zeitlichem Aufwand. Eine randomisierte europäische Studie überprüft derzeit diese Daten.
Ebenso laufen derzeit erste Vergleiche zwischen der Autofluoreszenz-Diagnostik und der Photodynamischen Diagnostik mittels inhalativ applizierter 5-Aminolävulinsäure. Auch die Kombination von Autofluoreszenz und 5-Aminolävulinsäure-induzierter Fluoreszenz ist mittels des D-Light AF möglich und wird derzeit geprüft.
Falls sich die Effizienz dieser Methoden weiterhin bestätigt, sind die Fluoreszenzmethoden bei Hochrisikogruppen unter Studienbedingungen zu überprüfen. Als Risikopersonen sind anzusehen Patienten mit Z. n. Resektion eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms, Z. n. Resektion eines HNO-Tumors, Langzeitüberlebende eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms, Personen mit beruflicher Karzinogen-Exposition (u. a. Asbest, Radon), Raucher mit familiärer Karzinom-Anamnese, metabolischem Polymorphismus und chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen.

Literatur:

Battey J.F., Brown P.H., Gritz E.R., Hong W.K., Johnson B.E., Karp D.D., Mulshine J. L., Shaw G.L., Shopland D.R., Sunday M.E., Szabo E.: Primary and Secondary Prevention of Lung Cancer: an International Association for the Study of Lung Cancer workshop. Lung cancer **12** (1995) , 91

Edell E.S., Cortese D.A.: Photodynamic therapy in the management of early superficial squamous cell carcinoma as an alternative to surgical resection. Chest **102**, 1319 (1992).

Häußinger K., Stanzel F., Huber R.M., Pichler J., Stepp H.: Autofluorescence Detection of Bronchial Tumors with the D-Light/AF. Ther. Endoscopy. **5** (1999), 105 – 112

Huber R.M., Gamarra F, Hautmann H, Häußinger K, Wagner S, Castro M, Baumgartner R.: 5-Aminolaevulinic Acid (ALA) for the Fluorescence Detection of Bronchial Tumors. Diagn. Ther. Endoscopy. **5** (1999), 113 - 118

Huber R.M., Gamarra F, Leberig A, Stepp H, Rick K, Häußinger K, Baumgartner R.: Stellenwert der Fluoreszenzmethoden in der bronchologischen Diagnostik: Früherkennung des Bronchialkarzinoms möglich?. Atemw.-Lungenkrkh. **21** (1995), 558-561

Hung J, Lam S, LeRiche J.C., Palcic B.: Autofluorescence of normal and malignant bronchial tissue. Lasers Surg. Med. 11, 99 (1991).

Lam S., MacAulay C., Hung J, LeRiche J., Profio A.E., Palcic B.: Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscopic device. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **105**, 1035 (1993).

Lam S., MacAulay C., LeRiche J.C., Ikeda N., Palcic B.: Early localization of bronchogenic carcinoma.. Diagn. Therap. Endoscopy **1** (1994), 75 – 78

Lam S., Kennedy T., Unger M., Millo Y.E., Gelmont D., Rusch V., Gipe B. Howard D., Le Riche J.C., Coldman A., Gazdar A.F.: Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. Chest **113** (1998), 696 - 702

Woolner L.B., Fontana R.S., Cortese D.A., Sanderson D.R., Bernatz P.E., Payne W.S., Pairolero P.C., PiehIer J.M., Taylor W.F.: Roentgenographically occult lung cancer: pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10-year period. Mayo Clin. Proc. 59, 453 (1984).

Kleinzelliges Bronchialkarzinom: Retrospektive 1993 –1997

W.-R. Guschall, I. Dittrich

Zusammenfassung
Von 1993 bis 1997 wurden an der Lungenklinik Lostau 387 Patienten mit einem Kleinzelligen Bronchialkarzinom diagnostiziert. Die Patienten waren im Durchschnitt 62,5 Jahre alt, das Verhältnis Männer : Frauen betrug 4 : 1. Nach einem "follow-up" von einem Jahr (01.01.1999) leben 22 Patienten (5,7%). 85% der Patienten (n=330) erhielten eine tumorspezifische Therapie (Operation, Radiatio, Chemotherapie). Die mediane Überlebenszeit der nicht behandelten Patienten beträgt 0,6 Monate (Durchschnitt: 1,9 Monate), die der behandelten Patienten 6,9 Monate (Durchschnitt: 10,2 Monate) [P < 0,001]. Symptomatik, relevante Vor- und Begleiterkrankungen, Schadstoffexpositionen, Alters- und Geschlechtsstruktur, Tumorstadium und Therapieverfahren werden hinsichtlich des Überlebens der ***behandelten Patienten*** ausgewertet. Die statistische Analyse der kumulativen Überlebensraten (Kaplan-Meier) zeigt, daß lediglich das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung den Therapieerfolg beeinflußt. Patienten im Stadium "limited disease" überlebten durchschnittlich 19,6 Monate (Median: 12,7 Monate), im Stadium "extensive disease I" 11,8 Monate (Median: 9,4 Monate), im Stadium "extensive disease II" 5,7 Monate (Median: 3,7 Monate) [P < 0,001].

Einleitung
20 bis 25 % aller diagnostizierten malignen epithelialen Lungentumoren sind "Kleinzellige Bronchialkarzinome". Die Tumorentität zeichnet sich gegenüber den "nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen" durch eine sehr hohe Zellproliferationsrate (rasche Tumorverdopplungszeit) und eine frühzeitige hämatogene Metastasierung aus (1). Daraus ergibt sich einerseits eine hohe Sensibilität des Tumors gegenüber der Chemo- und/oder Strahlentherapie, andererseits weist das Kleinzellige Bronchialkarzinom die schlechteste Prognose aller soliden epithelialen Tumoren auf.

Die therapeutischen Strategien orientieren sich am Allgemeinzustand des Patienten und am Tumorstadium. Nur wenige Patienten in frühen Tumorstadien (T1-2, N0, M0) können unter kurativer Zielstellung primär operiert werden. Die Kombination von Chemotherapie und Radiatio hat sich gegenüber einer alleinigen Chemotherapie bei begrenzter Tumorausdehnung (M0) als überlegen erwiesen (4, 6, 8, 9). Werden primär hämatogene Metastasen diagnostiziert, muß entsprechend dem Leistungsindex des Patienten entschieden werden, ob eine Poly- oder Monochemotherapie bzw. lediglich symptomatische Maßnahmen indiziert sind.

Die Aufarbeitung der klinischen und Überlebensdaten eines relativ großen Patientenkollektivs dient der eigenen Standortbestimmung und trägt zur Qualitätssicherung in der pneumologischen Onkologie bei. Erkenntnisse aus retrospektiven statistischen Analysen stellen wesentliche Entscheidungshilfen im ärztlichen Handeln

dar. Das diagnostische und therapeutische Procedere muß sich jedoch in erster Linie an der individuellen Situation des an einem malignen Tumor erkrankten Patienten orientieren.

Material und Methode

Im Zeitraum vom 01.01.1993 bis 31.12.1997 wurde an der Lungenklinik Lostau bei 1567 Patienten ein "maligner epithelialer Tumor der Lunge" histologisch und/oder zytologisch gesichert. Der Anteil Kleinzelliger Bronchialkarzinome betrug 24,7% (n=387).

Die statistische Auswertung der Patientendaten bezieht sich auf das Kollektiv der "Kleinzelligen Bronchialkarzinome" zum Stichtag 01.01.1999. Besonders berücksichtigt wurden die Patienten, die tumorspezifisch behandelt wurden. Analysiert wurden die Patientenangaben hinsichtlich der Vorerkrankungen, der individuellen und beruflichen Schadstoffexposition sowie der Symptomatik zum Zeitpunkt der ersten Anamneseerhebung, weiterhin Daten zum Alter und Geschlecht, zum Tumorstadium und zur Therapie. Ziel der Analyse war die Ermittlung der Überlebensraten (kumulatives Überleben nach Kaplan-Meier). Der Log-Rank-Test diente der Berechnung von Signifikanzen zwischen Teilkollektiven.

Ergebnisse

Die mediane Überlebenszeit des Gesamtkollektivs der 387 Patienten mit einem Kleinzelligen Bronchialkarzinom betrug 5,6 Monate (∅ 9,0 Monate), die Ein-Jahres-Überlebensrate 22,5%, die Zwei-Jahres-Überlebensrate 6,0%. 57 Patienten (14,7%) erhielten keine tumorspezifische Therapie, darunter 14 Personen, die eine Behandlung ablehnten (3,6 % des Gesamtkollektivs). Medianes Überleben [MÜ] und mittlere Überlebenszeiten [MÜZ] der nicht behandelten und behandelten Patienten sind hochsignifikant verschieden ($P < 0,001$): MÜ - 0,6 bzw. 6,9 Monate; MÜZ - 1,9 bzw. 10,2 Monate (Abbildung 1).

Die folgenden Analysen beziehen sich ausschließlich auf das Teilkollektiv der behandelten Patienten (n=330).
261 Männer (79,1%) und 69 Frauen (20,9%) waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung durchschnittlich 61,4 bzw. 62,8 Jahre alt (nicht signifikant). Ein Unterschied bezüglich des Überlebens läßt sich unter Einbeziehung aller Tumorstadien nicht ermitteln.

Tabelle 1: Alter, Geschlecht und Überlebensraten von 330 behandelten Patienten mit einem Kleinzelligen Bronchialkarzinom (mittlere Überlebenszeit: MÜZ / medianes Überleben: MÜ [in Monaten]).

	Ges.-Kollektiv	**Männer**	**Frauen**	**P**
N	330	261 (79,1%)	69 (20,9%)	
∅ Alter (Jahre)	61,7	61,4	62,8	n.s.

MÜZ	10,2	9,9	11,3	n.s.
MÜ	6,9	6,8	7,6	n.s.

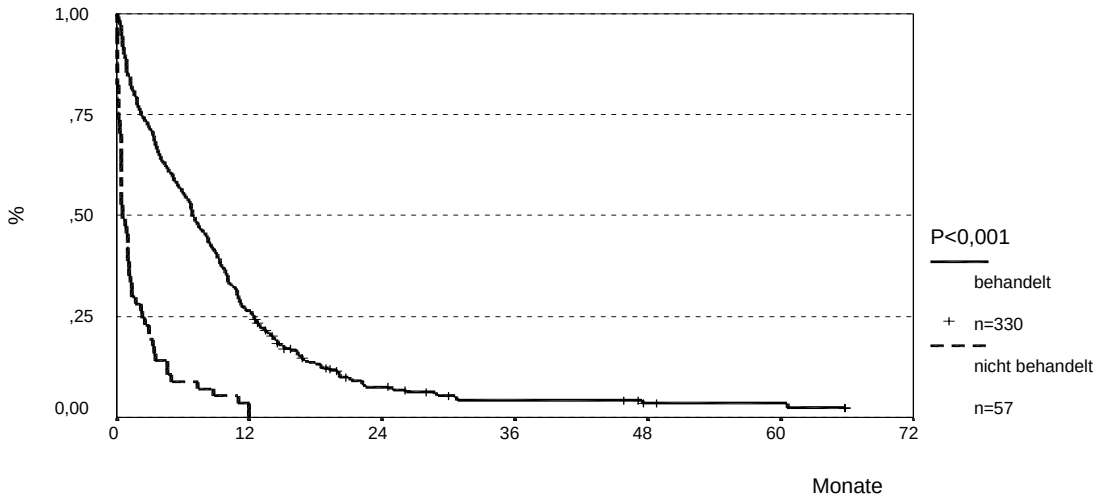


Abbildung 1: Überlebensrate behandelter und nicht behandelter Patienten mit einem Kleinzelligen Bronchialkarzinom.

70,3% der Patienten gaben anamnestisch mehr oder weniger relevante Vor- oder Begleiterkrankungen an. Am häufigsten vertreten waren die chronisch-ischämische Herzkrankheit (26,8%), die chronisch-obstruktive Bronchitis (25,3%), der Diabetes mellitus (15,9%) und die arterielle Hypertonie (12,0%). Ein Einfluß auf das Überleben ließ sich statistisch nicht sichern.

Die klinische Symptomatik war zu 47 bis 76% geprägt von Husten, Dyspnoe, Leistungsinsuffizienz, Gewichtsabnahme und Schmerzen. Nur 7,6% der Patienten waren symptomfrei; die Befunderfassung erfolgte bei ihnen anläßlich einer zufällig angefertigten Röntgenaufnahme der Thoraxorgane. Da die Symptomatik letztlich mit dem Tumorstadium assoziiert ist, kann an dieser Stelle auf eine Analyse hinsichtlich Überlebensvor- oder –nachteil in Bezug auf einzelne Symptome verzichtet werden. Patienten mit einem Zufallsbefund haben einen statistisch zu sichernden Überlebensvorteil (Median: 12,5 gegenüber 6,8 Monate)(Abbildung 2).

Abbildung 2: Kumulative Überlebensraten sympomatischer und durch röntgenographischen Zufall erfaßter Patienten.

88,6% der Patienten waren Raucher, 31,4% wiesen eine Asbest- und 4,7% eine silikogene Exposition auf. Die Überlebensraten der exponierten und nicht exponierten Patienten unterscheiden sich nicht.

58 Patienten (17,6%) wurden im Stadium “limited disease” [LD] diagnostiziert, 107 (32,4%) im Stadium “extensive disease I” [ED I] und 165 (50,0%) im Stadium “extensive disease II” [ED II]. Die durchschnittlichen Überlebenszeiten und das mediane Überleben ist für die Teilkollektive in der Tabelle 2 und der Abbildung 3 zusammengefaßt. Die Überlebensdaten unterscheiden sich hochsignifikant (P<0,001) voneinander.

Tabelle 2: Stadienbezogene Überlebensdaten (mittlere Überlebenszeit [Monate]: MÜZ / medianes Überleben [Monate]: MÜ / Ein-Jahres-Überlebensrate [%]: 1-J-ÜR / Zwei-Jahres-Überlebensrate [%]: 2-J-ÜR).

	N	**MÜZ**	**MÜ**	**1-J-ÜR**	**2-J-ÜR**
LD	58 (17,6%)	19,6	12,7	50,0	22,2
ED I	107 (32,4%)	11,8	9,4	32,7	8,7
ED II	165 (50,0%)	5,7	3,7	12,2	0,8

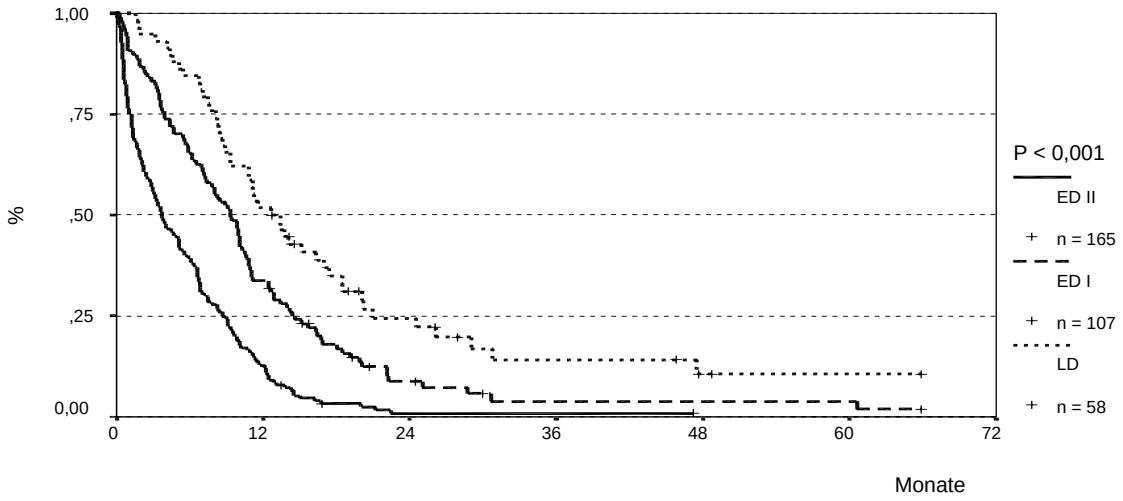


Abbildung 3: Kumulatives Überleben in den Stadien LD, ED I und ED II.

Als bedeutsam für das Überleben der Patienten im Stadium ED II [n = 165] haben sich Anzahl und Lokalisation der hämatogenen Metastasen erwiesen. Bei einer Organmanifestation wird eine mediane Überlebenszeit von 5,1 Monat ermittelt, sind drei oder mehr Organe betroffen, sinkt das mediane Überleben auf 1,3 Monate (P=0,0047). Am häufigsten werden Lebermetastasen gesichert (54,5%), gefolgt von Metastasen in den Nebennieren (24,2%), den Knochen (20,6%), dem Cerebrum (17,6%), den extrapulmonalen Lymphknoten (17,0%) und der Lunge (12,1%). In den übrigen Organen finden sich weniger als 10% der Metastasen. Die Überlebensdaten wurden einer Multivariantanalyse nach dem Cox-Modell unterzogen. Dabei ergibt sich eine negative Beeinflussung der Überlebensdauer beim Vorhandensein von Hirn- und Knochenmetastasen (P < 0,001) sowie bei Lebermetastasen (P = 0,0323). Andere Metastasenlokalisationen zeigen keinen Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit im Stadium ED II.

Die Therapie des Kleinzelligen Bronchialkarzinoms richtet sich nach dem Allgemeinzustand des Patienten, dem klinischen Stadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und dem Erkrankungsverlauf während der Behandlung. Die Anzahl der angewandten Therapiearten und –kombinationen sowie die zugehörigen Überlebenszeiten sind in der Tabelle 3 zusammengefaßt. Die Abbildung 4 zeigt das kumulative Überleben der Patienten, die ausschließlich eine Chemotherapie erhielten oder mit einer Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie behandelt wurden bzw. zusätzlich operiert wurden. Der Unterschied für das mediane Überleben ist statistisch signifikant (P < 0,001).

Tabelle 3: Therapiearten und -kombinationen (Chemotherapie: CT / Radiatio: RAD / Operation: OP / mittlere Überlebenszeit [Monate]: MÜZ / medianes Überleben [Monate]: MÜ / Ein-Jahres-Überlebensrate [%]: 1-J-ÜR / Zwei-Jahres-Überlebensrate [%]: 2-J-ÜR).

	N	**MÜZ**	**MÜ**	**1-J-ÜR**	**2-J-ÜR**
CT	187	5,5	3,5	10,2	1,2
RAD	9	2,8	3,2	-	-
OP	5	12,3	1,8	-	-
CT + RAD	97	15,2	10,9	43,3	11,2
CT + OP	4	6,2	5,5	-	-
OP + RAD	1	20,1	-	-	-
OP + RAD + CT	27	27,9	18,4	70,4	31,7

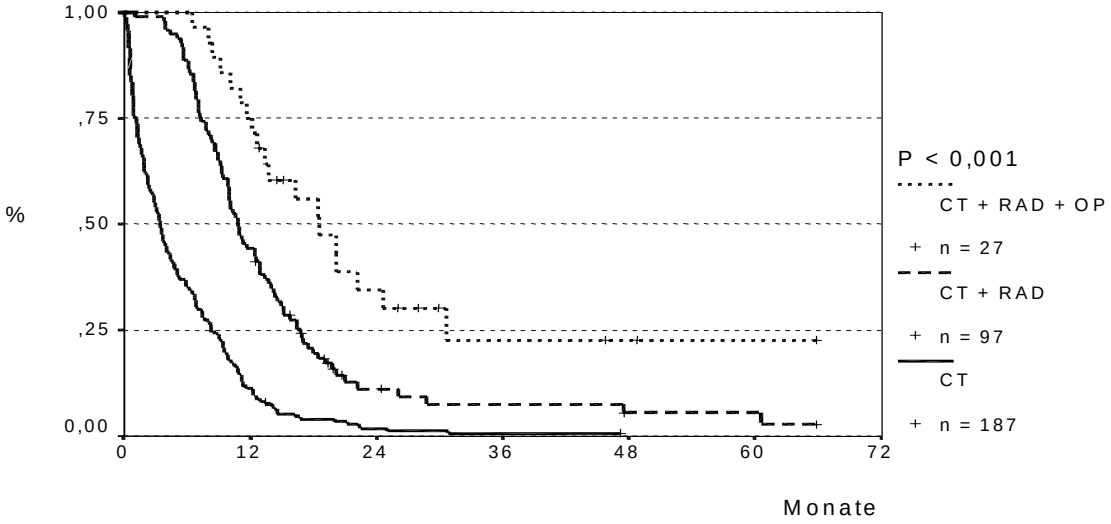


Abbildung 4: Kumulatives Überleben unterschiedlicher Behandlungsstrategien des Kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Chemotherapie; CT / Radiatio: RAD / Operation: OP).

Diskussion

Tumorbiologie und klinisches Stadium sind die entscheidenden Prognosefaktoren: hohe Zellproliferationsraten und frühzeitige Metastasierung führen dazu, daß Patienten mit einem Kleinzelligen Bronchialkarzinom häufig erst in späten Tumorstadien diagnostiziert werden. Bei etwa der Hälfte der Patienten ist bereits eine hämatogene Organmetastasierung manifest. Das individuell unterschiedliche Ansprechen auf eine Strahlen- und/oder Chemotherapie führt zudem in vielen Fällen zu einer Tumorprogression schon während der Behandlung. Nur wenige Patienten profitieren von aggressiven, zumeist multimodalen Therapiekonzepten unter Einschluß der Chemo- und Strahlentherapie sowie der Operation.

Prognosefaktoren sollen helfen, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung möglichst sicher den Erkrankungsverlauf einzuschätzen und die therapeutische Strategie festzulegen. Eine Vielzahl von Laborparametern, insbesondere die Tumormarker und die LDH wurden hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung untersucht. Anzumerken ist, daß Tumormarker mit der Tumormasse und die LDH mit dem Vorhandensein von Lebermetastasen eng korrelieren und somit lediglich die Tumorausdehnung und letztlich das Tumorstadium auf andere Art beschreiben (3).

Als wichtigstes positives Prognosekriterium ist die Tumorbehandlung anzusehen. Stadienunabhängig verlängert sich die mediane Überlebensdauer durch eine Therapie um ca. 6 Monate. Das entspricht den historischen Erkenntnissen der “Vortherapieära”, in der die alleinige symptomatische Therapie je nach Tumorausdehnung zu einem durchschnittlichen Überleben von ein bis drei Monaten führte (2, 7).

Bezeichnend ist die Feststellung, daß Patienten, bei denen der Tumor durch eine zufällig angefertigte Röntgen-Thoraxaufnahme entdeckt wurde, eine signifikant längere Überlebenszeit aufweisen. Bei konsequenter Umsetzung der Erkenntnis in Form von Vorsorgeuntersuchungen bei Risikogruppen könnte das zu einer Verbesserung der Prognose nicht nur beim Kleinzelligen Bronchialkarzinom führen.

Das Tumorstadium am Beginn der Behandlung ist prognoseweisend und entscheidet im wesentlichen über das therapeutische Procedere. Kommen multimodale Therapiekonzepte zur Anwendung, werden mediane Überlebenszeiten von 28 Monaten und Zwei-Jahres-Überlebensraten von mehr als 30 % erreicht. Davon profitieren allerdings nur weniger als 10 % der Patienten.

Palliative Therpieverfahren – alleinige Chemotherapie und/oder Radiatio – können auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien (medianes Überleben: 3 bis 5 Monate) zur Tumorkontrolle und Linderung der Symptomatik beitragen. Beim Vorliegen von drei und mehr Organmetastasen, bei cerebralen und Knochenmetastasen mit sehr schlechter Prognose sind nebenwirkungsarme, die Lebensqualität wenig beeinflussende Therapiekonzepte (z.B. Monotherapie mit gut verträglichen Substanzen, symptomorientierte Strahlentherapie) einzusetzen.

Insgesamt bleibt die Prognose von Patienten mit einem Kleinzelligem Bronchialkarzinom trotz vielfältiger Bemühungen, die Therapieverfahren zu intensivieren, schlecht. Ob neue Therapieverfahren, wie die Hochdosis-chemotherapie mit anschließender Retransfusion peripherer Blutstammzellen, zu besseren Behandlungserfolgen führt, bleibt gegenwärtig noch abzuwarten (5).

Literatur

1 Abeloff, M.D., J.C. Eggleston, G. Mendelsohn, D.S. Ettinger, S.B. Baylin: Changes in morphologic and biochemical characteristics of small cell carcinoma of the lung. Am. J. Med. 66, 757-764 (1988)

2 Albain, K.S., J.J. Crowley, A. LeBlanc, R.B. Livingston: Determinantsof improved outcome in

small-cell cancer: An analysis of the 2,580-patient southwest oncology group data base. J. Clin. Oncology 8, 1563-1574 (1990)

3 Lamerz, R., P. Stieber: Tumormarker. Onkologe 4, 1067-1076 (1998)

4 Murray, N.: Treatment of small cell lung cancer: the state of the art. Lung cancer 17, 75-89 (1997)

5 Pettengell, R., P.J. Woll, N. Thatcher, T.M. Dexter, N.G. Testa: Multicyclic dose-intensive chemotherapy supported by sequential re-infusion of hematopoietic progenitors in whole blood. JCO 13, 147-156 (1995)

6 Pignon, J.P., R. Arriagada, C.D. Ihde et al.: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. N. Engl. Med. J. 327, 1618-1624 (1992)

7 Sagman, U., E. Maki, W.K.Evans et al.: Small-cell carcinoma of the lung: Derivation of prognostic staging system. J. Clin. Oncology 9, 1639-1649 (1991)

8 Shepherd, F.A., R.J. Ginsberg, R. Feld et al.: Surgical treatment for limited small cell lung cancer. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 101, 385-393 (1991)

9 Wolf, M., K. Havemann: Chemotherapie und kombinierte Chemoradio-Therapie-Verfahren beim Bronchialkarzinom. Internist 35, 740-750 (1994)

Referenten

Dr. med. Ina Dittrich
Abteilung Pneumologie
Lungenklinik Lostau gGmbH
Lindenstraße 2
39291 Lostau

Prof. Dr. med. G. Gademann
Direktor der Klinik für Strahlentherapie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg

PD Dr. med. U. Gatzemeier
Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie
Onkologischer Schwerpunkt
Krankenhaus Großhansdorf GmbH
Wöhrendamm 80
22927 Großhansdorf

Dr. med. W.-R. Guschall
Abteilung Pneumologie
Lungenklinik Lostau gGmbH
Lindenstraße 2
39291 Lostau

Prof. Dr. med. R. M. Huber
Medizinische Klinik, Abteilung Pneumologie
Klinikum Innenstadt
Ludwig-Maximilians-Universität München
Ziemssenstraße 1
80336 München

PD Dr. med. T. Welte
Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg

PD Dr. med. H. Wertzel
Abteilung Thoraxchirurgie
Lungenklinik Lostau gGmbH
Lindenstraße 2
39291 Lostau