

Aus der Abteilung für Pneumologie in der Medizinischen Klinik I
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**Radiochemotherapie beim
kleinzelligen Bronchialkarzinom:
Eine historische Analyse**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Udo Wessel

aus

Ködnitz

Würzburg, Januar 2009

Referent: Prof. Dr. med. M. Schmidt

Koreferent: Prof. Dr. med. M. Flentje

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 15.10.2009

Der Promovend ist Arzt

Meinen Eltern
in
tief empfundener
Dankbarkeit
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung

1.1	Epidemiologie, Pathogenese	1
1.2	Diagnostik	
1.2.1	Zytologie, Histologie	3
1.2.2	Bildgebende Verfahren	
1.2.2.1	Röntgenübersichtsaufnahme, CT, NMR	4
1.2.2.2	Skelettszintigraphie	4
1.3	Therapieoptionen	5

2. Fragestellung	6
-------------------------------	----------

3. Methoden

3.1	Datenerhebung	7
3.2	Definitionen	
3.2.1	Stadien	8
3.3	Therapien	
3.3.1	ACO-Schema	11
3.3.1.1	Adriamycin® (= Doxorubicin)	11
3.3.1.2	Cyclophosphamid	11
3.3.1.3	Vincristin (= Oncovin®)	11
3.3.2	Strahlentherapie	11

4. Ergebnisse

4.1	Geschlecht, Alter	12
4.2	Einweisungsgründe	14
4.3	Primärsymptome	15
4.4	Lungenfunktion	16
4.5	Zigarettenkonsum	17
4.6	Histologische Typen	18

4.7	Lokalisation	
4.7.1	Seitenverteilung	19
4.7.2	Lageverteilung	20
4.8	Marburger Klassifikation	21
4.9	Chemotherapiezyklen	22
4.10	Strahlentherapie	
4.10.1	bestrahlte Organe	23
4.10.2	Strahlendosis	24
4.11	Mediane Überlebenszeit	25
4.12	Mediane Überlebenszeit (differenziert nach Tumorstadium) .	26
5. Diskussion		
5.1	ACO-Schema ohne Radiotherapie	27
5.2	ACO-Schema mit Radiotherapie	30
5.3	ACO-/Radiotherapie im Vergleich mit modernen Schemata .	33
6. Zusammenfassung		37
Literaturverzeichnis		39

1. EINLEITUNG

1.1 EPIDEMIOLOGIE, PATHOGENESE

Das Bronchialkarzinom ist heute der häufigste Tumor des Mannes und einer der häufigsten der Frau [26]. Carney [03] stellt im New England Journal of Medicine 2002 fest, dass das Bronchialkarzinom 2001 mehr als eine Million Todesfälle weltweit verursacht habe. Bei Frauen zwischen dem 15. und 64. Lebensjahr sei es die häufigste Krebs-Todesursache. H. Grosse [05] stellt 1953 in seiner 100-jährigen Lungenkrebsstatistik aus dem Pathologischen Institut Dresden-Friedrichstadt fest: "Da die Gesamtkrebshäufigkeit bei den Männern im Laufe der 100 Jahre um das 3,3-fache, die Lungenkrebshäufigkeit aber um das 18fache zunimmt, darf die Lungenkrebszunahme als eine echte, nicht allein durch Überalterung bedingte Zunahme angesehen werden". Der Gesundheitsbericht des Bundes für das Jahr 2004 [10] führt bei den Todesursachen je 100.000 Einwohner für Frauen unter Rang 7 „C34 Bösartige Neubildungen der Bronchien und der Lunge“ eine Sterbeziffer von 26,1 auf. Die „bösartigen Neubildungen der Brustdrüse (Mamma)“ haben Rang 5 mit einer Sterbeziffer von 41,7. Bei den Männern nehmen die bösartigen Neubildungen der Lunge als Todesursache Rang 3 mit einer Sterbeziffer von 71,3 ein. Das Tumorzentrum des Landes Brandenburg für das Jahr 2001 [23] besagt, dass von 100.000 Frauen 13,5 und von der gleichen Anzahl Männer 60,6 an einem Bronchialkarzinom verstorben sind. Das Verhältnis Frau : Mann beträgt somit 1 : 4,5. Im „Bericht Gesundheit 2006“ [11] wird ausgeführt, dass jeder dritte Erwachsene in Deutschland raucht und 110.000-140.000 Todesfälle pro Jahr mit den Folgen des Tabakkonsums in Zusammenhang stehen. Der Tabakkonsum bei Männern ist, dem Bericht zu Folge, seit Mitte der 1980er Jahre leicht rückläufig, während er bei Frauen zunimmt.

Unter den 12-25Jährigen hat sich zwischen 2001 und 2004 die Quote der Raucherinnen und Raucher von 37 auf 35 Prozent und der Anteil der starken

Raucherinnen und Raucher von 19 auf 12 Prozent reduziert. Dennoch nehmen deutsche Jugendliche beim Tabakkonsum im europäischen Vergleich immer noch den ersten Platz ein.

In einer Diskussionsbemerkung auf der 19. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft 1923 in Göttingen bemerkt Theodor Fahr aus Hamburg zu einem Vortrag von Teutschländer über „Metaplasie und Krebsbildung“: „Als Reiz für die Entstehung des Bronchialkrebses kommt m.E. nur eine chronische Schädigung in Betracht, schwerlich eine Vergiftung mit Kampfgasen, viel eher das Inhalieren beim Zigarettenrauchen, welches zweifellos zugenommen hat.“ [05]

Auch Passivrauchen erhöht das Lungenkrebsrisiko. Die bisher größte multizentrische Studie zu diesem Thema ergab für Deutschland bei starker Passivexposition im Kindesalter (durch die Eltern), in der Freizeit und am Arbeitsplatz einen Anstieg des Risikos auf das 1,5-fache. Dauert die Belastung länger als 10 Jahre an, erhöht sich das Krebsrisiko verglichen mit den gering oder nicht belasteten Personen auf fast das Doppelte. Die Zahl der durch Passivrauchen verursachten Todesfälle wird in Deutschland auf 400, in den USA auf 3000 Fälle pro Jahr eingeschätzt. Bereits 1992 erklärte die Amerikanische Umweltbehörde Passivrauchen zu einem humanen Kanzerogen der Klasse A .

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate lag vor 20 Jahren bei 11% und liegt heute, über alle Stadien gemittelt, bei maximal 15%. [15]

1.2. DIAGNOSTIK

1.2.1 ZYTOLOGIE, HISTOLOGIE

Um eine, für den jeweiligen Tumor spezifische Therapie einleiten zu können, bedarf es zunächst einer genauen histologischen Diagnostik und anschließendem genauen Staging.

Da der therapeutische Erfolg beim Bronchialkarzinom eher bescheiden ist, muss man versuchen, aus der Fülle diagnostischer Möglichkeiten nur das jeweils Sinnvolle herauszusuchen. [25] Wichtig ist zunächst, den histologischen Tumortyp genau zu bestimmen. Dazu eignen sich die bronchoalveoläre Lavage mit der daraus resultierenden Zytologie, die Schleimhautbiopsie und die transbronchiale Probeexzision, die eine Bestimmung der Histologie anhand von Zellverbänden ermöglicht. Welker [33] stellt nach einer vergleichenden Untersuchung fest, dass Histologie und Zytologie, nach zielgenauer Materialentnahme, eine vergleichbar hohe Sensitivität und diagnostische Sicherheit aufweisen. Abschließend stellt er allerdings fest, dass eine Kombination beider Verfahren die „größtmögliche diagnostische Sicherheit“ ergibt.

1.2.2 BILDGEBENEDE VERFAHREN

1.2.2.1 RÖNTGENÜBERSICHTSAUFNAHME, CT, NMR

Eine wichtige Säule in der Primärdiagnostik und der anschließenden Beurteilung der Tumorausbreitung stellt die Röntgendiagnostik und dabei die Übersichtsaufnahme des Thorax in zwei Ebenen dar. Dabei muss aber festgestellt werden, dass sie „selbst bei optimaler Technik ... kein ausreichendes Verfahren zur Detektion und zum Staging“ ist. Eine präzise Messung erfolgt dann mittels CT und NMR-Untersuchung. Eine lymphogene Metastasierung wird durch Messung der Lymphknotengröße beurteilt. Eingeschränkt wird die Aussagekraft dieses Verfahrens allerdings durch die Tatsache, dass normal große Lymphknoten eine Metastase in diesem nicht ausschließen und vergrößerte benigne Lymphknotenvergrößerungen zu einer falschen Annahme einer Metastasierung führen können. Auch die Feststellung einer in der Bildgebung vermuteten Fernmetastasierung bedarf im Zweifelsfall einer histologischen Verifizierung. Dem NMR kommt bisher nur eine Rolle bei der Beantwortung spezieller Fragestellungen zu. Hierbei können besonders Weichteile gut beurteilt werden. Des weiteren besteht eine höhere Sensitivität für cerebrale Metastasen oder eine meningeosis carcinomatosa [06]

1.2.2.2 SKELETTSZINTIGRAPHIE

Dieses Verfahren stellt den Standard in der Diagnostik ossärer Metastasen dar. Der Vorteil besteht darin, dass mit dieser Untersuchung in einer Sitzung eine Übersicht über das komplette Skelettsystem gewonnen werden kann. Eine besonders hohe Sensitivität besteht dabei für osteoblastische Metastasen. [06]

1.3.THERAPIEOPTIONEN

In der Zeit, in der die in meine Untersuchung aufgenommen Patienten therapiert wurden, war das ACO-Schema mit und ohne Kombination mit einer Radiatio die etablierte Therapieform. Die überwiegende Zahl der Untersuchungen gibt dabei allerdings der kombinierten Chemo-/Radiotherapie den Vorzug. [20] [16] [32] [31]

2. FRAGESTELLUNG

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Untersuchung anhand historischer Daten einer Gruppe von Patienten bei denen in den Jahren 1980-1995 ein kleinzelliges Bronchialkarzinom diagnostiziert worden war. Sie wurden unter Verwendung verschiedener Chemotherapieschemata, teilweise mit zusätzlicher Radiotherapie, behandelt.

Die Patienten der vorliegenden Untersuchung wurden alleine mit dem ACO-Schema therapiert und erhielten zusätzlich in einigen Fällen eine Bestrahlung. Um die Frage zu klären, wie das Outcome beider Gruppen war, wurden die Akten der Patienten retrospektiv ausgewertet. Dabei wurden Daten zu folgenden Punkten daraus ermittelt:

- 1.: Epidemiologische Daten des Patientenkollektivs
- 2.: Einweisungsgründe und Primärsymptome
- 3.: Lungenfunktion bei Aufnahme
- 4.: Zigarettenkonsum
- 5.: Histologische Typen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms
- 6.: Lokalisation des Tumors innerhalb der Lunge
- 7.: Stadieneinteilung nach der Marburger Klassifikation
- 8.: Verabreichte Chemotherapiezyklen nach dem ACO-Schema
- 9.: Verabreichte Strahlentherapie (Organe und Gesamtdosis)
- 10.: Überlebenszeit mit und ohne Radiotherapie

3. METHODEN

3.1. DATENERHEBUNG

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Daten von 107 Patienten des Nordwestkrankenhauses Sanderbusch in Sande, bei denen ein kleinzelliges Bronchialkarzinom diagnostiziert wurde, erhoben. Die Diagnosestellung erfolgte in den Jahren 1980-1995.

Die Akten wurden systematisch nach den zu erhebenden Parametern durchsucht. Epidemiologische Daten, Tabakkonsum, histologische Typen, Lageverteilung, Daten zu Staging-Untersuchungen, Anzahl der Chemotherapieschemata, bestrahlte Regionen mit Bestrahlungsdosis und die Überlebenszeiten der Patienten wurden erfasst. Die Überlebenszeiten wurden teilweise durch Nachfrage bei den weiterbehandelnden Ärzten komplettiert

Danach wurde eine Gruppe gebildet, die nur mit dem ACO-Schema therapiert wurde und eine zweite, die im Anschluss an die Therapie mit dem ACO-Schema noch eine konsolidierende Strahlentherapie erhielt.

Die damals übliche TNM-Klassifikation oder die Stadieneinteilung in „limited disease“ und „extensive disease“ wurde in die heute gebräuchliche „Marburger Klassifikation“ transferiert.

3.2. DEFINITIONEN

3.2.1 STADIEN

Tab. 1 TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms

1.1. Tumorstadium [06]

TX	Tumor bildgebend und bronchoskopisch nicht nachweisbar (z.B. bei positiver Sputumzytologie oder Fernmetastasen)
Tis	Carcinoma in situ
T0	Kein direkter Tumornachweis
T1	Tumor \leq 3cm ohne Kontakt zur Pleura visceralis/ Hauptbronchus
T2	Tumor > 3 cm/ Beteiligung eines Hauptbronchus, jedoch > 2 cm Distanz zur Karina/ Infiltration der Pleura visceralis/ bis zum Hilus reichende obstruktive Pneumonie oder Atelektase, die jedoch nicht die ganze Lunge betrifft
T3	Infiltration eines Hauptbronchus < 2 cm zur Karina/ Infiltration von parietaler/ mediastinaler Pleura/ Thoraxwand/ Perikard/ Zwerchfell, obstruktive Pneumonie oder Atelektase der gesamten Lunge
T4	Infiltration von Herz/ großen Gefäßen (V.cava sup.), Aorta und supraaortale Äste, zentrale Pulmonalarterien/ Trachea/ Ösophagus/ Wirbelsäule/ maligner Pleuraerguß/ Satellitenherde im gleichen Lungenlappen

1.2. Lymphknotenstadium

N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Ipsilaterale tracheobronchiale/ hiläre Lymphknotenmetastasen
N2	Ipsilaterale mediastinale und subkarinale Lymphknotenmetastasen
N3	Kontralaterale hiläre und mediastinale Lymphknotenmetastasen/

	ipsilaterale und kontralaterale Skalenus oder supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen
--	--

1.3. Fernmetastasen

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Hämatogene Fernmetastasen (z.B. Gehirn, Nebenniere, Skelett)/ lymphogene Fernmetastasen (zervikale Lymphknotenmetastasen)/ Satellitenherde in anderen Lungenlappen

Tab. 2 „limited disease“ / „extensive disease“ [14]

limited disease	extensive disease
Begrenzung auf den initialen Hemithorax	Beide Thoraxhälften befallen
Mit/ohne ipsilaterale supraclaviculäre Lymphknoten	
Mit/ohne Atelektase	
Mit/ohne Recurrensparese	
	Und/oder Vena-cava-superior-Syndrom = obere Einflußstauung
	Und/oder extrathorakale Dissemination (z.B. LK, Leber, Gehirn, Knochen)
Mit/ohne Pleuraerguß (ohne Nachweis maligner Zellen)	Und/oder Pleuraerguß (mit Nachweis maligner Zellen)

Tab. 3 Marburger Klassifikation [37]

Very limited disease	Primärtumor von Lungengewebe oder visz. Pleura umgeben, nur partielle Atelektase, ein Pleuraerguß ohne maligne Zellen, LK Befall hilär ipsilateral (z.B. isoliert, relativ peripherer Rundherd ohne mediastinalen Befall)
Limited disease	Primärtumor infiltriert Thoraxwand, parietale Pleura oder Diaphragma, Totalatektase einer Lunge, Lymphknoten bis N3 (kontralat. hilär)
Extensive disease I	Primärtumor infiltriert Herz, Ösophagus, Perikard, maligner Pleura- oder Perikarderguß, Phrenikus- oder Recurrensparese, obere Einflußstauung (V. cava sup. Syndrom), LK`s supraklavikulär
Extensive disease II a	Hämatogene Fernmetastasierung in einem Organ, kontralaterale Lunge
Extensive disease II b	Hämatogene Fernmetastasen in mehreren Organen

3.3. THERAPIEN

3.3.1 ACO-SCHEMA

3.3.1.1 Adriamycin® (=Doxorubicin) [21] [35]

5,12-Naphthacenedion, 10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxylacetyl)-1-methoxy-hydrochlorid
 $C_{27}H_{29}NO_{11}$ HCL

Anthrazyklinantibioticum, isoliert aus Kulturen von *Streptomyces peucetius* var. *caesius*

Die Wirkung beruht auf einer Interkalation in die DNA.

3.3.1.2. Cyclophosphamid [34]

N,N-bis(2-chlorethy)-1,3,2-oxazaphosphinan-2-amine-2-oxid
 $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$

Stickstoff-Lost-Verbindung mit alkylierender Wirkung

Es wirkt erst nach einer Aktivierung in der Leber zytotoxisch und ist deshalb ein Prodrug.

3.3.1.3 Vincristin (=Oncovin®) [36]

$C_{46}H_{56}N_4O_{10}$

Vincaalkaloid aus dem Madagaskar-Immergrün (*Catharanthus roseus*, früher *Vinca rosea* genannt)

Vincaalkaloide binden an das Protein Tubulin und hemmen so die Ausbildung von Mikrotubuli.

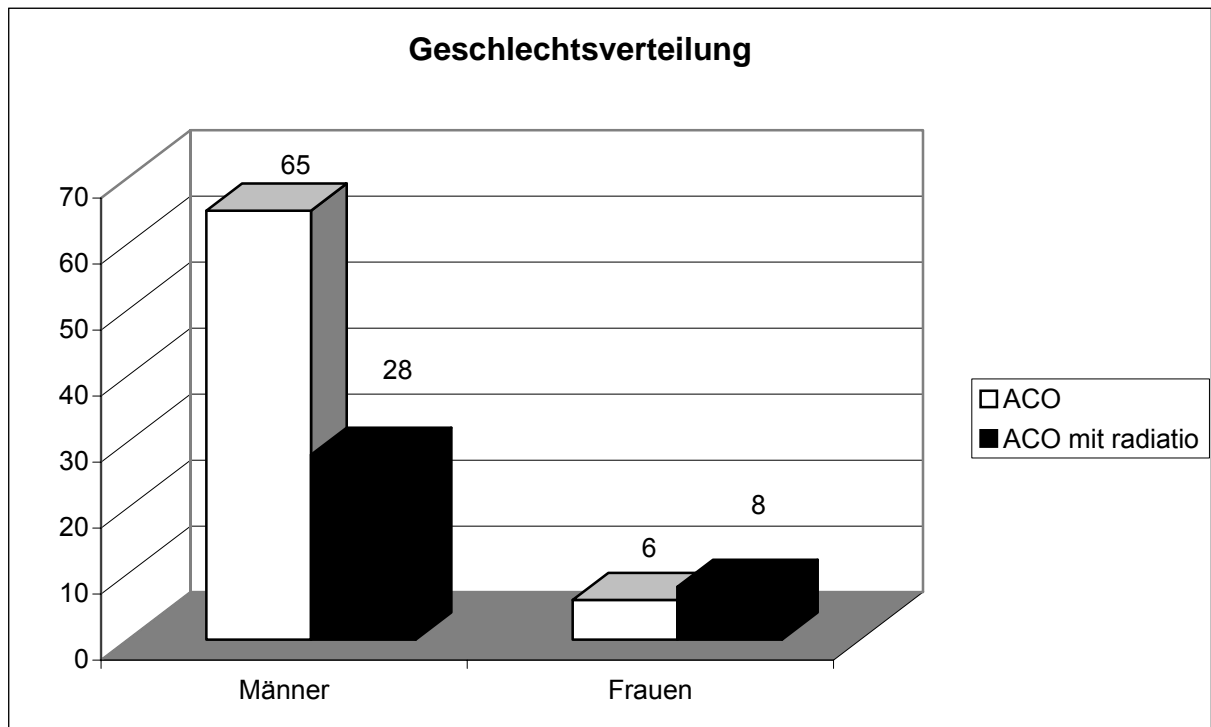
3.3.2. STRAHLENTHERAPIE

Im Anschluss an die Chemotherapie wurde ein Teil der Patienten einer zusätzlichen Bestrahlungstherapie zugeführt. Bestrahlt wurden hierbei die Region des Primärtumors, das Mediastinum, die Hili, der Thorax, das Neurocranium, oder teilweise eine Kombination verschiedener Bestrahlungsregionen.

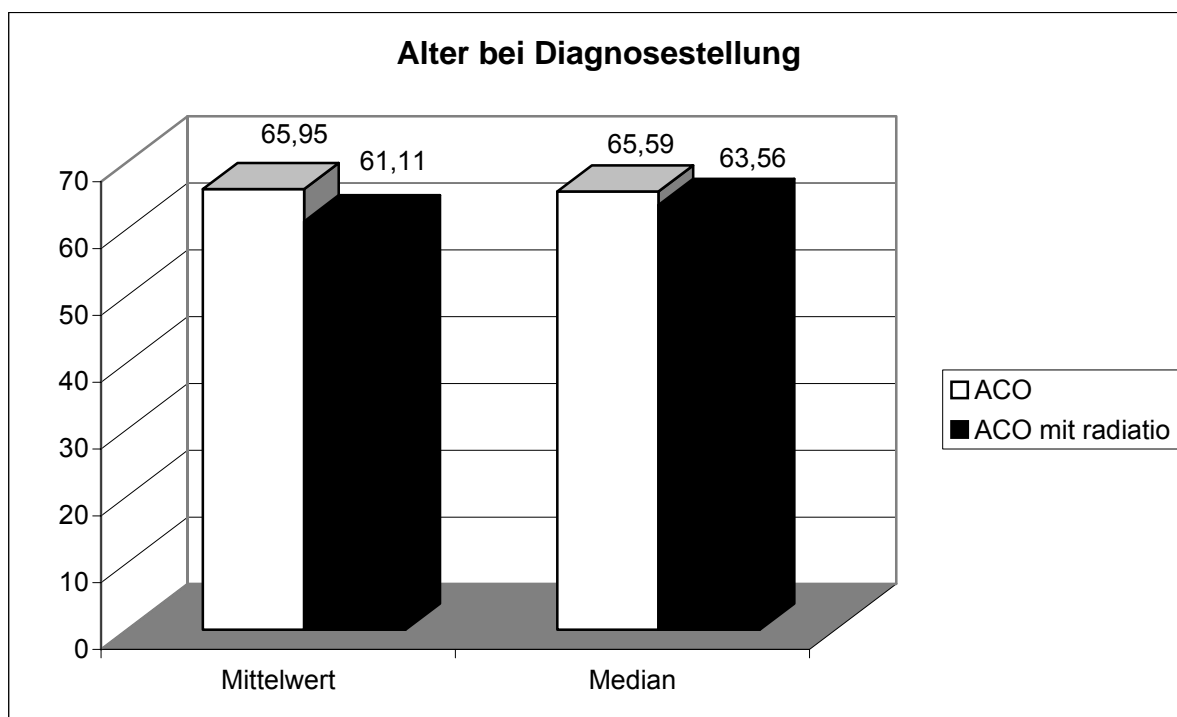
Die jeweilige Dosis wurde den Bestrahlungsprotokollen entnommen.

4. ERGEBNISSE

4.1. GESCHLECHT, ALTER

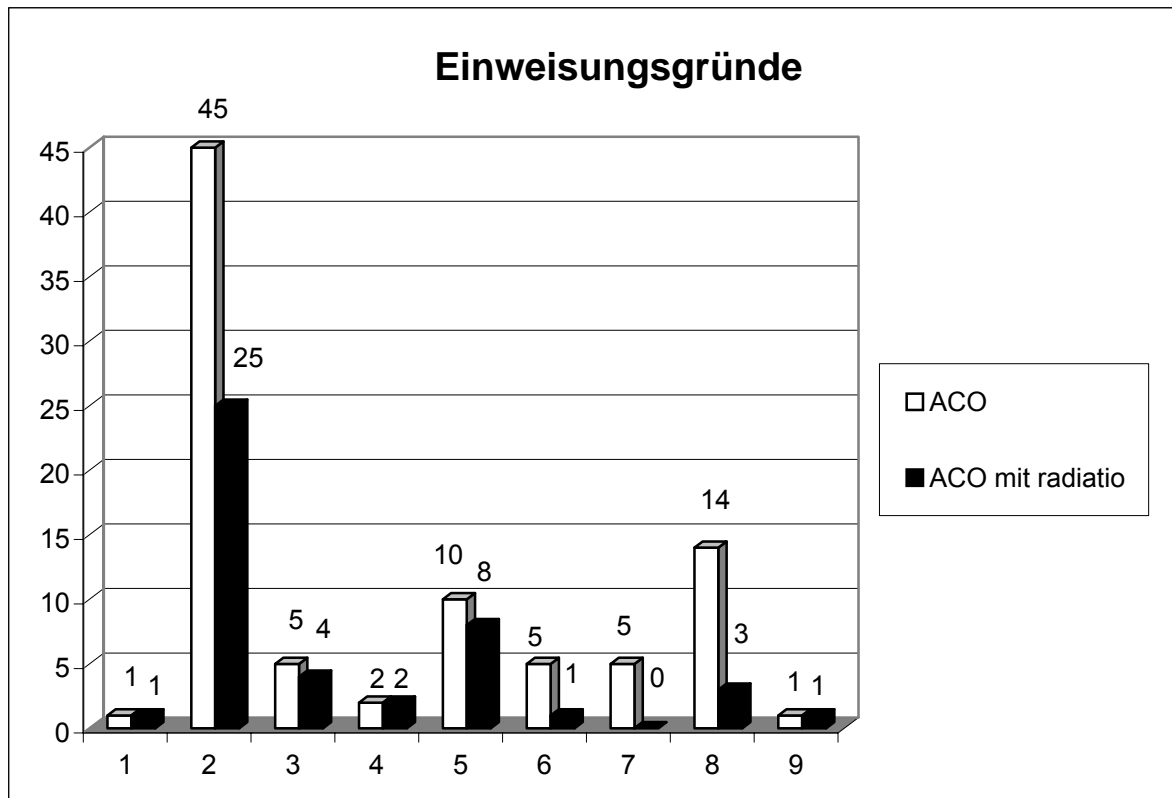


Die zu untersuchende Patientengruppe umfasste insgesamt 107 Patienten. 93 Männer und 14 Frauen. In der Gruppe, die alleine mit dem ACO-Schema behandelt wurde, befanden sich 65 Männer und 6 Frauen. Die Gruppe, die im Anschluss an die Chemotherapie noch eine konsolidierende Bestrahlung erhielt, umfasste 28 Männer und 8 Frauen.



Das mittlere Alter in beiden Gruppen bei Diagnosestellung lag bei 65,95 Jahren in der ACO-Gruppe und 65,59 Jahren in der Gruppe mit kombinierter Radio-/Chemotherapie. Bei den Patienten aus der ACO-Gruppe war der jüngste Patient 49,46 Jahre alt und der älteste Patient 82,76 Jahre. In der Gruppe mit Kombinationstherapie waren die Patienten bei Diagnosestellung 48,87 – 71,87 Jahre alt. Der Medianwert lag in der ACO-Gruppe bei 61,11 und bei der Gruppe mit kombinierter Therapie bei 63,56 Jahren.

4.2 EINWEISUNGSGRÜNDE



1: Bronchoskopie

2: Röntgen-Thorax-Veränderungen

3: path. körperl. Untersuchungsbefund

4: unklarer Gewichtsverlust

5: Klärung unklarer Befunde

6: Filia als Primärsymptom

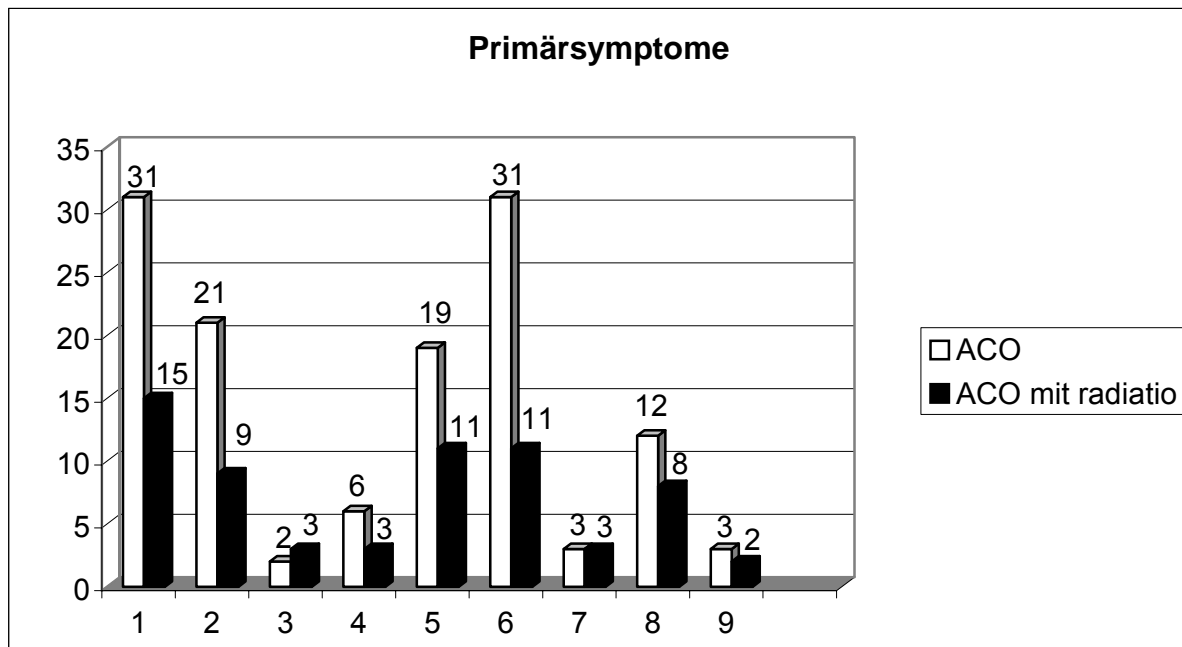
7: reduzierter Allgemeinzustand

8: Verlegung aus anderer Klinik

9: Therapie nach auswärtiger Diagnostik

In beiden Therapiegruppen war eine Veränderung in einer Röntgen-Thorax-Aufnahme der Hauptgrund für eine Einweisung in die Klinik. Bei der Gruppe mit ACO-Schema 45 Patienten und bei den Patienten mit einer Kombinationstherapie waren es 25. Bei den Patienten, die ausschließlich mit dem ACO-Schema therapiert wurden, sollten in 10 Fällen pathologische Ergebnisse anderer Untersuchungen z.B. Laborveränderungen, Heiserkeit u.a. abgeklärt werden. Ein häufiger Grund war auch die Verlegung aus einem anderen Krankenhaus in die pneumologische Spezialklinik.

4.3 PRIMÄRSYMPTOME



- | | |
|----------------------------------|-----------------------------|
| 1: Änderung der Hustenqualität | 2: Dyspnoe |
| 3: Gewichtsverlust | 4: Auswurf |
| 5: thorakale Schmerzen | 6: Hämoptysen |
| 7: Abklärung von Rückenschmerzen | 8: Abklärung von Heiserkeit |
| 9: rezidivierendes Fieber | |

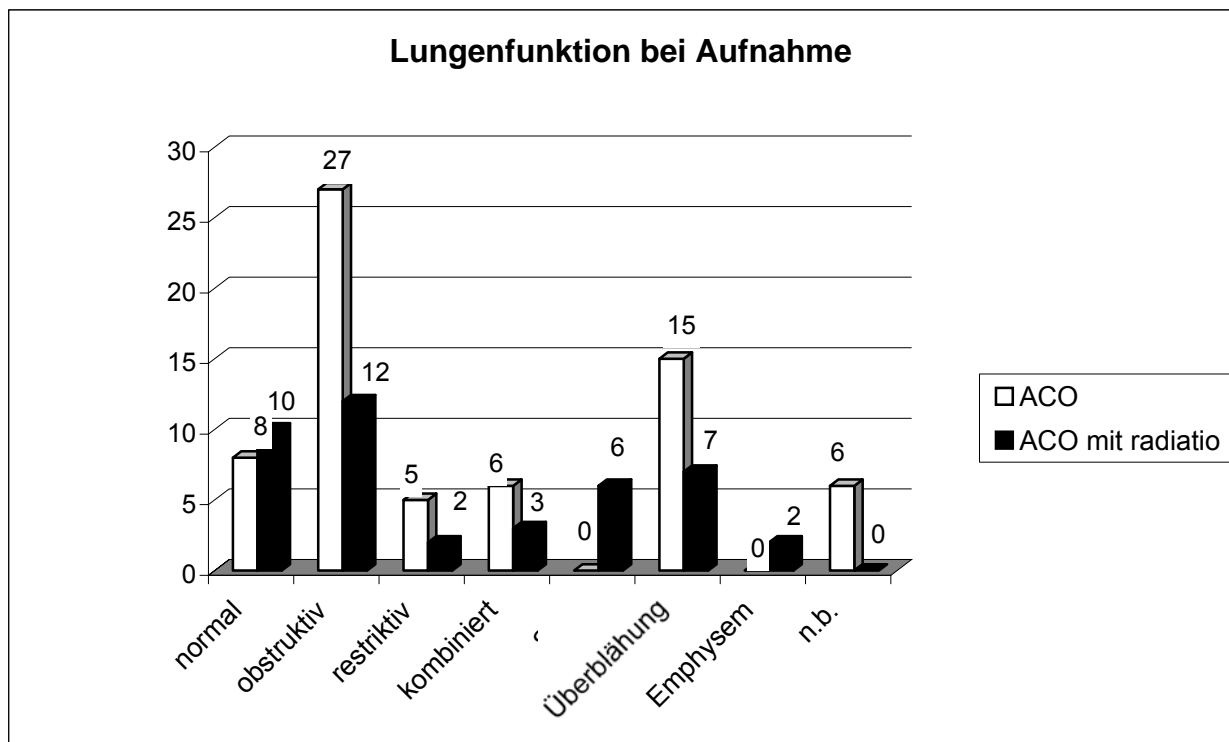
Bei der Gruppe, die ausschließlich mit dem ACO-Schema therapiert wurde, waren eine Änderung der Hustenqualität und das Neuauftreten von Hämoptysen die häufigsten Primärsymptome. 21 Patienten kamen zur Abklärung von Dyspnoe in die Klinik. Bei 19 Patienten wurden thorakale Schmerzen abgeklärt, die keine kardiologische Ursache hatten. Die Abklärung von länger andauernder Heiserkeit war bei 12 Menschen das primäre Symptom.

Die Patienten, die einer kombinierten Radio-/Chemotherapie unterzogen wurden, klagten auch am häufigsten über eine Änderung ihrer Hustenqualität. Bei 11 sollten thorakale Schmerzen und Hämoptysen abgeklärt werden.

Dyspnoe und neu aufgetretene Heiserkeit führten in 9 bzw. 8 Fällen zu einer weiterführenden Diagnostik.

In beiden Gruppen gab es Patienten, bei denen auch eine Kombination der oben aufgeführten Symptome festzustellen war.

4.4 LUNGENFUNKTION

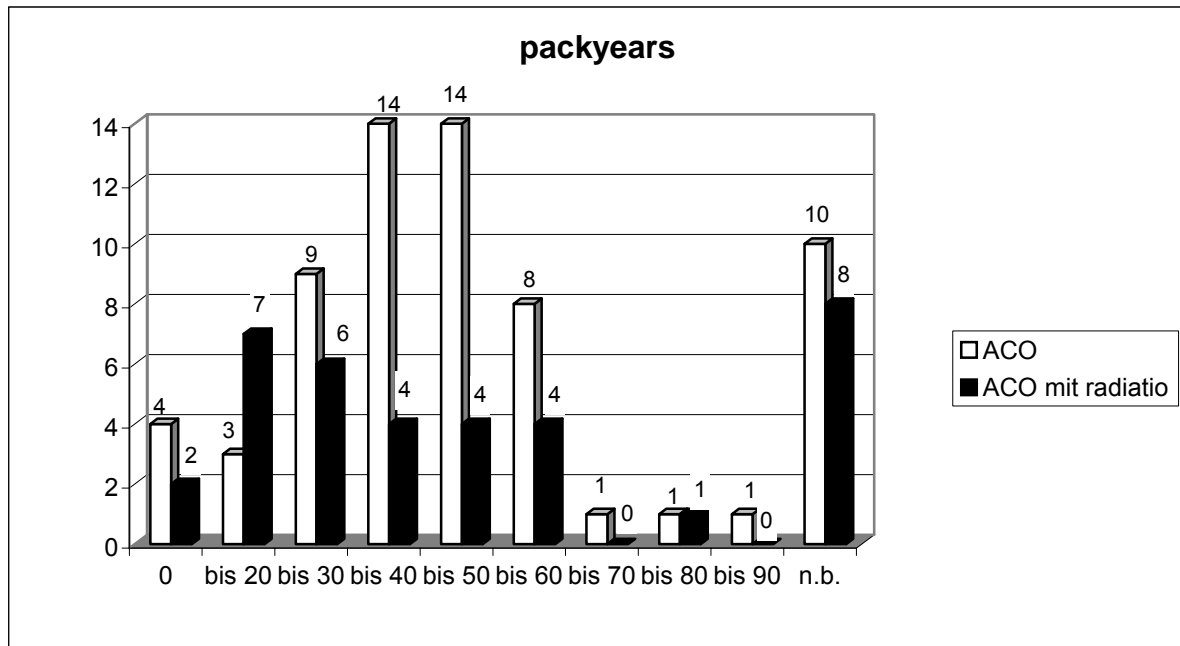


Bei den Ergebnissen der Lungenfunktionsprüfung fanden sich in der ACO-Gruppe in 27 Fällen eine Obstruktion und bei 15 Patienten eine Überblähung. Deutlich seltener fanden sich normale Untersuchungsergebnisse. Restriktive Veränderungen zeigten sich in 5 Fällen und 6 Patienten wiesen eine restriktiv-obstruktive Veränderung auf. Emphysem oder small-airways-disease fand sich in keinem Fall. Bei 6 Patienten konnte das Ergebnis der Lungenfunktionsprüfung in den Akten nicht gefunden werden.

In der Gruppe der Patienten, die später einer kombinierten Radio-/Chemotherapie zugeführt wurden, fand sich in 12 Fällen eine Obstruktion und

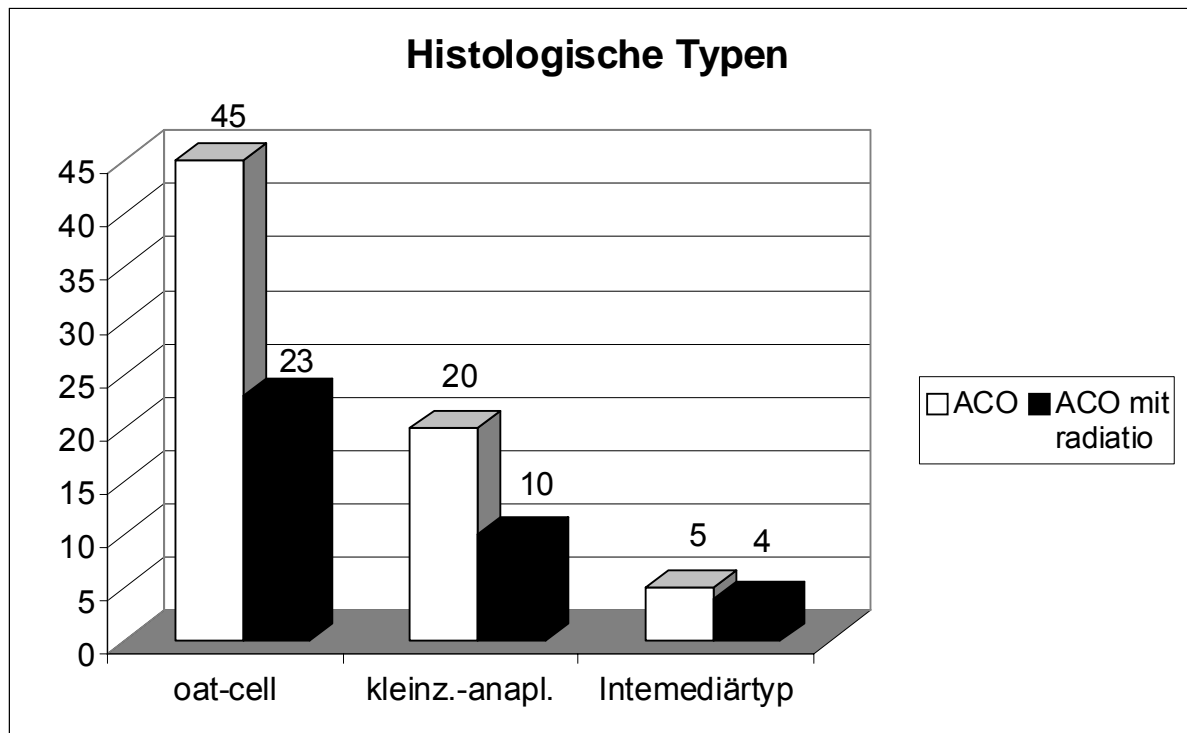
in 10 Fällen eine normale Lungenfunktion. Bei 6 Patienten wurde ein small-airways-disease diagnostiziert.

4.5 ZIGARETTENKONSUM, angegeben in packyears



Die Auswertung zeigt, dass der überwiegende Teil der Patienten beider Therapiegruppen aktiv Zigaretten in unterschiedlichen Mengen konsumiert hatte. Bei 10 bzw. 8 Patienten konnte anhand der Akten nicht mehr ermittelt werden, ob sie in ihrem Leben geraucht hatten. Die Zigarettenmenge, in packyears angegeben, lag in der Mehrzahl zwischen 20 und 60. Bei 4 bzw. 2 Patienten ergab die Aktenrecherche, dass sie nicht aktiv geraucht hatten. In wieweit ein passiver Zigarettenkonsum, z.B. durch rauchende Angehörige, stattgefunden hatte, konnte nicht mehr eruiert werden.

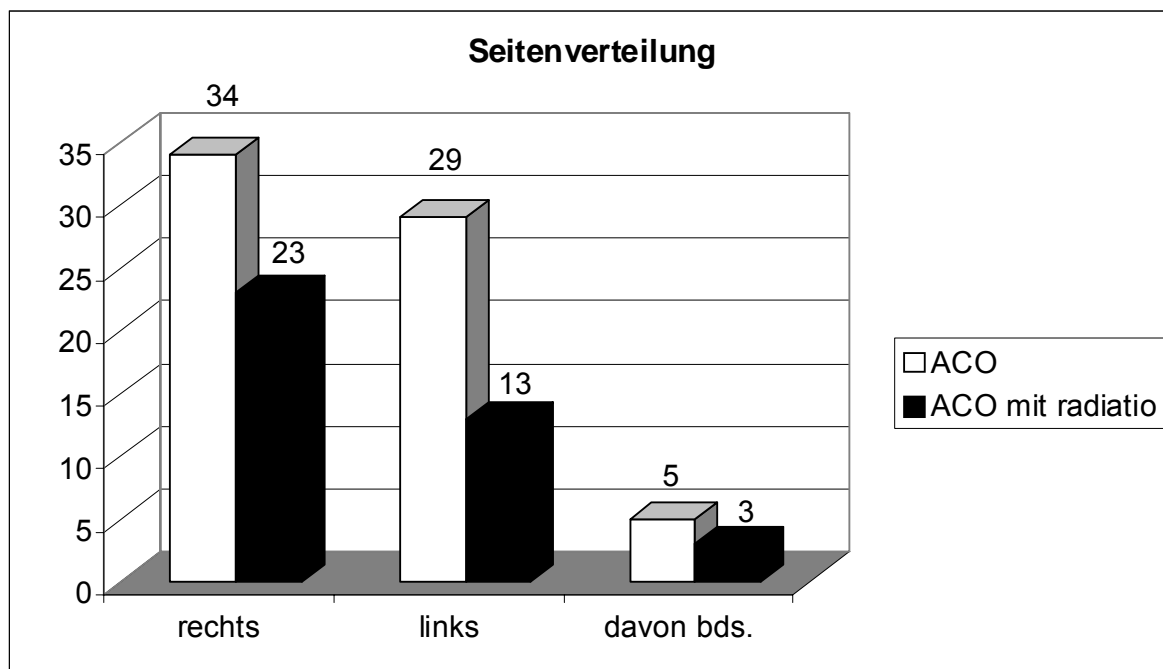
4.6 HISTOLOGISCHE TYPEN



In beiden Therapiegruppen war das oat-cell-Karzinom der häufigste histologische Typ. Bei den Patienten mit ACO-Schema in 45 Fällen und in der anderen Therapiegruppe 23 mal. Gefolgt wurde es vom kleinzellig-anaplastischen Typ mit 20 bzw. 10 Patienten. In seltenen Fällen fand sich bei der histologischen Aufarbeitung ein Intemediärtyp.

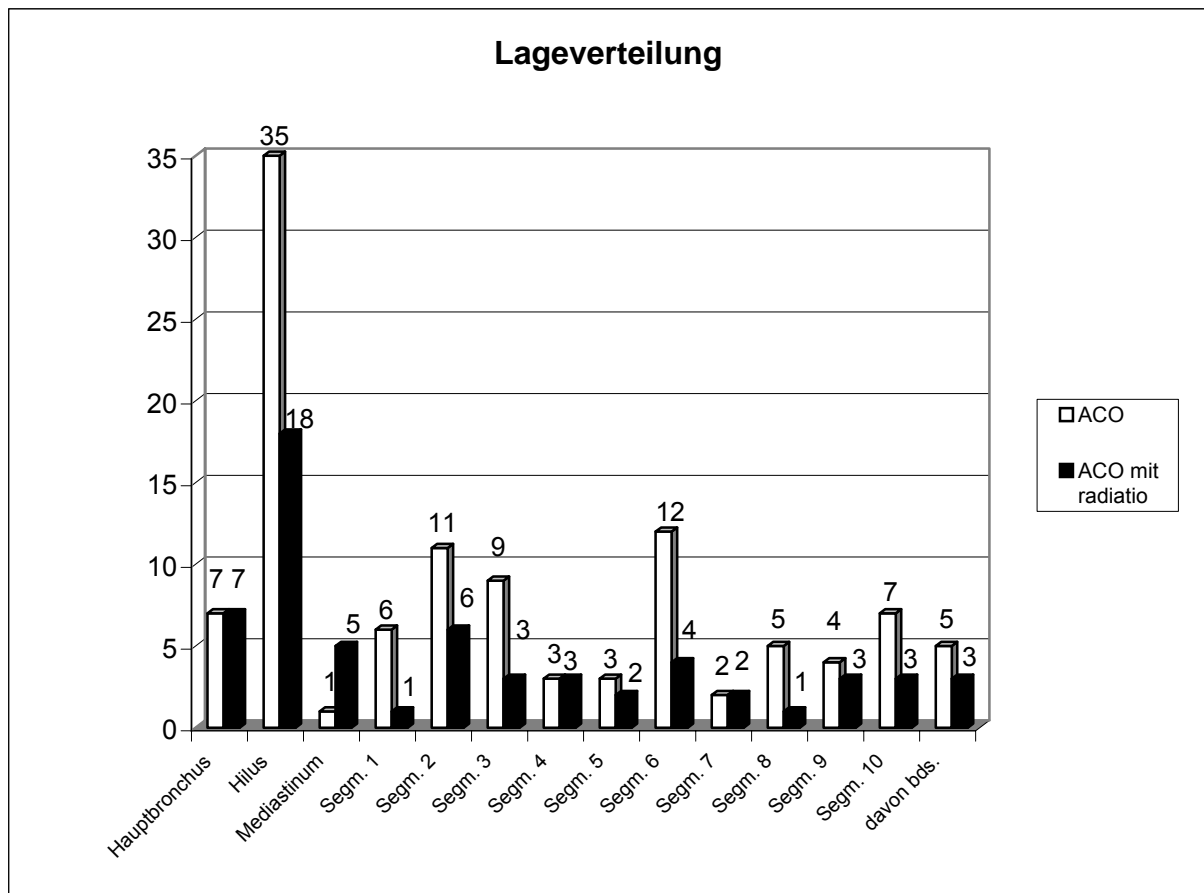
4.7 LOKALISATION

4.7.1 SEITENVERTEILUNG



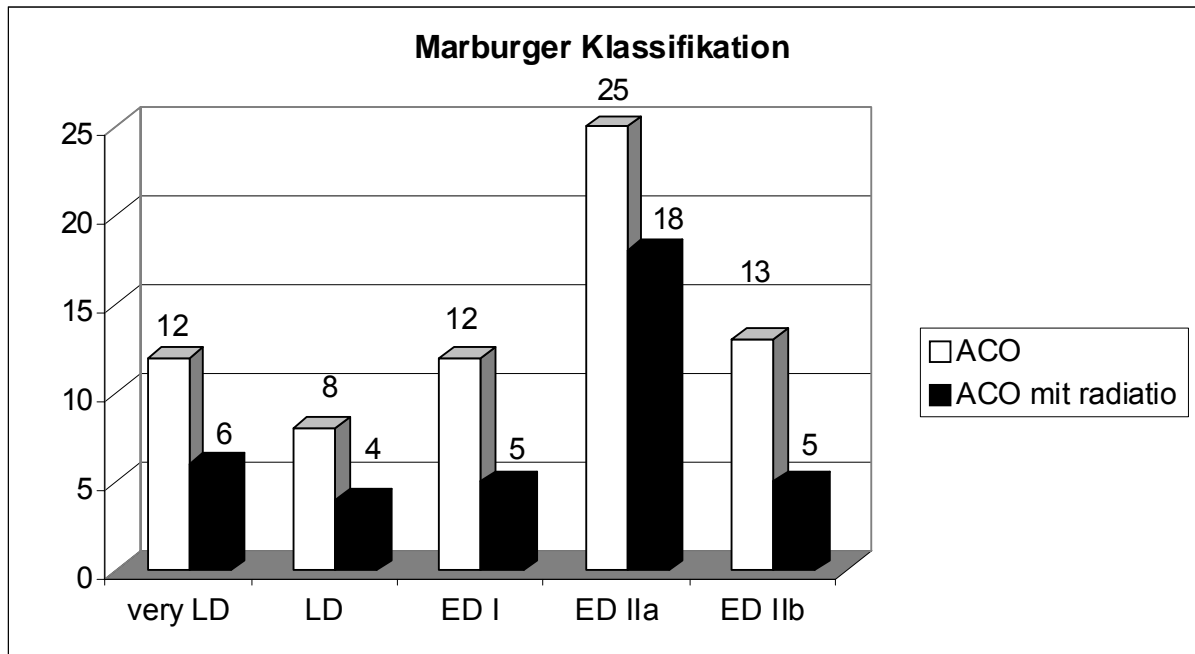
Bei der Betrachtung der Seitenverteilung ergibt sich für die Patienten mit ACO-Schema ein Verhältnis von 34 auf der rechten Seite zu 29 auf der linken Seite. Bei 5 Patienten waren beide Lungen betroffen. Bei den Patienten mit kombinierter Radio-/Chemotherapie waren 23 Karzinome auf der rechten Seite und 13 auf der linken Seite. Bei 3 Patienten waren bei Diagnosestellung beide Lungen betroffen.

4.7.2 LAGEVERTEILUNG



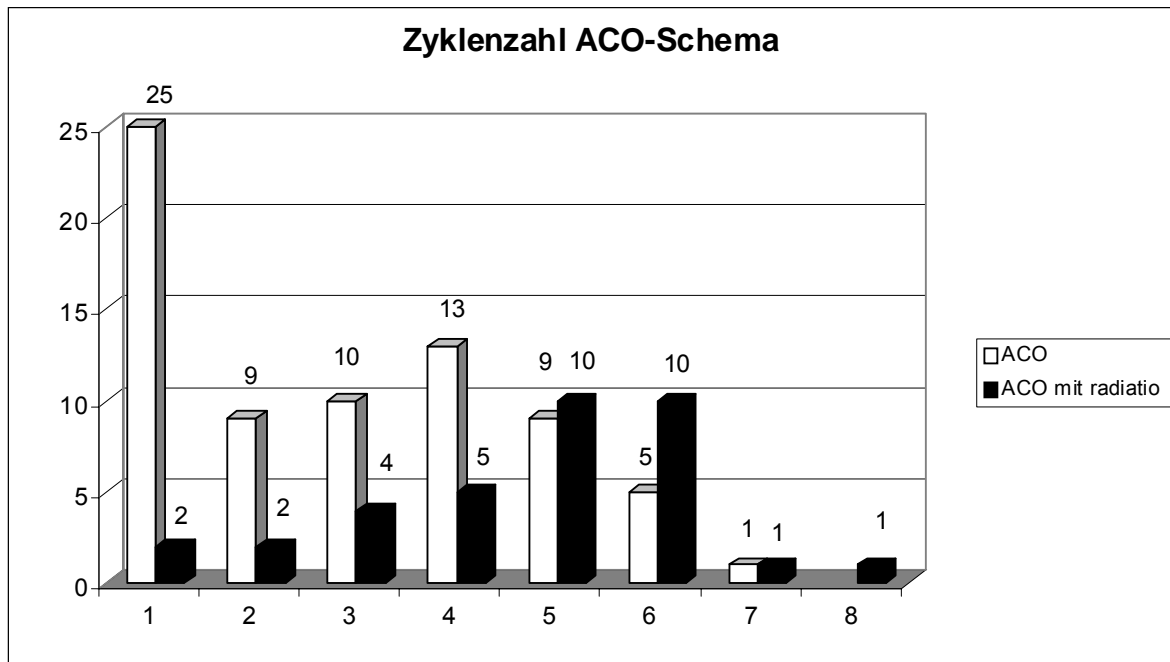
Die Tabelle zeigt die Verteilung des Bronchialkarzinoms in den verschiedenen Regionen der Lunge. In vielen Fällen waren mehrere Abschnitte gleichzeitig bei Diagnosestellung betroffen. Bei beiden Gruppen war am häufigsten der Hilus betroffen. Von den 35 mit ACO-Schema, bei denen der Hilus betroffen war, war bei 14 von ihnen gleichzeitig mindestens ein weiteres Lungensegment betroffen. In der Gruppe mit kombinierter Therapie waren bei 7 von 18 Patienten ein oder mehrere Segmente zusätzlich betroffen. In der Gruppe mit ACO-Therapie waren die Segmente 2, 3 und 6 häufiger als die anderen betroffen. In der Gruppe mit Kombinationstherapie war es das Mediastinum in 5 Fällen (in der anderen Gruppe nur 1 Patient) und das Segment 6. Der Hauptbronchus war in beiden Gruppen bei jeweils 7 Patienten Hauptlokalisation.

4.8 MARBURGER-KLASSIFIKATION



Die alte Einteilung in „limited disease“ und „extensive disease I und II“ wurde anhand der Datenlage in die heute übliche „Marburger Klassifikation“ umgewandelt. Dabei zeigt sich, dass eine Häufung im Stadium ED IIa in beiden Therapiegruppen zu finden ist; 25 Patienten in der ACO-Gruppe und 18 Patienten in der Radio-/Chemotherapie-Gruppe. Die Stadien very LD, LD, ED I und ED IIb kommen in beiden Gruppen etwa gleich häufig vor; in der ACO-Gruppe zwischen 8 und 13 Patienten und in der Gruppe mit kombinierter Therapie 4-6 Patienten.

4.9 CHEMOTHERAPIEZYKLEN

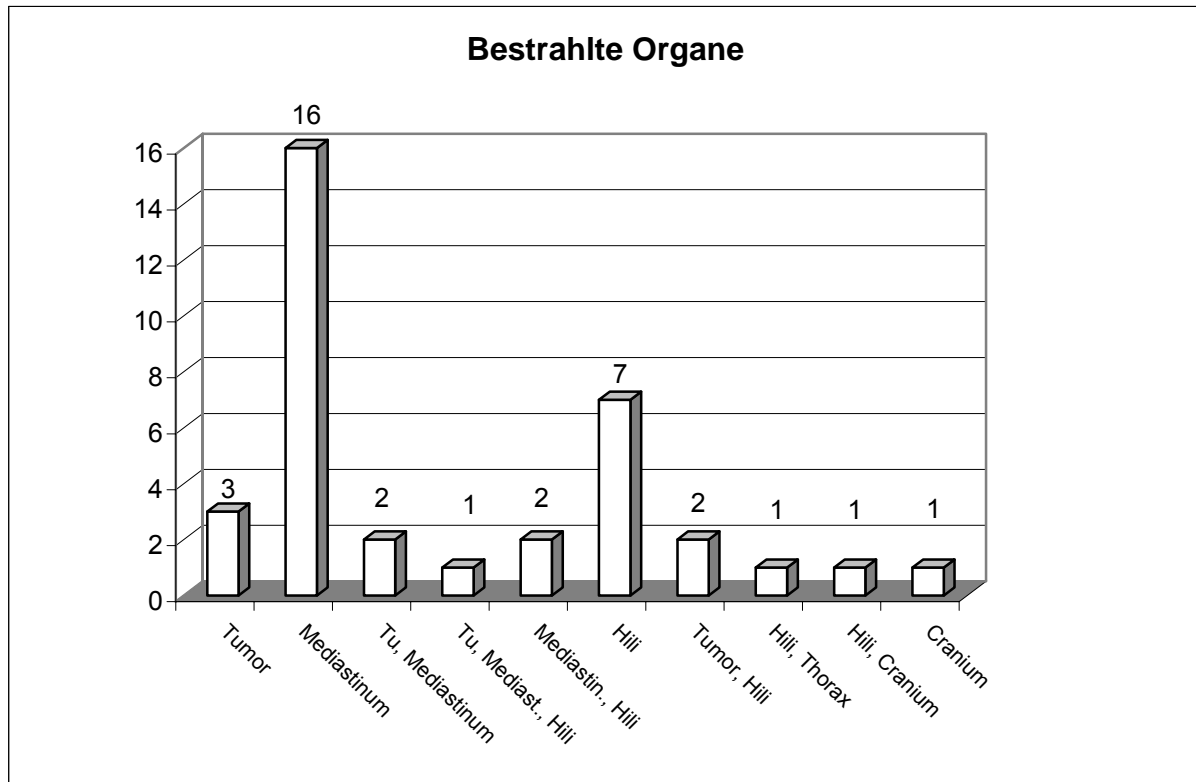


Patienten, die nur mit dem ACO-Schema therapiert wurden, erhielten zu einem überwiegenden Teil nur einen Zyklus Chemotherapie. 13 Patienten wurden mit 4 Zyklen behandelt. 2, 3, 5 und 6 Zyklen waren ähnlich häufig vertreten.

Bei den Patienten, die einer kombinierten Radio- Chemotherapie zugeführt wurden, wurden bei jeweils 10 Patienten 5 bzw. 6 Chemotherapiezyklen appliziert. Deutlich weniger Patienten erhielten 1, 2, 3 oder 4 Therapiezyklen.

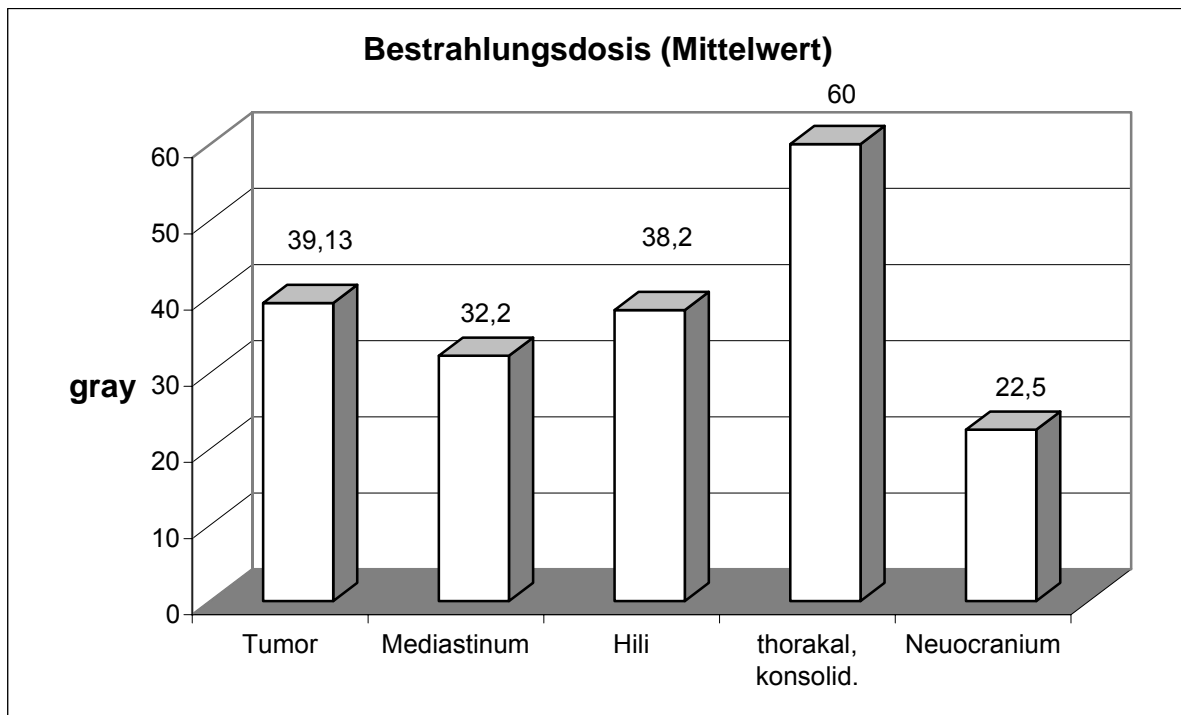
4.10 STRAHLENTHERAPIE

4.10.1 BESTRAHLTE ORGANE



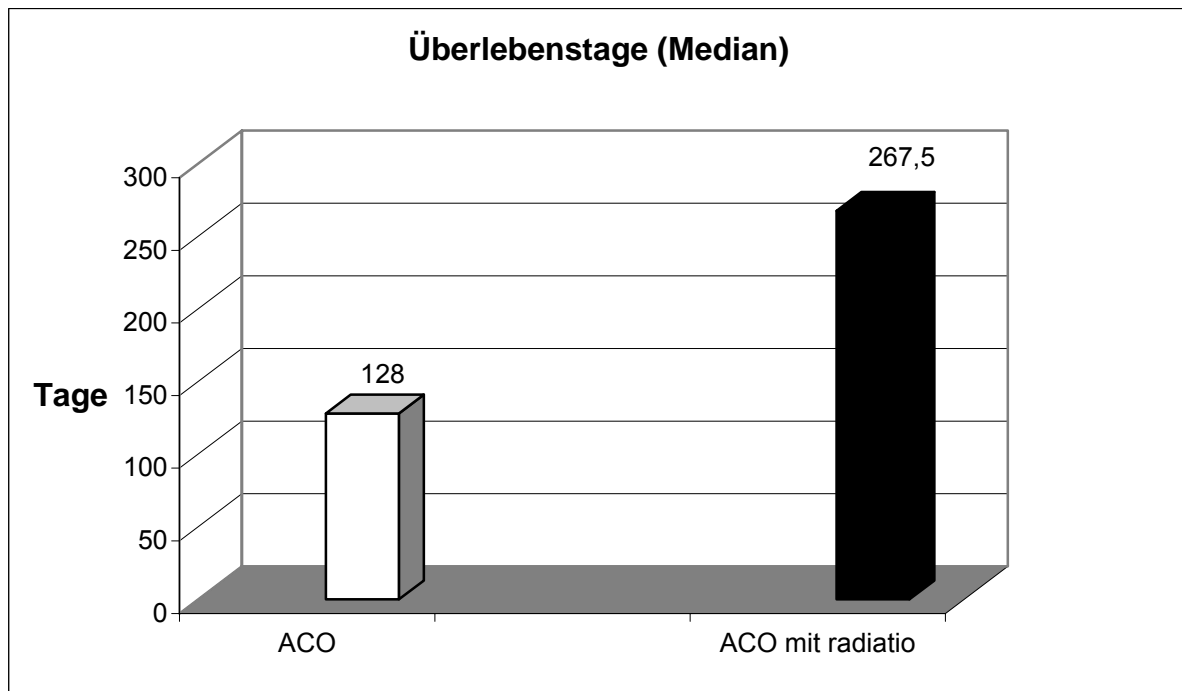
Bei der überwiegenden Zahl der Patienten mit kombinierter Radio- Chemotherapie wurden das Mediastinum (bei 16 Patienten) und die Hili (7 Patienten) bestrahlt. Jeweils 2 Patienten wurden im Bereich des Tumors und des Mediastinums, Mediastinum und Hili bzw. Tumor und Hili bestrahlt. Jeweils ein Patient wurde im Bereich Tumor, Mediastinum und Hili, Hili und Thorax, Hili und Cranium bzw. nur am Cranium bestrahlt.

4.10.2 STRAHLENDOSIS



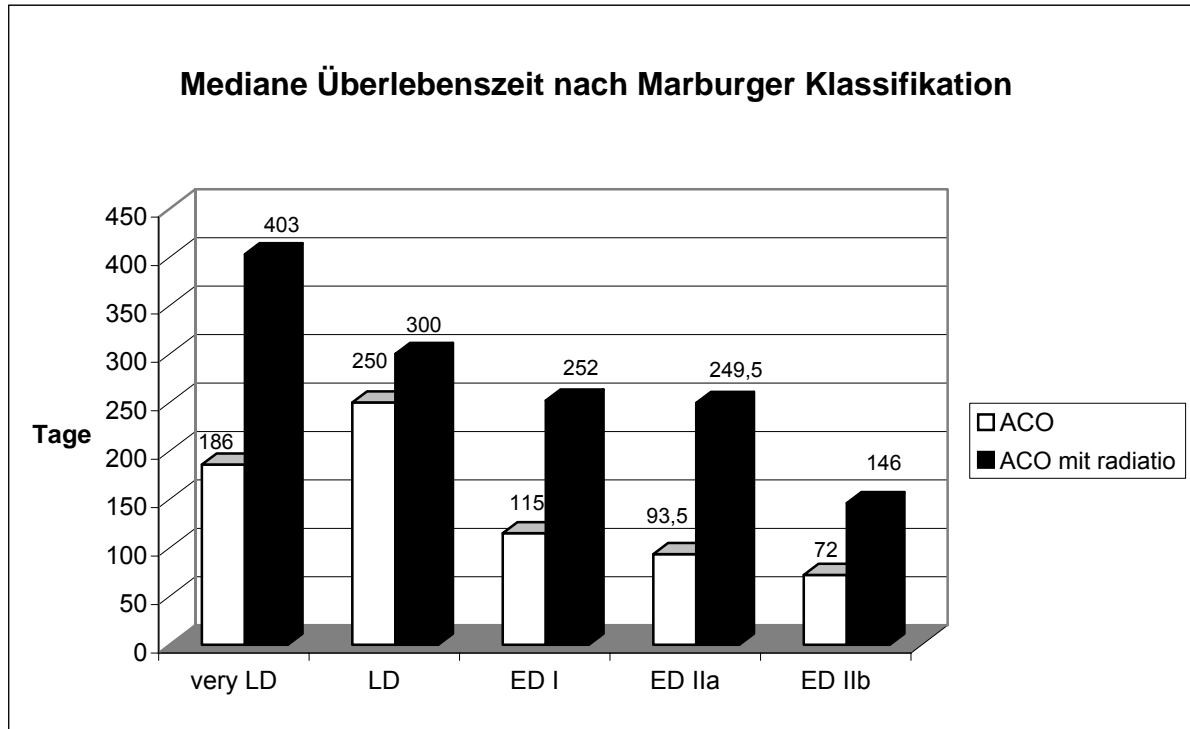
Bei 22 Patienten wurde im Anschluss an die Chemotherapie das Mediastinum bestrahlt. 11 Patienten erhielten eine Bestrahlung der Hili. In 8 Fällen wurde das Tumorgebiet im Anschluss an die Chemotherapie bestrahlt. Ein Patient erhielt eine konsolidierende Bestrahlung thorakal und bei 2 Patienten wurde zum Abschluss der Therapie das Neurocranium bestrahlt. Wie aus Tab. 4.8.1 ersichtlich, gab es auch in mehreren Fällen eine Kombination der Bestrahlungsgebiete.

4.11 MEDIANE ÜBERLEBENSZEIT



Patienten mit einer kombinierten Radio-/ Chemotherapie hatten eine mediane Überlebenszeit von 267,5 Tagen nach Diagnosestellung. Bei alleiniger Therapie mit dem ACO-Schema, lag die mediane Überlebenszeit bei 128 Tagen nach Diagnosestellung.

4.12 Mediane Überlebenszeit (differenziert nach Tumorstadium)



Im Stadium very limited disease war die Überlebenszeit in der Gruppe mit Radio-/Chemotherapie mehr als doppelt so hoch als in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie. Bei Patienten mit limited disease war sie dagegen sehr ähnlich. Im Stadium extensive disease I ist die Überlebenszeit wieder mehr als doppelt so hoch bei Patienten mit kombinierter Therapie als bei Patienten mit alleiniger Chemotherapie. Im Stadium ED IIa ist sie sogar um das 1 ½ fache höher und im Stadium ED IIb doppelt so hoch.

5. Diskussion

Das kleinzellige Bronchialkarzinom, als eine der am häufigsten auftretenden malignen Erkrankungen, stellte die Medizin schon sehr lange vor die Frage einer optimalen Therapie. Die Behandlung bestand zunächst in einer Monochemotherapie [07]. In den 80er Jahren setzten sich zur Verbesserung der Tumorregression in den USA die Kombinationstherapien mit verschiedenen Chemotherapeutika durch. Zur Anwendung kamen Etoposid mit Platinverbindungen, Etoposid, Cyclophosphamid und Vincristin bzw. Adriamycin (Doxorubicin), Cyclophosphamid und Vincristin. Dabei wurden Etoposid und Cisplatin-haltige Schemata in den USA bevorzugt, während in Europa Doxorubicin-haltige Chemotherapien favorisiert wurden [04] [30]. Die von mir retrospektiv ausgewerteten Patienten wurden entweder einer alleinigen Chemotherapie mit dem ACO-Schema unterzogen, oder erhielten zusätzlich eine Radiotherapie. Bestrahlt wurden hierbei entweder das Neurocranium, das Mediastinum oder die Region des Primärtumors.

5.1. ACO-Schema ohne Radiotherapie

Fukuoka berichtet 1990 in Cancer [09] über 21 Patienten, die eine alleinige Chemotherapie mit dem ACO-Schema erhielten. Die mediane Überlebenszeit gibt er im Stadium limited disease mit 9,7 und bei Patienten mit extensive disease mit 5,1 Monaten an. Bunn [02] erwähnt 1998 in Cancer die in den 1970er Jahren am häufigsten verwendete Chemotherapie bei limited und extensive disease. Das CAV-(=ACO-) Schema. Als mediane Überlebenszeit gibt er 8-10 Monate an. Im Jahr 2000 berichten Hoffman et.al. [17] bei kombinierten Chemotherapien über Ansprechraten von 75-80% im Stadium extensive disease und von 85-95% bei Patienten mit limited disease. Eine totale Tumorregression ist in 20-25% bzw. 50-60% zu erzielen. Die mediane Überlebenszeit geben sie mit 7-10 Monaten im Stadium extensive disease und 14-20 Monaten bei limited disease an. Diese Angaben beziehen sich auf die häufig angewendeten Schemata mit Cisplatin und Etoposid, ACO und

Cyclophosphamid, Doxorubicin und Etoposid. Eine totale Tumorregression fanden sie in 20-25% im Stadium extensive disease und 50-60% bei Patienten mit limited disease. Die mediane Überlebenszeit betrug 7-10 Monate vs. 14-20 Monate bei limited disease. Typischerweise erhielten die Patienten dabei sechs Chemotherapiezyklen, was einer Therapiedauer von achtzehn Wochen entsprach. Chua et.al. [04] berichten 2004 in Cancer Treatment Reviews über Behandlungsstrategien des kleinzelligen Bronchialkarzinoms in Australien und den USA. Als Standardtherapie wird von ihnen Carboplatin in Kombination mit Etoposid angegeben. Aber auch das CAV (=ACO)-, ACE- und ICE-Schema kommen zur Anwendung. Dabei zeigt sich eine eindeutige Überlegenheit von Cisplatin-enthaltenden Regimen im Bezug auf die Überlebenszeit gegenüber den anderen Regimen. Ein signifikanter Anstieg der 6- und 12-Monats-Überlebenszeit von 2,6% bzw. 4,4% war zu verzeichnen. Auch Kombinationen die Etoposid enthielten, mit oder ohne Cisplatin, erbrachten einen deutlichen Vorteil in der Überlebenszeit. Nach ihrer Meinung belegen die Daten, dass Platin-enthaltende Chemotherapien denen mit Anthrazyklinen in der Erstbehandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms überlegen sind.

Thatcher berichtet 2003 im English Journal of Cancer [30] , dass in den letzten Jahren die Doxorubicin (Adriamycin) enthaltenden Therapien immer mehr in den Hintergrund getreten sind. Der Grund dafür sei die zunehmende Kombination mit einer Radiotherapie und der Sensibilisierung normaler Gewebe, z.B. dem Oesophagus gegenüber der Strahlung durch Doxorubicin. Drings nennt in einem Artikel im „Kliniker“ 2005 [08] das ACO-Schema als eine seit 20 Jahren gut etablierte Kombination zur Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Einige Studien haben nach seiner Angabe sogar eine Überlegenheit dieser gegenüber anderer Kombinationen im Stadium limited disease ergeben. Im Stadium extensive disease konnte dies allerdings nicht nachgewiesen werden. Ohne auf einzelne Therapieschemata einzugehen, gibt er die mediane Überlebenszeit unter Polychemotherapie im Stadium limited disease mit 10-14 Monaten und im bei Patienten mit extensive disease mit 7-11 Monaten an. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate gibt er mit 2-8% bzw. 0-1% an.

Auf dem 40. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie 1990 vergleicht Guschall [12] die Überlebenszeiten von Patienten die mit dem ACO- oder CEV-Schema therapiert wurden. Als mediane Überlebenszeit gibt er beim ACO-Schema 3,8 und beim CEV-Schema 9,9 Monate an. Er schränkt die Aussagekraft dieses Ergebnisses allerdings dahingehend ein, dass die Patienten der ACO-Gruppe bei Therapiebeginn älter als in der CEV-Gruppe waren und in 63% (gegenüber 32%) bei Diagnosestellung bereits eine Fernmetastasierung vorlag.

Passlick [27] bezeichnet 2007 in „Onkologie“ als „Therapiestandard in der Primärtherapie des metastasierten SCLC“ die Kombination von mindestens 2 konventionellen Chemotherapeutika als Standardtherapie. Eine der möglichen Kombinationen ist das CAV (=ACO) Schema. Dabei werden nach seinen Angaben mediane Überlebenszeiten von 8-9 Monaten erreicht. Es erwies sich dabei gleich wirksam wie eine Therapie mit Cisplatin/Etoposid (PE)± Vincristin. Im Stadium extensive disease stellt er u.a. fest: „Platinhaltige Regime sind nicht wirksamer als platinfreie Schemata“. Im Stadium limited disease bezeichnet er die Kombination von Cisplatin und Etoposid (PE) mit einer konsolidierenden Bestrahlung der Tumorregion und der befallenen und unmittelbar angrenzenden Lymphknotenstationen als Standardtherapie.

Bei den von mir ausgewerteten Patienten lag die mediane Überlebenszeit unter alleiniger Therapie mit dem ACO-Schema bei 128 Tagen, entsprechend 4 ½ Monaten. Damit liegt sie deutlich unter der von Passlick angegebenen Zeit von 8-9 Monaten, im Stadium extensive disease. Auch Bunn [02] gibt bei Patienten mit limited und extensive disease in den 70er Jahren eine mediane Überlebenszeit aller Patienten von 8-9 Monaten an. Guschall [12] dagegen nennt 3,8 Monate als mediane Überlebenszeit nach ACO-Schema bei Patienten im Stadium limited und extensive disease. Diese Ergebnisse sind mit denen meines Patientenkollektivs vergleichbar.

In der angegebenen Literatur fehlt häufig eine Angabe über die Dosierung der einzelnen Cytostatika und die Abstände der einzelnen Zyklen. Die Diskrepanz zu den von mir erhobenen Daten könnte einerseits dadurch zu erklären sein. Eine weitere ungeklärte Frage ist die nach der Auswahl der Patienten, die in die

Studie aufgenommen wurden. Dabei wären besonders Zusatzerkrankungen von Interesse, die meiner Meinung nach einen Einfluss auf die Überlebenszeit haben könnten. Janssen-Heijnen [19] schreibt dazu 2007 in „Critical Reviews in Oncology/Hematology“, dass ein hoher Anteil von Patienten mit Bronchialkarzinom an schweren Zusatzerkrankungen leide. Diese seien aber bei einer ohnehin schlechten Prognose von untergeordneter Bedeutung und hätten keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten.

Die in meine Untersuchung eingeschlossenen Patienten hatten unterschiedliche Komorbiditäten. Wegen der relativ kleinen Anzahl macht es jedoch keinen Sinn, die Überlebenszeit danach erneut zu differenzieren. Dennoch muss festgestellt werden, dass die Überlebenszeit erheblich von denen in der Literatur angegebenen abweicht.

5.2. ACO-Schema mit Radiotherapie

Eine zweite Gruppe von Patienten wurde mit einer Kombination aus ACO-Schema und anschließender konsolidierender Radiotherapie behandelt. Bestrahlt wurden hierbei der Tumor, die Hili, das Mediastinum, das Neurocranium, oder es fand eine konsolidierende Bestrahlung des Thorax statt. Leipner [20] berichtet 1987 in Strahlentherapie Onkologie über 67 Patienten, die im Zeitraum 1980-1984 bei kleinzelligem Bronchialkarzinom mit einer Kombination aus ACO II-Schema und Bestrahlung therapiert wurden. Nach Abschluss der Behandlung war bei 12% der Patienten eine komplette Remission und bei 74% eine partielle Remission zu verzeichnen. Dabei lebte die Hälfte der Patienten 12,3 Monate oder mehr. Die mediane Überlebenszeit der Patienten im Stadium extensive disease betrug dagegen nur 8 Monate. Hörmann [16] wertete 1987 20 Patienten mit limited disease aus, die nach einer ACO-Therapie eine Hochdosisbestrahlung mit 50 Gy erhielten. Die mediane Überlebenszeit betrug 10 Monate. Leipner [20] beobachtete 67 Patienten mit einem

Bronchialkarzinom, die 1980-1984 nach einer Chemotherapie mit dem ACO-Schema eine Bestrahlung des Thorax erhielten. Die Hälfte der Patienten mit limited disease lebten 12,3 Monate und mehr. Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit extensive disease betrug 8 Monate. Payne [28] schreibt zusammenfassend in einem Artikel in "Critical Reviews in Oncology/Hematology" 1994 über die Rolle der Radiotherapie beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, dass die thorakale Bestrahlung in einem auf den Thorax begrenzten Stadium, eine moderate Verbesserung im Überleben und der lokalen Kontrolle des Tumors erzielt. Für diese Patientengruppe gibt er eine mediane Überlebenszeit von 12-18 Monaten an. Die „Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.“ [01] empfiehlt bei kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium limited disease zunächst eine Chemotherapie. Zur Reduzierung von Lokalrezidiven wird eine thorakale Bestrahlung mit 50 Gy angeraten. Bei Vollremission sollte das Cranium mit 30 Gy bestrahlt werden. Durch diese Kombination von Radio- und Chemotherapie wird eine mittlere Überlebenszeit von 12-18 Monaten angegeben. Im Stadium extensive disease ist eine konsolidierende Bestrahlung „nur im Stadium ED I bei gutem Therapieansprechen, insbesondere nach oberer Einflusstauung, angezeigt“. Eine palliative Strahlentherapie empfehlen sie bei lokalem Tumorprogress unter Chemotherapie, Skelett-, Hirn- und spinalen Filiae.

Die „Empfehlungen zur Therapie des Bronchialkarzinoms“ aus dem Jahr 2002 geben die Empfehlungen der Gesellschaften für Pneumologie (DPG), Radioonkologie /DEGRO), Thoraxchirurgie (DGT) und der Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) wieder. [31] In allen Stadien empfehlen sie eine Polychemotherapie mit Carboplatin und Etoposid, aber auch u.a. das ACO-Schema. Dabei werden 6-8 Zyklen der Polychemotherapie verabreicht. Sollte von einem zum nächsten Zyklus keine weitere Tumorreduktion zu verzeichnen sein, wird ein Wechsel des Schemas angeraten. Auch diese Empfehlungen bevorzugen Platin-haltige Schemata wegen des günstigeren therapeutischen Indexes und der guten Kombinierbarkeit mit einer Radiotherapie bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Bei Patienten mit Fernmetastasen sehen sie

allerdings keinen Unterschied in der Wirksamkeit der Therapieregime. Bei ihnen kommt es auf eine „effektive Palliation unter Erhaltung einer guten Lebensqualität“ an. Im Anschluss daran empfehlen sie die „Durchführung einer lokoregionären Radiotherapie unter Einschluss von Primärtumor und mediastinalem sowie ggf. supraclaviculärem Lymphabflussgebiet“. Dadurch ergibt sich eine Verbesserung der 2- bzw. 3-Jahres-Überlebensrate um 5%. Um die Inzidenz von Hirnmetastasen zu senken, empfehlen sie eine konsolidierende Gesamtschädelbestrahlung nach Erreichen einer Vollremission. Die Bestrahlungsdosis ist allerdings noch nicht eindeutig definiert, ebenso die Fraktionierung der Bestrahlung. Bei der konventionellen fraktionierten Bestrahlung empfehlen sie eine Gesamtdosis von 45 Gy. Zur fraktionierten Bestrahlung des Schädels nach Vollremission wird eine Kumulativdosis von 30 Gy empfohlen. 2005 erscheint im Ärzteblatt Sachsen [18] ein Artikel von Hollmann unter dem Titel „Kleinzelliges Bronchialkarzinom Therapie und Ergebnisse“. Berichtet wird über die Therapie von 193 Patienten aus den Jahren 1999 bis 2003 mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im Fachkrankenhaus Coswig. Davon waren 3 Patienten bei Diagnose im Stadium I und II. 96 waren im Stadium III und 94 im Stadium IV. Als „therapeutischen Standard“ sieht er die platinhaltige oder adriamycinhaltige (z.B. ACO-Schema) Chemotherapie an. Obwohl in seiner Klinik Carboplatin/ Etoposid bevorzugt werden, hält er die Ansprechraten für vergleichbar mit adriamycinhaltigen Therapien. 60-90% bei limited disease und 40-70% bei extensive disease.

In einer randomisierten Studie untersuchte Slotman [29] in einer EORTC-Studie den Einfluss einer prophylaktischen Hirnbestrahlung bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium extensive disease. Das 1-Jahres-Überleben verbesserte sich bei den bestrahlten Patienten mit 27,1% gegenüber 13,3 % bei den nicht bestrahlten Patienten. Das Ergebnis war statistisch signifikant.

Hoffmann [17] vergleicht die Therapieergebnisse mehrerer Studien, die eine alleinige Chemotherapie mit einer kombinierten Radiochemotherapie untersuchten. Zum Einsatz kam dabei auch das ACO-Schema. Patienten mit limited disease und einer alleinigen Chemotherapie überlebten dabei im Median

14-20 Monate, im Stadium extensive disease 7-10 Monate. Bei einer kombinierten Radiochemotherapie mit thorakaler Bestrahlung lagen die medianen Überlebenszeiten bei 15 bzw. 11,6 Monaten. Bei einer prophylaktischen Bestrahlung des Cerebrums sieht er keine Verbesserung der Überlebenszeit.

Die von mir ausgewerteten Patienten mit einer kombinierten Radio-/Chemotherapie hatten eine mediane Überlebenszeit von 267,5 Tagen, was ca. 9 Monaten entspricht. Dies zeigte sich in allen Stadien nach der Marburger Klassifikation. Es wurde wegen der geringen Patientenzahl aber nicht unterschieden, welche Region (Tumor, Thorax, Mediastinum, Hili oder Lymphknoten) bestrahlt wurde. In der Literatur werden mediane Überlebenszeiten vom 12-18 Monaten bei Patienten ohne Differenzierung des Tumorstadiums [28] 12-18 Monate [01], 12,3 [20], 10 [16] Monaten im Stadium limited disease angegeben.

Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten u.a. darin begründet sein, dass teilweise die Gesamtstrahlendosis und die Fraktionierung nicht angegeben waren. Ein weiterer Grund könnte in der Tatsache begründet sein, dass nicht immer aufgeführt wurde, ob die Radiatio im Anschluss an die Chemotherapie durchgeführt wurde, oder parallel zu ihr. Zur Durchführung der Radio-/Chemotherapie gibt es keine eindeutigen Empfehlungen, da die Ergebnisse teilweise nahezu identisch sind [27], [02],[04]

5.3. ACO-/Radiotherapie im Vergleich mit modernen Schemata

Passlick [27] sieht 2007 in „Onkologie“ Cisplatin/Etoposid ± Vincristin, Carboplatin/Etoposid ± Vincristin und auch das CAV (=ACO) Schema als Standardtherapie des metastasierten kleinzelligen Bronchialcarcinoms an. Darunter konnten in klinischen Studien mediane Überlebenszeiten von 8-9 Monaten erreicht werden. Kombinationstherapien mit Topoisomerase I-Inhibitoren wie Irinotecan und Topotecan, Paclitaxel und Gemcitabin haben sich in den ihm vorliegenden Studien nicht wirksamer als das PE-Schema erwiesen. In der weltweiten Nichtunterlegenheitsstudie GALES wird das „multi-targeted-Antifolat

Pemetrexed mit dem etablierten PE-Schema verglichen. Eine Phase II-Studie mit 78 Patienten hatte eine mediane Überlebenszeit bei Pemetrexed/Cisplatin von 7,6 und bei Pemetrexed/Carboplatin von 10,4 Monaten ergeben hatte, was einem 1 Jahresüberleben von 33 bzw. 36% entspricht. Bei Patienten mit limited disease ist seinen Angaben zu Folge das platinbasierte PE-Schema in Kombination mit einer konsolidierenden Bestrahlung die Standardtherapie. Diese sollte die Tumorregion sowie die befallenen und unmittelbar angrenzenden Lymphknotenstationen umfassen. Studien müssen nun belegen, ob eine konventionelle Fraktionierung der Bestrahlung oder eine hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie ein besseres outcome erbringt. Die medianen Überlebenszeiten liegen bei 19 bzw. 23 Monaten. Bei Patienten mit limited disease und einer Komplettremission nach Chemotherapie hält er eine prophylaktische Bestrahlung aufgrund der aktuellen Datenlage als indiziert.

Chua [04] berichtet 2004 über vergleichende Studien mit den neuen Chemotherapeutika. Die Japanese Clinical Oncology Group untersuchte dabei die Ergebnisse nach einer Therapie mit Irinotecan und Cisplatin (IP) bzw. Cisplatin und Etoposid (PE) bei Patienten mit extensive disease. Sie fanden dabei eine signifikant höhere Ansprechrates von IP (84,4%) gegenüber PE (67,5%) und auch eine deutliche längere mediane Überlebenszeit von 21,8 gegenüber 9,2 Monaten. 2 Studien untersuchten die Auswirkung einer Zugabe von Paclitaxel zum PE-Schema. Dabei ergab sich eine signifikant höhere Toxizität und Mortalität ohne eine Verbesserung der Überlebenszeit. Eine Phase III-Studie untersuchte die Kombinationen Paclitaxel, Carboplatin und Etoposid (TEC) mit Carboplatin, Etoposid und Vincristin (CEV) bei Patienten aller Tumorstadien. Dabei zeigte sich eine Verbesserung der 3-Jahres-Überlebensrate von 9% (CEV) auf 17% (TEC). Auch die mediane Überlebenszeit war um 1 Monat höher (11,7 vs. 12,7 Monate). Gemcitabin wird bei Patienten eingesetzt, deren Tumor auf eine first-line-Therapie nicht angesprochen haben. Diese zeigten eine Ansprechrates von 11,9% und eine mediane Überlebenszeit von 7,1 Monaten. Die London Lung Cancer Group [04] verglich bei Palliativpatienten mit schlechter Prognose eine Gemcitabin und

Carboplatin (GC) mit einer Cisplatin/ Etoposid –Therapie. Die Ansprechrate betrug 58% für GC und 63% für PE. Die medianen Überlebenszeiten waren mit 8,1 und 8,2 Monaten nahezu identisch. Mok [24] veröffentlicht 2002 die Ergebnisse einer Therapie bei 36 Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom mit Topotecan und Etoposid. Im Stadium limited disease betrug die mediane Überlebenszeit 54,9 Wochen und bei Patienten mit extensive disease 30,1 Wochen. Als Zielgruppe dieser Kombination sieht er Patienten mit einer verminderten Toleranz für Carboplatin. Miller [22] berichtet 2006 über eine Studie mit einer Kombination von Topotecan, einem Topoisomerase I-Inhibitor, Carboplatin und Etoposid. Alle 10 der so therapierten Patienten befanden sich im Stadium extensive disease. Keiner von ihnen überlebte, die mediane Überlebenszeit betrug aber 14 Monate. Nach Greco sollte Topotecan in die first-line-Therapie aufgenommen werden. Es besitzt eine synergistische Aktivität mit anderen Therapeutika. Ein besonderer Vorteil ist die Penetration der Blut-Hirn-Schranke, was einen therapeutischen Effekt bei der Bekämpfung von Hirnmetastasen haben könnte. Nebenwirkungen wie Myelosuppression können durch Wachstumsfaktoren behandelt werden. Hainsworth et.al. [13] therapierten Patienten mit einer Kombination von Paclitaxel, Carboplatin und Topotecan. Die Auswertung 2002 ergab bei Patienten im Stadium limited disease eine mediane Überlebenszeit von 17,2 Monaten, im Stadium extensive disease von 8,3 Monaten. Passlick [27] sieht eine Operation als eine weitere Option bei der Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Er nennt dafür drei Gründe: 1. Bei 9 5-10% der diagnostizierten kleinzelligen Bronchialkarzinome handelt es sich um Mischtumoren, deren grosszelliger Anteil nur durch eine Operation therapiert werden kann. 2.: nach alleiniger Radiochemotherapie entwickeln 50% der Patienten ein Lokalrezidiv und 3.: bei N0 oder N1-Patienten kann dadurch ein sehr gutes Langzeitergebnis erzielt werden. Ergebnisse erster Studien dazu zeigen eine 5-Jahres-Überlebenszeit von 70-80%. Um daraus Therapieempfehlungen abzuleiten, bleiben die Ergebnisse großer Studien abzuwarten. Auch Thomas [31] nennt in ihren „Empfehlungen zur Therapie des Bronchialkarzinoms“ die Operation als eine Option beim kleinzelligen Bronchialkarzinom. Die von ihnen zitierten Studienergebnisse

kommen allerdings bei Patienten im Stadium I und II nur zu 5-Jahres-Überlebensraten von 35-50%.

Die weitere Entwicklung bleibt abzuwarten, wenn auch die ersten Ergebnisse zu Optimismus Anlass geben.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Untersuchung erfasst Patienten, die mit der Diagnose eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms in die Klinik eingewiesen wurde.

Dazu wurden die Akten von 107 Patientinnen und Patienten des Nordwest-Krankenhauses Sanderbusch, die sich in den Jahren 1980-1995 einer Therapie unterzogen, retrospektiv ausgewertet.

Um eine Aussage über die Vergleichbarkeit der beiden Therapiegruppen treffen zu können, wurden zunächst die epidemiologischen Daten verglichen. Dabei zeigte sich in beiden Gruppen ein Überwiegen der Männer gegenüber den Frauen. Die Altersverteilung bei Feststellung der Diagnose, war in den Gruppen vergleichbar.

Beim überwiegenden Teil der Patienten konnte ein aktiver inhalativer Tabakkonsum nachgewiesen werden. Bei Patienten, bei denen dieser fehlte, war die retrospektive Feststellung über einen eventuellen passiven Tabakkonsum jedoch nicht möglich.

Der histologische Typ des Bronchialkarzinoms, also oat-cell, kleinzellig-anaplastisch und der Intermediärtyp waren in beiden Therapiegruppen zu finden und unterschieden sich auch nicht in der Häufigkeit des Auftretens.

Auch die Seitenverteilung erbrachte keine Unterschiede in den beiden Gruppen. Die Verteilung innerhalb der Lunge war ähnlich.

Die Tumorausbreitung bei Diagnose wurde mittels der Marburger Klassifikation ermittelt. Dabei zeigte sich in beiden Therapiegruppen eine Häufung im Stadium Extensive Disease IIa (ED IIa). Die anderen Stadien waren auch hier in beiden Gruppen vergleichbar vertreten.

Die Anzahl der Chemotherapiezyklen war in den Gruppen jedoch unterschiedlich verteilt. Bei Patienten, die nur nach dem ACO-Schema, also ohne nachfolgende Radiatio, therapiert wurden, erhielt die Mehrzahl der Patienten eine geringere Zahl an Zyklen als die Gruppe mit anschließender Bestrahlung. Die mögliche Begründung liegt darin, dass Patienten mit einer adjuvanten Radiatio ein primär besseres Ansprechen auf die Chemotherapie zeigten, alle Zyklen erhielten und nach Remission bestrahlt wurden.

Die Auswertung der medianen Überlebenszeit ergibt, dass Patienten mit einer kombinierten Radio-/Chemotherapie verglichen mit denen, die einer alleinigen Chemotherapie zugeführt wurden, doppelt so lange leben. Gestützt wird dieses Ergebnis auch durch verschiedene Arbeitsgruppen die ihre Patienten in der gleichen Weise therapierten [20][16][28][17]

Die Ergebnisse zeigen, dass die Überlebenszeit von Patienten, die gut auf eine Chemotherapie mit dem ACO-Schema angesprochen haben und anschließend einer Radio-Therapie unterzogen wurden, deutlich höher ist, als die von Patienten, die nur mit einer Chemotherapie behandelt wurden.

Literaturverzeichnis

- [01] Beinert, Bokemeyer, Heidemann, Höffken, Hossfeld, Kath, Kleeberg, Kloke, Kollmannsberger, Link, Maschmeyer, Mergenthaler, Niederle, Schütte, Schumacher, Steinke, Weh : Therapie-Empfehlungen der Internistischen Onkologie. Solide Tumoren. Herausgegeben von der DGHO. W. Zuckschwerdt Verlag GmbH 2. Auflage 1998 ISBN 3-88603-653-7 : 35-38
- [02] Bunn PA, Sorlano AF : Chemotherapeutic Options in Lung Cancer. CANCER Supplement October 15, 1998/ Volume 83/ Number 8, 1740-1750
- [03] Carney D.N. : Lung Cancer-Time to move on from Chemotherapy. The New England Journal of Medicine Vol. 346, No. 2. January 10, 2002: 126-128
- [04] Chua YJ, Steer C, Yip D : Recent advances in management of small-cell lung cancer. Cancer Treatment Reviews (2004) 30, 521-543
- [05] Dhom G. :Zur Geschichte des Bronchialkarzinoms. Pneumologie 2004; 58: 680-685
- [06] Diederich S : Staging des Bronchialkarzinoms mit bildgebenden Verfahren. Radiologie up2date | 2006 | DOI 10.1055/ s-2006-925007; 1-28
- [07] Drings P : Sinn und Unsinn der Chemotherapie des Bronchialkarzinoms. Pneumologie 45 (1991) : 511-517
- [08] Drings P : Ein wichtiger Teil im Behandlungskonzept: Die Chemotherapie des Bronchialkarzinoms. Klinikarzt 2005; 34 (7): 217-223
- [09] Fukuoka M, Masuda N, Matsui K, Makise Y, Takada M, Negoro S, Sakai N, Kusunoki Y, Kudoh S, Ryu S, Takifuji N : Combination Chemotherapy With

or Without Radiation Therapy in Small Cell Lung Cancer. *CANCER* April 1990 Vol. 65, 1678-1684

[10] *Gesundheit in Deutschland, 2006 : Gesundheitsberichterstattung des Bundes.* Tabelle 1.4: Häufigste Todesursachen je 100000 Einwohner

[11] *Gesundheit in Deutschland, 2006 : Gesundheitsberichterstattung des Bundes.* Kapitel 2.5. Tabak und Alkoholkonsum

[12] Gutschall WR, Dittrich I : Therapie des Kleinzelligen Bronchialkarzinoms-Vergleich zweier etablierter Chemotherapieregime (ACO vs. CEV). *Thieme: Pneumologie: Abstract 99*

[13] Hainsworth JD, Morrissey LH, Scullin Jr DC, Houston GA, Prasthofer GF, Gray JR, Burris III HA, Greco FA : Paclitaxel, Carboplatin and Topotecan in the Treatment of Patients with Small Cell Lung Carcinoma. A Phase II Trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer* May 1, 2002 / Volume 94 / Number 9: 2426-2433

[14] Herrmann R : Die zytostatische Behandlung des Bronchialkarzinoms. *Atemwegs-/Lungenkrankheiten* 11/1987: 538-543

[15] Herth FJF. : Epidemiologie, Symptomatik und Diagnostik des Bronchialkarzinoms. *Kliniker* 2005; 34 (7) : 202-205

[16] Hörmann M, Hackl A, Ranner G, Pongratz M : Combination radiochemotherapy in the limited-disease stage of small-cell bronchial carcinoma. Results following high-dosage radiotherapy. *Strahlentherapie Onkologie* 1987 May; 163 (5): 292-296

[17] Hoffmann PC, Mauer AM, Vokes EE : Lung Cancer. *Lancet* 2000; 355 : 479-85

[18] Hollmann N, Feth, Hinze, Höffken G, Riha S : Kleinzelliges Bronchialkarzinom, Therapie und Ergebnisse. Ärzteblatt Sachsen 8/ 2005 : 401-405

[19] Janssen-Heijnen MLG, Lemmens VEPP, van den Borne BEEM, Biesma B, Oei SB, Coebergh JWW : Negligible influence of comorbidity on prognosis of patients with small cell lung cancer. A population-based study in the Netherlands. Critical Reviews in Oncology/ Hematology (2007) 62; 172-178

[20] Leipner N, Harder T, Hövelmann B, Schüller H, Hartlapp JH, Boldt I : Therapeutic results in small-cell bronchial carcinoma after ACO II chemotherapy and adjuvant radiation. Strahlentherapie Onkologie 1987 Oct.; 163 (10): 637-642

[21] medicine online : Adriamycin.

<http://www.meds.com/leukemia/idamycin/adriamycin.html> : 1-13

[22] Miller AA, Al Omari A, Murry DJ, Case D : Phase I and pharmacologic stage small cell lung cancer. Lung Cancer (2006) 54, 379-385

[23] Ministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Frauen des Landes Brandenburg : Zwei Geschlechter-zwei Gesundheit? Bericht zur Gesundheit von Männern und Frauen im Land Brandenburg. Beitrag zur Sozial- und Gesundheitsberichterstattung Nr. 2, 53-54

[24] Mok TSK, Wong H, Zee B, Yu KH, Leung TWT, Lee TW, Yim A, Chan ATC, Yeo W, Chak K, Johnson P : A Phase I-II Study of Sequential Administration of Topotecan and Oral Etoposide (Topoisomerase I and II Inhibitors) in the Treatment of Patients with Small Cell Lung Carcinoma. Cancer October 1, 2002 /Volume 95/ Number 7 : 1511-1519

[25] Morr H : Maligne Erkrankungen der Atmungsorgane. Pneumologie 45 (1991) 131-133

[26] Nowak D, Magnussen H, Rüdiger HW : Exposition und Disposition in der Genese des Bronchialkarzinoms. Pneumologie 43 (1989) 135-146

[27] Passlick B, Pöttgen C, Wolf M : Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms. Onkologie 2007; 30 (suppl. 1): 3-6

[28] Payne DG : The role of radiation oncology in small cell lung cancer. Critical Reviews in Oncology/ Hematology 16 (1994) 113-127

[29] Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, de Schaetzen G, Collette L, Senan S : A randomized trial of prophylactic cranial irradiation (PCI) versus no PCI in extensive disease small cell lung cancer after a response to chemotherapy (EORTC 08993-22993).

<http://www.onkodin.de/zms/content/e20556/e20635/e48884/e49211/e49246> (1-4)

[30] Thatcher N : Management of small cell lung cancer. European Journal of Cancer Supplements Vol. 2 No. 4 (2004), 40-43

[31] Thomas M, Baumann M, Deppermann M, Freitag L, Gatzemeier U, Huber R, Passlick B, Serke M, Ukena D : Empfehlungen zur Therapie des Bronchialkarzinoms. Gemeinsame Empfehlung der DPG, DEGRO; DGT und AIO. Pneumologie 2002; 56: 113-131

[32] Voss AC, Steinke B, Ostendorf P, Teller P, Gnann H : Combination treatment of small cell bronchial carcinoma. Strahlentherapie 1983 Jan.; 159 (1): 18-21

[33] Welker L, Galle J, Vollmer E : Bronchologische Biopsiediagnostik des Bronchialkarzinoms-Zytologie und/ oder Histologie? Pneumologie 2004; 58: 718-723

[34] Wikipedia : Cyclophosphamid. <http://wikipedia.org/wiki/Cyclophosphamid> : 1-8

[35] Wikipedia: Doxorubicin. <http://wikipedia.org/wiki/Doxorubicin> : 1-3

[36]Wikipedia: Vincristin. <http://wikipedia.org/wiki/Vincristin> : 1-3

[37]wwwi.klinik.uni.wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/
strahlentherapie/Fachinformation/Behandlungsgrundsätze/bronchialcarcinom.content
.html

Weitere Qualifikationen:

-Fachkunde Rettungsdienst (Aktiv als Notarzt tätig seit Dezember 1997)

-Zusatzbezeichnung „Notfallmedizin“ seit August 2004

-Leitender Notarzt des Landkreises Kulmbach seit 2006

-Fachkunde Strahlenschutz für den Bereich Notfalldiagnostik

Ködnitz, 15.01.2009

DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit entstand in der Abteilung für Pneumologie der Medizinischen Klinik I der Universität Würzburg unter der Leitung von Prof. Dr. M. Schmidt. Ihm möchte ich für die Bereitstellung des Themas, die vorbildliche Betreuung und seine Geduld herzlich bedanken

Mein Dank gilt auch der Abteilung Pneumologie des Nordwestkrankenhauses Sanderbusch in Sande für die Bereitstellung der Patientenakten und die moralische Unterstützung in den vielen Wochen der Datenrecherche

Besonders möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich während meines Studiums und weit darüber hinaus in jeder nur erdenklichen Weise unterstützten.

Lebenslauf

Name: Udo Wessel

Anschrift: Hch.-Taubenreuther-Str. 56
95361 Ködnitz
Tel.: 09221/ 877168
0171/6846851

Staatsangehörigkeit: deutsch

Geburtsdatum: 13.03.1963

Geburtsort: Iserlohn

Familienstand: ledig

Schulbildung:

1969-1973 Bömberg-Grundschule, Iserlohn

1973-1982 Märkisches Gymnasium, Iserlohn

1982 Abitur

Berufsausbildung:

1982-1984: Studium der
Wirtschaftswissenschaften an
der Ruhr-Universität Bochum

1984-1994: Georg-August-Universität, Göttingen

1990: Ärztliche Vorprüfung

1993: Ärztliche Prüfung 1. Abschnitt

1994: Ärztliche Prüfung 2. Abschnitt

1994-1995: Praktisches Jahr im
Nordwest-Krankenhaus Sanderbusch
-Innere Medizin:
Pneumologie, Nephrologie
-Chirurgie:
Allgemein- und Unfallchirurgie
-Wahlfach: Anästhesie
Mai 1995: Ärztliche Prüfung 3. Abschnitt

Beruflicher Werdegang:

Oktober 1995 - April 1997 Arzt im Praktikum, Anästhesie-
Abteilung Kreiskrankenhaus
Mühlacker

Juni 1997 - März 2002 Assistenzarzt,
Anästhesieabteilung
Klinikum Kulmbach

Juni 2000 bis Mai 2001 Stationsarzt der interdisziplinären
Intensivstation

seit März 2002 Assistenzarzt, Klinik und
Poliklinik für Anästhesiologie der
Universität Würzburg