

S. THALHOFER, P. DOROW, H. MATTHYS

17.1	Bronchialkarzinom	269
17.1.1	Grundlagen	269
17.1.2	Klinik und Diagnostik	272
17.1.3	Stadieneinteilung	281
17.1.4	Prävention	288
17.1.5	Therapieverfahren	289
17.2	Semimaligne und benigne Bronchialtumoren	301
17.2.1	Diagnose	301
17.2.2	Therapie	302
	Literatur	302

17.1

Bronchialkarzinom

17.1.1

Grundlagen

Epidemiologie

Das Bronchialkarzinom nimmt seit langem bei der männlichen Bevölkerung den 1. Platz unter den Organlokalisationen der Malignome ein (Abb. 17-1). Das mittlere Sterbealter der Patienten mit Bronchialkarzinom liegt in der Bundesrepublik Deutschland bei 67 Jahren für Männer und bei ungefähr 70 Jahren für Frauen.

Auch im internationalen Vergleich zeigt sich ein Anstieg der Lungenkarzinominzidenz und Mortalität. Zwischen 1960–1980 kam es in einer Studie der WHO zu ei-

nem Anstieg von 76% der Lungenkarzinommortalität bei Männern und 135% bei Frauen. Die Mortalität des Lungenkarzinoms übertrifft somit die des Magenkarzinoms und wurde zur häufigsten Krebserkrankung in der Welt (Tabelle 17-1). Im Vergleich zu anderen Karzinomen ist die Überlebensrate beim Bronchialkarzinom sehr niedrig.

Ätiologie

Das Hauptproblem der Epidemiologie und Risikofaktorenanalyse bei Bronchialkarzinom besteht in der fehlenden Kenntnis der Pathogenese des Karzinoms. Mit statistischen Methoden lassen sich zwar Korrelationen jedoch keine Kausalzusammenhänge beweisen.

Anfang dieses Jahrhunderts stellte das Bronchialkarzinom eine seltene Erkrankung dar. Mit einer zeitlichen Verschiebung von 20–30 Jahren nimmt die Inzidenz des Bronchialkarzinoms parallel zum Zigarettenkonsum zu (Abb. 17-2).

Zahlreiche prospektive Studien aus den verschiedensten Ländern zeigten bei Männern, dass 83–87% der Bronchialkarzinome dem Rauchen anzulasten sind (National Cancer Institute). Diese Studien umfassten mehr als 4,5 Mio. Menschen. Bereits die erste Prospektivstudie dieser Art an 35.000 britischen Ärzten zeigte, dass 98,2% aller beobachteten Lungenkarzinome bei den rauchenden Ärzten auftraten (Abb. 17-3).

Abb. 17-1.

Zahl der verschiedenen Karzinome aller Altersklassen bei Männern in der Europäischen Gemeinschaft 1990 (Gesamtzahl 465.000)

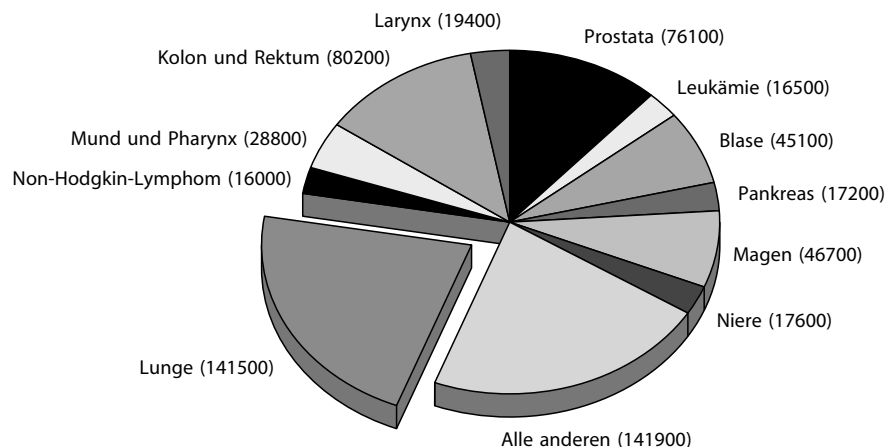


Tabelle 17-1. Sterbefälle nach Todesarten. Ausgewählte bösartige Neubildungen (Quelle: Statistisches Bundesamt)

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Speiseröhre	3690	3709	3905	3913	4073	4142	4159	
Magen	17240	16638	16242	15929	15389	15244	14217	
Dickdarm	20480	21520	21248	21427	21232	21162	20786	
Pankreas	10465	10829	10812	11027	11149	11075	11319	
Lunge	35037	35249	36143	36160	37147	36784	37248	37934
Brust	17199	18343	18597	18356	18674	18876	18378	
Prostata	10972	11275	11401	11719	11868	11916	11455	
Rektum	9387	9421	9389	8899	9089	9298	8988	
Eierstock	6489	6352	6516	6328	6258	6132	6262	
Harnblase	6563	6708	6749	6502	6444	6490	6557	
Zervix	2521	2529	2402	2378	2207	2154	2071	
Gebärmutter	1770	1780	1789	1603	1649	1686	1665	
Leber	4498	4789	4775	4807	4895	4649	4829	

Abb. 17-2. Für die Entstehung des Bronchialkarzinoms verantwortliche Faktoren

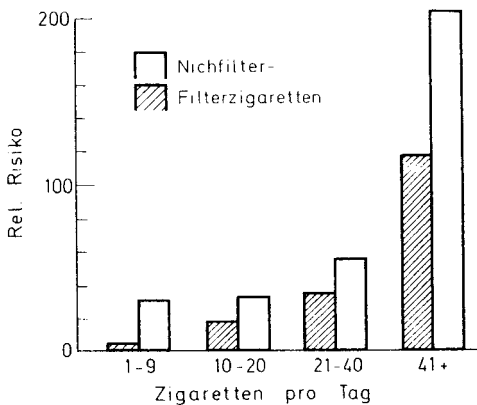
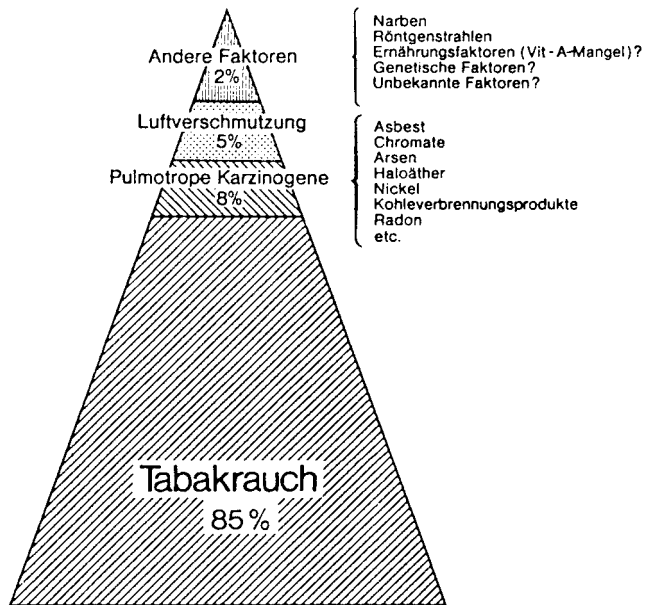


Abb. 17-3. Relatives Risiko von Rauchern im Verhältnis zu Nierauchern an einem Bronchialkarzinom zu erkranken. Filterzigaretten scheinen verglichen mit Nichtfilterzigaretten ein geringeres relatives Risiko für die Erkrankung zu beinhalten

Außerdem konnte eine klare quantitative Beziehung zur Höhe des Zigarettenkonsums festgestellt werden. In seltener Übereinstimmung kamen fast alle diese Prospektivstudien zu gleichen Größenordnungen. In einer Prospektivstudie an 37.000 statistischen Zwillingen traten 90% aller Lungenkarzinome in der Gruppe der Raucher auf. Bei Nichtrauchern besteht eine Lungenkarzinomrate von ca. 1,8%. Bereits nach dem Konsum von 5 Zigaretten zeigt sich ein deutlicher Anstieg, der bei den Kettenrauchern von 40 und mehr Zigaretten das 32fache der Lungenkarzinomrate der Nichtraucher erreicht.

Ein wesentlicher Einfluss der allgemeinen Luftverunreinigung auf die Bronchialkarzinomrate konnte bislang nicht festgestellt werden. Auch die Beobachtung, dass die Lungenkarzinomrate in den Industriegebieten von Nordrheinwestfalen in der gleichen Größenord-

nung wie im landwirtschaftlich genutzten Schleswig Holstein liegt, weist darauf hin, dass die Luftverschmutzung – in der Regel – allenfalls als Kofaktor in Frage kommt.

Die Verteilung der Lungenkarzinome bezogen auf verschiedene histologische Typen unterscheidet sich zwischen Rauchern und Nichtrauchern. Zusätzlich bestehen Unterschiede der histopathologischen Typverteilung zwischen rauchenden Frauen und Männern. In beiden Geschlechtsgruppen sind die Adenokarzinome deutlich häufiger bei Nichtrauchern vertreten als bei Rauchern. Unabhängig von der Raucheranamnese ist das Plattenepithelkarzinom geschlechtsspezifisch häufiger bei Männern, das Adenokarzinom häufiger bei Frauen zu finden. Eng assoziiert mit den Rauchgewohnheiten finden sich bei Männern Plattenepithelkarzinome, bei Frauen kleinzellige Bronchialkarzinome.

Mit einigen Ausnahmen zeigten die meisten Publikationen eine Beziehung von Passivrauchen und Bronchialkarzinom auf. Nichtrauchende Frauen, die mit rauchenden Männern verheiratet sind, weisen ein 30% höheres Risiko auf. Eine Expertenkonferenz (IARC in Lyon) sowie der Report des Surgeon General der USA schätzen die Erhöhung der Lungenkrebsrate bei Nichtrauchern durch Passivrauchen auf 10–30%. In mehreren Studien wurde zudem eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Lungenkrebsrate und der Dauer bzw. der Intensität des Passivrauchens festgestellt.

Andere ätiologische Faktoren

Es sind zahlreiche Substanzen bekannt, die zur Entwicklung eines Bronchialkarzinoms führen können

Weitere anerkannte ätiologische Faktoren des Bronchialkarzinoms sind:

- Asbest,
- Arsenik,
- Bischlormethyläther,
- Chromderivat,
- Kobalt,
- Molybdän,
- Vanadium,
- Eisenoxid,
- Teer und Teerdestillate,
- Petroleumdestillate,
- polyzyklische aromatische Chlorkohlenwasserstoffe,
- Benzpyrene,
- Senfgas
- Nickel und Nickelderivate,
- ionisierende Strahlen (Radon, Uran etc.),
- Vinylchlorid,
- Beryllium,
- Kadmium und Kadmiumderivate,
- Formaldehyd.

In der Bundesrepublik Deutschland sind einige Substanzen, die im Rahmen der beruflichen Tätigkeit zum

Entstehen eines Bronchialkarzinoms führen können, als Berufserkrankung anerkannt (Tabelle 17-2).

! Wichtig ist, dass die asthmatische eosinophile Bronchialentzündung nicht mit einer erhöhten Bronchialkarzinommortalität und -inzidenz einhergeht.

■ **Asbest.** Die Rolle von Asbest in der Karzinogenese steht noch nicht genau fest. Wahrscheinlich wirkt es als

Tabelle 17-2. Berufskrankheitenverordnung (Anlage 1: Wesentliche, die Lunge betreffende Krankheiten)

Berufskrankheiten-Nr.	Krankheit
1103	Erkrankungen durch Chrom und Chromverbindungen
1108	Erkrankungen durch Arsen
1302	Erkrankungen Dichlormethylester oder Dichlordiethylsulfid
2402	Erkrankungen durch ionisierende Strahlen
41	Erkrankungen durch anorganische Stäube
4101	Quarzstaublunge
4102	Quarzstaublungenerkrankung in Verbindung mit aktiver Lungentuberkulose
4103	Asbeststaublungenerkrankung (Asbestose)
4104	Asbeststaublungenerkrankung (Asbestose) in Verbindung mit Lungenkrebs
4105	Durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells und des Bauchfells
4106	Erkrankungen der tieferen Atemwege und der Lungen durch Aluminium oder seine Verbindungen
4107	Erkrankungen an Lungenfibrose durch Metallstäube bei der Herstellung oder Verarbeitung von Hartmetallen
4108	Erkrankungen der tieferen Atemwege oder der Lungen durch Thomasmehl
4109	Erkrankungen durch Nickel oder Nickelverbindungen
4110	Erkrankungen durch Kokereirohgase
42	Erkrankungen durch organische Stäube
4201	Farmer-(Drescher-)Lunge
4202	Erkrankungen der tieferen Atemwege und der Lungen durch Rohbaumwoll- oder Flachsstaub (Byssinose)
43	Obstruktive Atemwegserkrankungen
4301	Durch allergisierende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können
4302	Durch chemisch-irritativ oder toxisch wirkende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankung, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können

Tumorpromoter, welches Protoonkogene und Suppresorgene beeinflusst. Als Folge der asbestinduzierten chronischen Entzündung setzen Phagozyten O₂-Radikale frei, welche die Mutagenität des Tabakrauches verstärken.

In der Regel hängt das onkogene Risiko von der Expositionsdauer und der Anzahl der in der Lunge zurückgebliebenen Fasern ab. Rauchen erhöht deutlich das karzinogene Potential einer Asbestexposition. Die Mortalitätsratio für nichtrauchende Asbestarbeiter lag bei 5,17, für Raucher ohne Asbestexposition bei 10,85 und für Raucher mit Asbestexposition bei 53,24.

■ **Ionisierende Strahlen.** Eine berufsbedingte Radonbelastung, z. B. im Uranbergbau, geht mit einer deutlich erhöhten Inzidenz eines Bronchialkarzinoms einher (Schneeberger-Lungenkrebs).

! Eine Radiatio im Rahmen anderer Erkrankungen (Mammakarzinom, Hodgkin-Lymphome) führt ebenfalls zu einer erhöhten Inzidenz an Bronchialkarzinomen.

■ **Familiäre Risiken.** Epidemiologische Studien zeigen ein 2- bis 3fach erhöhtes Risiko bei Verwandten 1. Grades gegenüber einer Kontrollgruppe auf. Bei weiblichen Verwandten war das relative Risiko eines Bronchialkar-

zinoms größer als für männliche Verwandte. Schwestern wiesen das höchste relative Risiko auf.

Verdächtige genetische Marker sind die Aktivität von Cytochrom p450 1A1 (CYP1A1), Cytochrom p450 11D6 (CYP2D6) sowie ein Mangel an Glutathion-S-Transferase Typ μ .

17.1.2 Klinik und Diagnostik

Abbildung 17-4 zeigt ein Schema zum Vorgehen bei Verdacht auf Vorliegen eines Bronchialkarzinoms.

Screening

Bronchialkarzinome können sich über viele Jahre hinweg entwickeln. Über die Metaplasien und Dysplasien kann das Carcinoma in situ entstehen, aus dem sich das invasiv wachsende, rasch progrediente und innerhalb weniger Monate und Jahre zu Tode führende Bronchialkarzinom entwickelt.

Meist werden Bronchialkarzinome in einem therapeutisch nicht mehr angehbaren Stadium diagnostiziert. Viele Patienten mit einem sich entwickelnden Bronchialkarzinom suchen erst dann den Arzt auf, wenn sie durch Folgen des Tumors dazu gezwungen werden. Das Screeningkonzept des Bronchialkarzinoms

Abb. 17-4. Schema des Vorgehens bei Verdacht auf das Vorliegen eines Bronchialkarzinoms

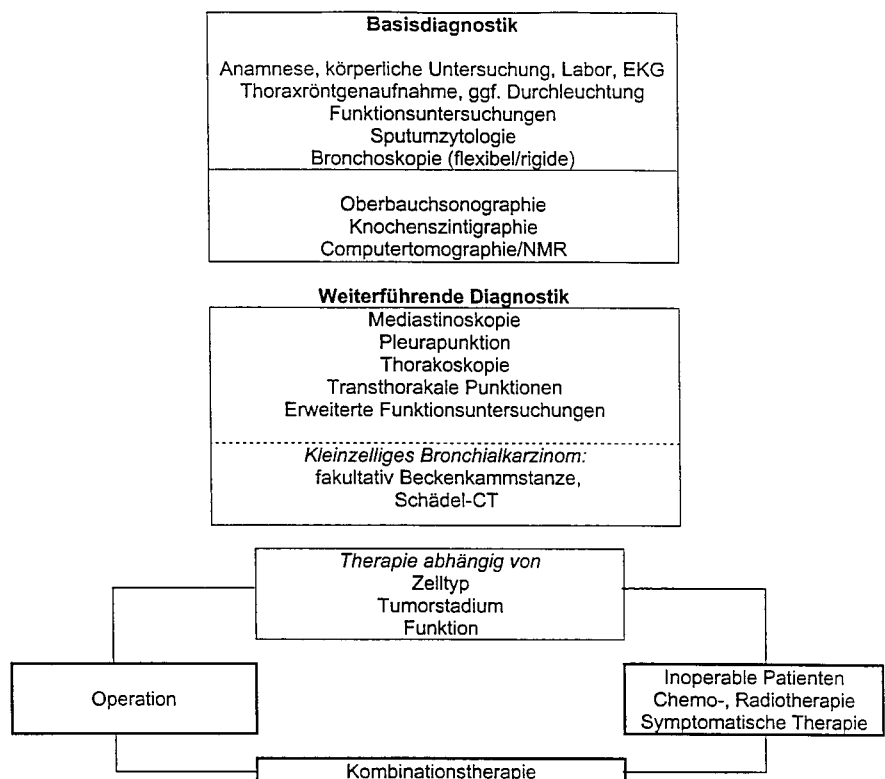


Tabelle 17-3. Verschiedene randomisierte Studien zum Bronchialkarzinomscreening

Studie	Diagnostik	Resektabilität	Überleben	Mortalität
Mayo Lung Project (Fontana et al. 1986)	Röntgen + Sputumzytologie alle 4 Monate vs. einmal/Jahr	46 vs. 32%	33 vs. 15%	n. s.
Kubik u. Polak (1986) (Tschechoslowakei-Studie)	Röntgen + Sputumzytologie 2-mal/Jahr über 3 Jahre vs. Röntgen initial und nach 3 Jahren, anschließend jährliches Röntgen in beiden Gruppen	Erhöht	Erhöht	n. s.
Memorial Sloan-Kettering Lung Project (Melamed et al. 1986)	Röntgen jährlich vs. Röntgen jährlich + 4-monatige Sputumzytologie	Erhöht	Erhöht	Kein Effekt
Johns Hopkins Lung Project (Tockman 1986)	Röntgen jährlich vs. Röntgen jährlich + 4-monatige Sputumzytologie	Erhöht	Erhöht	Kein Effekt

basiert daher auf der Theorie, dass eine Erkennung in einem kurablen Stadium erfolgt. Screeningtechniken zur Entdeckung eines Bronchialkarzinoms sind momentan das Thoraxröntgenbild oder die Untersuchung des Sputums auf maligne Zellen. Studien zeigten jedoch, dass die routinemäßige Anwendung dieser Screeningmethoden zu keinem messbaren Effekt auf die Überlebenszeit führt. Massenthoraxröntgenuntersuchungen im Rahmen der Gesundheitsfürsorge können somit nicht befürwortet werden. Die Studien des Johns Hopkins Lung Project bzw. des Memorial Lung Project zeigten keinen Vorteil einer zusätzlichen Sputumzytologie auf (Tabelle 17-3). Die regelmäßige Untersuchung von Hochrisikogruppen zeigt hingegen messbare Erfolge. Unverzichtbar ist die Screeninguntersuchung bei Patienten mit berufsbedingtem Kanzerogenrisiko. Der Anamnese kommt somit eine große Bedeutung zu. Ob die Sputumdiagnostik in Zukunft durch Erfassung von Genmutationen (z. B. RAS-Mutation, MYC-Amplifikation, p53-Mutation, 3p-Deletion etc.) an Bedeutung gewinnt, bleibt abzuwarten.

Symptome des Bronchialkarzinoms

Das charakteristische des Bronchialkarzinoms ist die *langdauernde Symptomfreiheit*. Es existieren keine klinisch zuverlässigen Symptome, die eine rechtzeitige Diagnose des Bronchialkarzinoms erlauben würden. Symptome treten häufig erst im Rahmen von Tumorkomplikationen (z. B. Husten, Hämoptysen, Atelektasen, Pneumonien, Paraneoplasien etc.) auf. Nur ca. 20–30% der Patienten weisen Symptome auf, die direkt durch das Bronchialkarzinom verursacht werden. Andere Symptome werden durch die intrathorakale Tumorausbreitung (z. B. Brustschmerz, Dysphagie, Heiserkeit, obere Einflusstauung), Metastasen (z. B. zerebrale Symptome, Knochenschmerzen, Frakturen, Lymphknotenschwellung; Tabelle 17-4) oder Allgemeinsymptome (z. B. Abgeschlagenheit, Gewichtsabnahme, Schwäche) hervorgerufen. Viele Bronchialkarzinome sind endokrin aktiv und produzieren Hormone, die sich in paraneoplastischen Syndromen äußern.

Tabelle 17-4. Metastasenlokalisationen bei 260 Patienten (Nach Mauck et al. 1989)

Lokalisation	Patienten [n]	Prozentualer Anteil
Skelett	89	24,29
ZNS	78	21,29
Hepar	59	16,17
Extrathorakale Lymphknoten	54	14,75
Lunge/Pleura	47	12,3
Nebenniere	26	7,12
Niere/Ureter	4	1,12
Haut	3	0,86
Schilddrüse	3	0,86
Bindegewebe	2	0,59
Pankreas	1	0,32
Milz	1	0,32

Eine Studie des MD Anderson Cancer Centers an 100 Patienten mit Bronchialkarzinom zeigte, dass Husten und Hämoptysen als häufigste initiale Symptome, gefolgt von Brustschmerz, Dyspnoe und anderen Symptomen auftreten. Andere Untersuchungen kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Tabelle 17-5).

Tabelle 17-5. Symptome bei 350 konsekutiven Patienten, die mit dem Verdacht auf ein Bronchialkarzinom in das Pneumologische Zentrum, DRK-Kliniken Mark Brandenburg Berlin, eingewiesen wurden

Symptome	Auftreten [%]
Änderung der Hustenqualität	63
Abgeschlagenheit, Müdigkeit	54
Appetitlosigkeit	51
Gewichtsabnahme	46
Dyspnoe	36
Hämoptysen	28
Fieber	19
Pneumonie	18
Brustschmerz	16
Krampfanfälle, zerebrale Ausfälle	15
Heiserkeit	11
Schulter-Arm-Syndrom	7
Trommelschlegelfinger	6
Obere Einflusstauung	5

Husten als Folge eines Bronchialkarzinoms tritt durch die gestörte mukoziliare Clearance auf. Insbesondere eine Änderung der Hustenqualität bei Rauchern muss als Warnzeichen dienen. Ein ätiologisch unklarer therapieresistenter Husten muss dringend einer intensiven und invasiven weiteren Diagnostik zum Ausschluss eines Bronchialkarzinoms unterzogen werden. Ebenso ist beim Auftreten von Hämoptysen eine Bronchoskopie unerlässlich.

Paraneoplastische endokrine Syndrome

Bronchialkarzinome, insbesondere das kleinzellige Bronchialkarzinom sind häufig endokrin aktiv (Tabelle 17-6). Zusätzlich können viele Lungentumore eine abnormale Immunantwort durch Bildung von Antikörpern oder tumorassozierten Antigenen hervorrufen.

■ **Cushing-Syndrom.** Die Produktion von adrenokortikotropem Hormon (ACTH) ist die häufigste paraendokrine Form und wird üblicherweise durch kleinzellige Bronchialkarzinome hervorgerufen. Hyperglykämie, Muskelschwäche, Hypokaliämie, Alkalose, Großkreislaufhypertonie und die klinischen Zeichen Stammfettsucht, Striae areata und Mondgesicht lassen sich häufig finden. Ein klinisch nachweisbares Cushing-Syndrom findet sich bei 0,4–2% der Bronchialkarzinompatienten.

■ **Hypersekretion von ADH (SIADH).** Bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom kann es zu einer überschießenden Sekretion von antidiuretischem Hormon (ADH) oder zu einer vermehrten Bildung von atrial-natriuretischen Faktoren (ANF) kommen. Die Folge sind die klinischen Zeichen der Wasserintoxikation mit Absinken der Osmolalität bei gleichzeitig hoher Urinosmolalität und Hyponatriämie. Das klinische

Bild manifestiert sich durch Lethargie, Verwirrheitszustände oder Krampfanfällen. Das Syndrom der Wasserintoxikation findet sich bei bis zu 2% aller Patienten mit Bronchialkarzinom. Die vermehrte Bildung von ANF kann ebenfalls zu ähnlichen Symptomen führen. Auch eine zytostatische Therapie mit Vincristin oder Cyclophosphamid kann vorübergehend ein dem SIADH („syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone“) ähnliches Syndrom hervorrufen.

■ **Hyperkalziämie.** Die Bildung von Parathormon oder von ähnlichen Peptiden sowie das Vorliegen von Knochenmetastasen können zu exzessiver Freisetzung von Kalzium aus dem Skelett führen. Die Hyperkalziämie äußert sich in neurologischen, gastrointestinalen und renalen Symptomen mit progressiver Schwäche, Lethargie, Krampfanfällen, Koma, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Polyurie, metabolische Alkalose sowie Niereninsuffizienz. Die Symptomatik steht nur in lockerer Beziehung zur Serumkalziumkonzentration.

■ **Neuromuskuläre Syndrome.** Paraneoplastische Syndrome können jeden Anteil des neuromuskulären Systems betreffen. Es wird geschätzt, dass ca. 6,6% der Patienten mit einer malignen Erkrankung neuromuskuläre Paraneoplasien aufweisen. Mit der Ausnahme des Lambert-Eaton-Syndroms, welches ein spezifisches Zeichen eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms darstellt, sind die anderen paraneoplastischen Störungen des neuromuskulären Systems unspezifisch für einen bestimmten Tumortyp oder Tumorgruppe.

■ **Lambert-Eaton-Syndrom.** Das Lambert-Eaton-Syndrom stellt ein Paraneoplasie dar, die direkt mit einem speziellen Tumortyp, dem kleinzelligen Bronchialkarzi-

Tabelle 17-6. Wesentliche, durch Bronchialkarzinome gebildete Hormone

Hormone	Endokrines Syndrom: Leitsymptome	Bronchustumore (histologischer Typ)
ACTH MSH CRF Prolaktin Kalzitinin	Cushing-Syndrom: Pigmentierung, hypokaliämische Alkalose Galaktorrhoe Keine Symptomatik	Kleinzelliges Bronchialkarzinom
ADH Oxytozin Neurophysin	Schwartz-Bartter-Syndrom, Hyponatriämie Keine Symptomatik	Plattenepithelkarzinom
PTH Prostaglandine TSH	Hyperkalziämie Hyperthyreose (?)	
Gonadotropine	Gynäkomastie Pubertas präcox	Plattenepithelkarzinom Adenokarzinom
HPL HGH	Gynäkomastie (kann fehlen) Akromegaloid	Großzelliges Karzinom (anaplastisch) Adenokarzinom

nom, assoziiert werden kann. Es stellt eine Autoimmunerkrankung dar. IgG-Antikörper richten sich gegen Kalziumkanäle. Das Lambert-Eaton-Syndrom tritt bei ca. 6% der Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom auf. Es ist klinisch durch eine überschießende Ermüdung der Muskulatur gekennzeichnet. Die Muskelschwäche beginnt üblicherweise in den proximalen Muskeln der unteren Extremitäten und involviert später die oberen Extremitäten. Symptome wie Mundtrockenheit oder Impotenz finden sich begleitend. Die Sehnenreflexe sind abgeschwächt oder aufgehoben. Die Diagnosestellung erfolgt mittels Elektromyographie (EMG).

■ **Neuromyopathien.** Neuromyopathien oder Polymyopathien stellen die häufigsten paraneoplastischen neuromuskulären Syndrome infolge eines Bronchialkarzinoms dar. Die Inzidenz liegt zwischen 3,5–5%. Häufig gehen die Symptome einer Neuromyopathie denen des Bronchialkarzinoms voraus. Neuromyopathien lassen sich von anderen paraneoplastischen Syndromen durch das Fehlen der Kachexie abgrenzen.

■ **Paraneoplastische visuelle Syndrome.** Binokularer Sehverlust wurde beim kleinzelligen Bronchialkarzinom beschrieben. Diskutiert werden Antikörper gegen Ganglionzellen der Retina. Sehverlust, Photosensitivität und Verringerung des Durchmessers der Netzhautarterien sind die Folge. Dieses Syndrom muss jedoch von metastatischen Veränderungen der Netzhaut oder des Sehnerven differenziert werden.

■ **Hypertrophe pulmonale Osteoarthropathie.** Die hypertrophe pulmonale Osteoarthropathie wird seit langem bei einer Vielzahl von Erkrankungen der Lunge beschrieben. Die wichtigsten davon sind maligne intrathorakale Erkrankungen. Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel sind häufige klinische Befunde bei Patienten mit Bronchialkarzinom. Schmerzen als Folge einer Periostitis der distalen langen Röhrenknochen mit Schwellung und Gelenkbeteiligung finden sich oft. Der direkte Zusammenhang zwischen Bronchialkarzinomen und hypertropher pulmonaler Osteoarthropathie ist unklar. Verschiedene humorale, endokrine oder neurale Mechanismen werden als mögliche Ursachen diskutiert. Die Inzidenz der hypertrophen pulmonalen Osteoarthropathie schwankt zwischen den einzelnen histopathologischen Typen des Bronchialkarzinoms. Die Anwesenheit der hypertrophen pulmonalen Osteoarthropathie stellt keinen prognostischen Faktor dar.

Die Therapie umfasst eine symptomatische antiinflammatorische Medikation mit nichtsteroidalen Antirheumatika neben der direkten Therapie des Primärtumors.

■ **Hämatologische Syndrome.** Das Bronchialkarzinom kann mit verschiedenen hämatologischen Störungen einhergehen. Neben einer Granulozytose, die differen-

tialdiagnostisch von einer chronisch myeloischen Leukämie abgegrenzt werden muss, finden sich ebenfalls Granulozytopenien, Thrombozytose, Lymphozytopenie. Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom ist oft das Knochenmark betroffen, was durch eine entsprechende Biopsie nachweisbar ist.

Eine Vielzahl von Störungen des Gerinnungssystems sind im Rahmen von Paraneoplasien beschrieben. Hierzu zählt insbesondere eine Hyperkoagulabilität, die sich in Mikro- und Makrothrombosen äußern kann.

■ **Hauterscheinungen.** Im Zusammenhang mit Bronchialkarzinomen sind verschiedene Hauterscheinungen und Hautkomplikationen beschrieben worden. Dermatomyositis und Polymyositis finden sich gelegentlich mit einem Bronchialkarzinom assoziiert. Klinische Erscheinungsformen sind u. a. ein Erythem des Gesichtes, des Halses, der Arme sowie periorbitale Teleangiektasien. Die Einbeziehung der quergestreiften Muskulatur führt zu Muskelschwäche – meist zunächst der proximalen Muskulatur von Hals, Schultern und Becken. Die Patienten sind oft nicht in der Lage Treppen zu steigen oder aufzustehen.

! Die Dermatomyositis geht der klinischen Diagnosestellung eines Karzinoms um ca. 10 Monate voraus.

Laborchemisch zeigen sich erhöhte Konzentrationen von Serumkreatinin, Kreatinkinase (CK), Laktatdehydrogenase (LDH), GOT und GPT. Biopsien und die Elektromyographie sichern die Diagnose. Therapeutisch finden eine Exstirpation des Primärtumors sowie die Gabe von Glukokortikosteroiden Einsatz.

Körperliche Untersuchung (Inspektion, Palpation, Perkussion)

Der körperliche Status gibt über den klinischen Gesamtzustand des Patienten und seine Leistungsfähigkeit Auskunft, die in standardisierten Erhebungsbögen dokumentiert wird (z. B. Karnofsky-Index; Tabellen 17-7 und 17-8). Die Palpation erfasst vergrößerte Lymphknoten, insbesondere in der supraclavikulären und zervikalen Region, sowie Hautmetastasen. Klinische Zeichen einer Lebermetastasierung (Ikterus, Hepatomegalie, rauhe Leberoberfläche) oder von Hirnmetastasen (mnestische Störungen, Gangunsicherheit, Sprachstörungen etc.) sollten erfasst werden. Nur die exakte körperliche Untersuchung kann davor bewahren, dass ein Patient einer eingreifenden Therapie unterzogen wird – weil angenommen wurde, es handle sich um ein lokales Tumorgeschehen, obwohl bereits ein metastasierender Tumor vorliegt.

! Das Fehlen eines klinischen Untersuchungsbefundes darf jedoch in keinem Fall dazu führen, dass bei anamnestischem Verdacht auf ein Bronchialkarzinom die weitere Diagnostik eingestellt oder verzögert wird.

Tabelle 17-7. ECOG-(Zubrod-)Skala

Grad	Definition
0	Voll aktiv, Patient kann alle Aktivitäten ohne Einschränkungen ausüben (Karnofsky-Index 90–100%)
1	Patient ist physisch bei anstrengenden Tätigkeiten limitiert, ist aber in der Lage, leichtere Arbeit auszuführen (z. B. Bürotätigkeit, leichtere Hausarbeiten) (Karnofsky-Index 70–80%)
2	Patient ist ambulant versorgt und in der Lage sich selbst zu versorgen. Arbeitsunfähigkeit (Karnofsky-Index 50–60%). Patient ist mehr als die Hälfte seiner Wachzeit außerhalb des Bettes (Karnofsky-Index 50–60%)
3	Patient kann sich nur eingeschränkt selbst versorgen. Er ist mindestens 50% seiner Wachzeit im Bett (Karnofsky-Index 30–40%)
4	Patient ist komplett pflegebedürftig. Er ist total bettlägerig (Karnofsky-Index 10–20%)

Allgemeine Laboruntersuchungen

Allgemeine Laborveränderungen (BSG, Blutbild, Leber- und Nierenwerte, alkalische Phosphatase, Elektrolyte) sind bei einem Bronchialkarzinom nur wenig aussagekräftig und unspezifisch. Sie spielen deshalb bei der Diagnosestellung eines Bronchialkarzinoms nur eine geringe Rolle. Während bei einem Teil der Patienten selbst bei einem ausgedehnten Tumor die Laborwerte noch normal sind, finden sich bei anderen Patienten frühzeitig Veränderungen der BSG. Regelmäßig geht aber ein fortgeschrittenes Bronchialkarzinom mit peripherer Metastasierung mit einer deutlichen BSG-Beschleunigung und mit Blutbildveränderungen (Leukozytose, ggf. Tumoranämie) einher. Poststenotische Pneumonien, Empyeme oder Tumorzerfall können zur Leukozytose, BSG-Beschleunigung und zu Fieber führen.

Tumormarker

Tumormarker spielen bei der Diagnosestellung des Bronchialkarzinoms bislang nur eine untergeordnete Rolle, da bis heute kaum kein Tumormarker allein die ausreichende Spezifität und Sensitivität zur Früherken-

nung, Diagnose und Prognose sowie zur Therapiebeurteilung und Rezidiverkennung von Tumorerkrankungen besitzt. Andererseits haben einzelne Tumormarker eine weite Verbreitung gefunden. Das Hauptanwendungsgebiet der Tumormarker ist die Effizienzkontrolle einer Therapie und die Verlaufsbeurteilung nach Operation (Tabelle 17-9). Der Nachweis einer Tumorprogression kann der klinischen Diagnose um bis zu 6 Monate vorausgehen. Allerdings können Nieren- oder Leberinsuffizienz den normalen Ausscheidungsmodus der Tumormarker beeinträchtigen. Diagnostische Eingriffe können u. U. die Konzentration des Tumormarkers im Serum erhöhen.

! Von den vielen zur Verfügung stehenden Tumormarkern haben z. Z. bei den Bronchialkarzinomen nur CEA, NSE, SCC, TPA, und Cyfra 21-1 eine klinische Bedeutung.

Zusätzlich können bei endokrin aktiven Bronchialkarzinomen die Hormone ACTH, ADH, Gastrin-releasing Peptide und Neurofusine als Tumormarker benutzt werden.

Zuverlässige Tumormarker sind diese Substanzen aber nicht, daher bringt ihre routinemäßige Bestimmung keine wesentlichen Vorteile. Auch die Bestimmung des CEA bei Bronchialtumoren wird eher zurückhaltend betrachtet; sein Wert ist bei Lungentumoren nicht vergleichbar mit seiner Bedeutung bei kolorektalen Tumoren.

■ Karzinoembryonales Antigen (CEA). Die höchsten CEA-Werte werden beim kolorektalen Karzinom beobachtet. In Tumoren anderer Lokalisation liegen die CEA-Konzentrationen deutlich niedriger. Der Normwert liegt bei unter 3 ng/ml. Beim Bronchialkarzinom sind auch relativ geringgradige Erhöhungen der Serumkonzentration auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium zurückzuführen. CEA ist auch bei entzündlichen Lebererkrankungen, Pankreatitis sowie bei entzündlichen

Tabelle 17-8. Karnofsky-Index-Skala

Definition	%	Kriterien
Patient ist in der Lage normale Aktivitäten durchzuführen und ist arbeitsfähig. Keine spezielle Hilfe erforderlich	100	Patient ist beschwerdefrei, keine Krankheitszeichen
	90	Patient ist fähig zur normalen Aktivität, nur geringe Krankheitszeichen
	80	Mit Anstrengung normale Aktivität, mäßige Krankheitszeichen
Patient ist arbeitsunfähig. Hilfe für die wesentlichen persönlichen Dinge ist erforderlich	70	Selbstversorgung ist möglich, Patient jedoch unfähig zur Entfaltung einer normalen Aktivität oder aktiven Tätigkeit
	60	Patient benötigt gelegentlich fremde Hilfe
	50	Patient benötigt erhebliche Hilfeleistung und häufige medizinische Pflege
Patient ist nicht in der Lage für sich selbst zu sorgen. Institutionelle Hilfe, bzw. Krankenhausaufenthalt erforderlich. Die Erkrankung kann rasch progredient verlaufen	40	Patient ist behindert und pflegebedürftig
	30	Patient ist stark behindert, Krankenhausaufnahme indiziert, obgleich noch keine akute Lebensgefahr besteht
	20	Patient ist schwer krank. Krankenhausaufnahme ist zur aktiven unterstützenden Therapie notwendig
	10	Patient ist moribund, rasches Fortschreiten der lebensbedrohlichen Erkrankung

Tabelle 17-9. Klinische Einsatzmöglichkeiten von Tumormarken

Tumortyp	Tumormarker
Plattenepithelkarzinom	CYFRA 21-1 als Diagnostik und Therapiekontrolle, steht dieser nicht zur Verfügung SCC oder CEA
Kleinzelliges Karzinom	NSE und CYFRA 21-1 oder CEA
Adenokarzinom	CYFRA21-1 und CEA
Großzellig	CYFRA und/oder CEA
Unbekannt	Vor der Operation CYFRA 21-1, NSE,CEA

Lungenprozessen, Bronchitis und bei gesunden Rauchern erhöht. Aus diesen Gründen kann die diagnostische Spezifität bei alkoholischem Leberschaden bis auf 30% abfallen. Erst CEA-Werte über dem 4fachen des Normbereiches machen eine maligne Erkrankung wahrscheinlich. Die alleinige Bestimmung des CEA bei Bronchialkarzinomen ist daher nicht zu empfehlen.

■ **Neuronspezifische Enolase (NSE).** NSE ist ein guter Parameter beim kleinzelligen Bronchialkarzinom. Als Untersuchungsmaterial dient in erster Linie Serum. Es können aber auch Pleuraerguss und Aszites bzw. Liquor benutzt werden. In der Bronchiallavage liegen die Werte in der Regel höher, besitzen aber keine bessere Spezifität.

Bis zu 5% von Patienten mit benignen Lungenerkrankungen haben ebenfalls erhöhte Serumkonzentrationen bis 11 ng/ml. Erhöhte Werte werden auch im Liquor beim Vorliegen einer transitorisch ischämischen Attacke, Subarachnoidalblutung oder Epilepsie gemessen.

Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom haben in 78% der Fälle NSE-Serumkonzentrationen über 6 ng/ml; 60–80% zeigen Werte über 11 ng/ml, bei 73% werden Serumkonzentrationen über 20 ng/ml gemessen. Es besteht eine gute Korrelation der NSE zum Tumorstadium – allerdings nicht zum Metastasierungsort. Im Vergleich zum „Limited-disease“-Stadium sind die NSE-Serumkonzentrationen bei „extensive disease“ 4-mal häufiger über 25 ng/ml. Nach dem Beginn einer Chemotherapie kommt es in der Regel zu einem temporären Anstieg der NSE-Serumkonzentrationen 24–72 h nach dem Beginn der Therapie. In der Remission bestehen in der Regel normale NSE- Werte.

■ **Squamous-cell-carcinoma-Antigen (SCC).** Obwohl das Squamous-cell-carcinoma-Antigen *kein* spezifischer Marker für das Plattenepithelkarzinom ist, kann das SCC gut zur Therapie- und Verlaufskontrolle benutzt werden. Es handelt sich um die Subfraktion des Tumorantigen T4 und wurde ursprünglich aus der Cervix uteri isoliert. Der Referenzbereich beträgt 0–3 ng/ml. Erhöhungen der SCC-Serumkonzentration über 2–3 ng/ml im Rahmen benigner Erkrankungen

werden bei 6–10% der Leberzirrhosen und Pankreatitiden sowie bei 30–64% der Patienten mit Niereninsuffizienz beobachtet. Daher ist bei Niereninsuffizienz, Hämolyse sowie bei Hauterkrankungen (z. B. Psoriasis) mit erhöhten Serumkonzentrationen zu rechnen.

Es besteht eine diagnostische Sensitivität beim Bronchialkarzinom von 39–78,4%. Für das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom liegt sie bei 33–61%, für das großzellige bei 18% und für das Adenokarzinom bei 15–42%. Die Serumkonzentration korreliert mit dem Tumorstadium.

Bei Kontrollbestimmung nach radikaler Operation können die Werte innerhalb von 2 Tagen bis in den Normbereich fallen. Bei nicht radikaler Operation bleiben die Serumkonzentrationen von SCC postoperativ oft oberhalb der Norm. Ähnliche Verläufe lassen sich auch nach Strahlentherapie erkennen. Spricht der Tumor auf eine Radiatio an, kann es schon innerhalb von 4 Wochen zu einer Normalisierung der SCC-Serumkonzentrationen kommen. Kurz nach Beginn der Radiatio kommt es durch den Tumorzerfall zum Serumkonzentrationsanstieg.

Wie beim NSE lässt sich oft 4 Monate vor klinischen Symptomen ein Serumanstieg des SCC feststellen. Im Vergleich zum CEA hat SCC beim Plattenepithelkarzinom eine höhere diagnostische Spezifität. Beim Adenokarzinom sind die Verhältnisse eher umgekehrt.

■ **Tissue-polypeptide-Antigen (TPA).** Tissue-polypeptide-Antigen eignet sich eher zur Verlaufs- und Therapiekontrolle bereits diagnostizierter Bronchialkarzinome. Es wird empfohlen TPA in Kombination mit anderen Tumormarken einzusetzen. Der Referenzbereich des Immunoassays liegt bei 60–100 U/l. Als Proliferationsantigen ist die Serumkonzentration bei vielen benignen Prozessen der Leber, des Pankreas und Lunge erhöht. Diese sind meist von vorübergehender Dauer.

Zur Früherkennung von Lebermetastasen erfüllt es eine wichtige Aufgabe, da schon bis zu 12 Monate vor einer klinisch manifesten Metastasierung Konzentrationserhöhungen festgestellt werden können. Wegen der Konkordanz mit Lebermetastasen kann TPA zur Kontrolle der Wirksamkeit einer Chemotherapie benutzt werden.

■ **CYFRA 21-1.** Hierbei handelt es sich um einen relativ neuen Tumormarker mit einem hohen Diskriminierungsvermögen gegenüber benignen Lungenerkrankungen. Seit langem sind Zytokeratine und andere Intermediärfilamente wie Desmin in der Histopathologie zur Differenzierung physiologischer und pathologischer Gewebe etabliert. Der Grenzwert liegt bei einer Serumkonzentration von 3,3 ng/ml.

Plattenepithelkarzinome können mit CYFRA 21-1 ähnlich sensitiv wie kleinzellige Karzinome durch das NSE erfasst werden. Studien zeigten, dass das Platten-

epithelkarzinomen der Lunge in 96,8% erfasst wird, kleinzellige Tumore mit 81,8% und Adenokarzinome mit 67,1%. Bei den Adenokarzinomen erwies sich CEA als sensitiver. Beim Plattenepithelkarzinom liegen die Serumkonzentrationen von CYFRA 21-1 bei 80% der Patienten über 3 ng/ml. Beim Vergleich der histopathologischen Tumortypen ist CYFRA 21-1 beim Plattenepithelkarzinom am sensitivsten, beim kleinzelligen Karzinom ist NSE sensitiver. Die Kombination von CEA und CYFRA führt zu einer Sensitivität von ca. 55% beim Adenokarzinom der Lunge.

Die Tumormarker sollten vor Therapie, postoperativ 2–10 Tage nach Therapiebeginn und dann alle 3 Monate während der ersten 2 Jahre bestimmt werden. Ab dem 3. Jahr erscheint eine Bestimmung nur noch alle 6 Monate sowie vor jedem Therapiewechsel und beim erneuten Staging sinnvoll. Sollte im Beobachtungszeitraum ein signifikanter Konzentrationsanstieg zu beobachten sein, muss 2–4 Wochen später eine Kontrolle erfolgen.

! Ob die engmaschige Kontrolle der Tumormarker einen Benefit für die Patienten bringt, bleibt abzuwarten. Der relativ hohe Preis der Bestimmung lässt den Routineeinsatz, z. B. im Rahmen des Screenings bei Hochrisikogruppen, bei der weiter zunehmenden Kostenentwicklung im Gesundheitswesen fraglich erscheinen.

Bildgebende Verfahren

■ **Thoraxröntgen.** Die initiale wesentliche und unverzichtbare Untersuchung bei Verdacht auf ein Bronchialkarzinom ist das Thoraxröntgenbild in 2 Ebenen. Intrapulmonale periphere Rundherde lassen sich ab einer Größe von 0,5 cm Durchmesser in der Regel gut darstellen. Liegen die Läsionen im Bereich der Lungenspitze, des Zwerchfells, des Mediastinums oder parahilär, so können selbst Läsionen mit einem Durchmesser von 2 cm aufgrund von Überlagerungen dem Nachweis entgehen. Unterschieden werden können direkte und indirekte radiologische Tumorzeichen.

Röntgenzeichen der mediastinalen Tumorausbreitung sind:

- Verbreiterung des Mediastinums,
- Konturveränderung des Mediastinums,
- paradoxe Zwerchfellbewegung oder Lage,
- Wandveränderungen an der Trachea,
- Wandveränderungen am Ösophagus,
- obere Einflusstauung

Rezidivierende Pneumonien an der gleichen Stelle sind hochgradig auf das Vorliegen eines Bronchialkarzinoms verdächtig. Verschattungen mit Ausziehungen oder mit anschließender Knochendestruktion stellen Malignitätskriterien dar. Als weitere Malignitätskriterien von Lungenrundherden gelten:

- Wachstumstendenz: Volumenverdopplungsrate in weniger als 1 Jahr;
- Größe des Rundherdes: über 3 cm Durchmesser;
- Begrenzung: unscharf, „Krebsfüßchen“, Nabelbildung;
- Höhlenbildung: zentral, dickwandig, unscharf begrenzt.

Eine Verbreiterung des oberen Mediastinums kann Ausdruck einer mediastinalen Lymphknotenmanifestation (z. B. Metastasierung, Hodgkin-Krankheit, Non-Hodgkin-Lymphome) oder einer oberen Einflusstauung sein.

Radiologische Zeichen des zentralen Bronchialkarzinoms sind:

- einseitige Hilusverbreiterung,
- einseitige Dichtezunahme des Hilus,
- Atelektase/Dystelektase,
- paradoxes Hiluszeichen,
- Retentionspneumonie,
- lokale Lungenüberblähung,
- Lymphangiosis carcinomatosa.

Insbesondere zentral sitzende Tumore führen durch Verlegung großer Bronchien zu Atelektasen oder poststenotischen Pneumonien. Ein Zwerchfellhochstand als Folge von Phrenicusparese oder Pleuraerguss im Rahmen eines Tumorgeschehens lässt sich ebenfalls durch die konventionelle Thoraxröntgenaufnahme diagnostizieren.

■ **Computertomographie des Thorax (CT).** Die CT spielt heute für die Stadieneinteilung und insbesondere in der Therapieplanung des Bronchialkarzinoms eine besondere Bedeutung. Die CT erlaubt die exakte Beurteilung des Tumors und seiner angrenzenden Strukturen. Durch die Gabe von Kontrastmitteln ist eine Abgrenzung der thorakalen Gefäßstrukturen vom Tumor oder von Lymphomen meist möglich. Dichtemessungen erlauben meist eine Differenzierung der verschiedenen Strukturen, wobei sich Schwierigkeiten bei der Beurteilung dichteähnlicher Strukturen ergeben (z. B. Abgrenzung des Tumors vom Perikard oder von großen Gefäßen). Dies ist eine Domäne der Kernspintomographie (MRT). Durch den Einsatz der CT lassen sich auch Fernmetastasen in Leber, Niere oder Gehirn feststellen.

Die CT spielt eine sehr große Rolle bei der Klassifizierung der Lymphknotenbeteiligung (N nach TNM-Klassifikation; s. Übersicht 17-1). Vergrößerte und damit verdächtige Lymphknoten werden mit hoher Sicherheit erkannt. Probleme bereitet die sichere diagnostische Einordnung einer Lymphknotenvergrößerung. Bei Lymphknoten unter 1 cm Durchmesser geht man von normalen Lymphknoten aus. Lymphknoten mit einem Durchmesser von 15 mm sind in bis zu 30% metastatisch verändert. Bei einem Durchmesser von

20 mm steigt die Rate auf etwa 70% und liegt bei einem Lymphknotenkonglomerat oder einem Durchmesser von mehr als 5 cm bei 100%.

Die CT erlaubt in über 70% eine korrekte Entscheidung hinsichtlich einer technischen Operabilität des Primärtumors.

■ **Schädel-CT.** Im Rahmen des Stagings gehört die Durchführung eines Schädel-CT zum Ausschluss zerebraler Metastasen zur Routine. Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom finden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei etwa 10% der Patienten, im späteren Verlauf bei bis zu 65% der Patienten zerebrale Filiae.

■ **Magnetresonanztomographie (MRT).** Die MRT ist damit insbesondere bei der Frage nach Einwachsen eines Tumors in große Gefäße, die Hauptkarina oder in das Perikard, bzw. das Zwerchfell der CT überlegen. Das Vorhandensein der Fettschicht zwischen Tumor und Aorta spricht gegen eine Infiltration des Tumors in die Aorta. Die Abgrenzung von gesundem und pathologischem Gewebe ist aufgrund der unterschiedlichen Bindung der Wasserstoffatome im jeweiligen Gewebe durch die MRT besser möglich als im CT. Der Einsatz von speziellen Kontrastmitteln kann die diagnostische Aussage weiter erhöhen. In einigen Fällen erlaubt die MRT bereits Hinweise auf die histopathologische Klassifikation des Tumors. Durch die Einführung der 3-D-Spiral-CT-Technik ist jedoch der MRT insbesondere aufgrund der sehr kurzen Untersuchungszeiten im Spiral-CT Konkurrenz entstanden. Von entscheidendem Vorteil ist die MRT bei der Diagnostik von Läsionen im Bereich des Zentralnervensystems (z. B. bei zerebralen Metastasen). Die MRT wird im Rahmen der präoperativen Abklärung eines Einwachsens des Tumors in große Gefäße oder Strukturen eingesetzt, sofern das CT keine sichere Aussage erlaubt.

■ **Sonographie.** Mit der Sonographie des Thorax können viszerale und parietale Pleura beurteilt werden. Die Konsistenz und der Nachweis von Ergüssen, große mediastinale Lymphome, eventuelle Infiltrationen des Perikards durch Einwachsen eines Tumors oder das Vorliegen von Herzvitien und Wandbewegungsstörungen lassen sich einfach aufdecken. Die Stressechokardiographie vermag darüber hinaus Aufschluss über das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit zu geben. Der Echokardiographie kommt insbesondere in der präoperativen Abklärung der myokardialen Funktion eine wesentliche Rolle zu.

Der Einsatz der Sonographie im Rahmen der Bronchoskopie befindet sich noch im experimentellen Stadium.

Im Rahmen des Stagings stellt die Oberbauchsonographie ebenfalls eine feste Größe dar, sofern nicht bereits ein Oberbauch-CT erfolgte. Nebennierenme-

tastasen oder Leberfiliae lassen sich hiermit gut erkennen.

■ **Nuklearmedizinische Verfahren.** Die nuklearmedizinischen Methoden können gegenwärtig nicht zur Früherkennung eines Bronchialkarzinoms herangezogen werden. Der Einsatz von Radiopharmaka liefert jedoch vielfältige diagnostische Möglichkeiten, die in der Behandlung des Bronchialkarzinoms für die Therapieplanung- und entscheidung als auch für die Prognose eine wichtige Rolle spielen. Die Ventilations- und Perfusionsszintigraphie liefert entscheidende Aussagen über die funktionelle Operabilität eines Patienten, jedoch keine für das Bronchialkarzinom spezifischen Muster. Tumoraffine Radiopharmaka und die Positronenemissionstomographie (PET) sind bei der Suche nach Fernmetastasen von Bedeutung. Die Bedeutung der Lungenszintigraphie liegt in der präoperativen Abschätzung der Auswirkung einer chirurgischen Intervention auf die Lungenfunktion (s. auch funktionelle Abklärung des Bronchialkarzinoms). Das Perfusionsszintigramm gibt hierbei Informationen über zusätzliche bedeutsame Perfusionsstörungen, evtl. in der nicht betroffenen Lunge. Funktionell Pneumektomierte lassen sich präoperativ erkennen, was für die Operabilität von größter Bedeutung ist.

■ **Skelettszintigraphie.** Im Rahmen des präoperativen Stagings und/oder der weiteren Therapieplanung sowie bei unklaren Knochenschmerzen kommt der Skelettszintigraphie zum Nachweis erhöhter Stoffwechsellast (z. B. bei Knochenmetastasen) in den Knochen Bedeutung zu.

■ **Antitumorantikörper (Immunszintigraphie).** Die Markierung von Radiopharmaka mit Antitumorantikörpern weist in letzter Zeit Fortschritte auf. Als Antigene dienen sowohl die malignen Zellen wie auch die von ihnen erzeugten Produkte. Neuere immunszintigraphische Untersuchungen wurden vor allem mit monoklonalen Antikörpern durchgeführt. Die Ergebnisse der Studien sind ermutigend, evtl. über diesen Weg neue diagnostische und therapeutische Wege zu öffnen. Abgesehen von der etablierten Anwendung perfusions- und ventilationszintigraphischer Verfahren in der präoperativen Diagnostik des Bronchialkarzinoms wird ein zunehmender Einsatz der Immunszintigraphie erwartet.

Bronchoskopie

Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung, Labor- und Funktionsuntersuchungen sowie Thoraxröntgenaufnahmen, gehört die Bronchoskopie (flexibel oder rigide) bereits zu den ersten diagnostischen Schritten bei Verdacht auf ein Bronchialkarzinom – noch vor weiteren bildgebenden Verfahren wie der CT oder der MRT.

Nach der Bronchoskopie mit entsprechenden bioptischen Verfahren, wie Zangenbiopsien, Katheterbiopsien, transbronchiale Punktionen und/oder Biopsien oder einer bronchoalveolären Lavage, schließen sich weitere diagnostische Verfahren an. Bei primär positiven Biopsieergebnissen erfolgen, soweit nicht bereits geschehen, weitere Biopsien zum Staging.

Wird der Tumor durch diese Maßnahmen nicht erreicht, ist bei zentralen mediastinalen Prozessen die Mediastinoskopie oder auch die Thorakotomie angezeigt. Bei peripher gelegenen Prozessen kann sich die perkutane transthorakale Punktion oder eine Thorakotomie anschließen. Sind die verdächtigen Veränderungen pleural gelegen, erfolgt die transthorakale Punktion, die Pleurabiopsie, die Thorakoskopie oder die Thorakotomie.

Histo- und Zytopathologie

Zur histopathologischen und/oder zytopathologischen Diagnosesicherung stehen zahlreiche Verfahren zur Verfügung (s. auch Abschn. 17.1.3 zur Morphologie). Neben der Sputumzytologie kommen die Bronchoskopie, transthorakale Punktionen, Thorakoskopie, Mediastinoskopie oder explorative Thorakotomie in Betracht.

■ **Sputumzytologie.** Die Sputumzytologie kann evtl. schon eine diagnostische Orientierung über den Tumortyp geben. Bei zentralen Tumoren konnte in einer Studie bei bis zu 80% der Patienten ein positives Ergebnis erzielt werden. Andere Autoren kommen zu sehr viel geringeren Ergebnissen. Bei peripheren Tumoren liegt die Ausbeute erheblich niedriger. Für die Sputumzytologie ist morgendlicher Auswurf oder provoziertes Sputum heranzuziehen. Die Zytologie nach einer Bronchoskopie ist besonders ergiebig und sollte daher bei allen nicht optisch-bioptisch abgeklärten Fällen am anderen Morgen aus dem Sputum angefertigt werden. Die Spu-

tumzytologie ersetzt jedoch die Bronchoskopie und andere Biopsieverfahren nicht.

Präoperative Abklärung

Zur Abwägung des peri- und postoperatives Risikos im Rahmen eines resezierenden Eingriffes mit Verlust für Parenchym sind präoperative funktionsdiagnostische Untersuchungen unerlässlich (Abb. 17-5). Erst durch Quantifizierung der Funktionsreserven bzw. des zu erwartenden Funktionsausfalles gelingt es, die peri- und postoperative Letalität zu senken. Das intraoperative Risiko ist bei den heutigen anaesthesiologischen Überwachungs- und Therapiemöglichkeiten relativ gering, so dass vor allem die postoperative Phase und auch der Langzeitverlauf die entscheidende Zielgröße einer präoperativen Risikoabschätzung darstellt. Normalerweise kann man davon ausgehen, dass bei einem arteriellen p_aO_2 , der bei mehreren Kontrollen unter 50 mmHg liegt, funktionelle Inoperabilität angenommen werden muss, da das postoperative Risiko zu hoch ist. Diese Aussage gilt in dem Falle nicht, wenn in dem durch Tumor befallenen Gebiet ein ausgeprägter Rechts-links-Shunt vorliegt. Eine solche Situation kann vermutet werden, wenn in dem betreffenden Areal die Ventilation aufgehoben, aber die Perfusion noch nachzuweisen ist. Eine funktionelle Inoperabilität kann ebenfalls meist angenommen werden, wenn eine kontinuierliche Erhöhung des p_aCO_2 über 45 mmHg vorliegt (Tabelle 17-10).

Thorakale Eingriffe beeinflussen die atemmechanischen Messgrößen und damit die pulmonalen Reserven. Schon bei abdominalen Eingriffen fällt die Totalkapazität, die Vitalkapazität und die funktionelle Residualkapazität ab. Die Atmung wird flacher mit Erniedrigung des Atemzugvolumens und Erhöhung der Atemfrequenz. Es ergibt sich eine Erhöhung des alveoloarteriellen O_2 -Druckgradienten.

Abb. 17-5. Flusschema zur präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik. (Mod. nach Empfehlungen zur präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie)

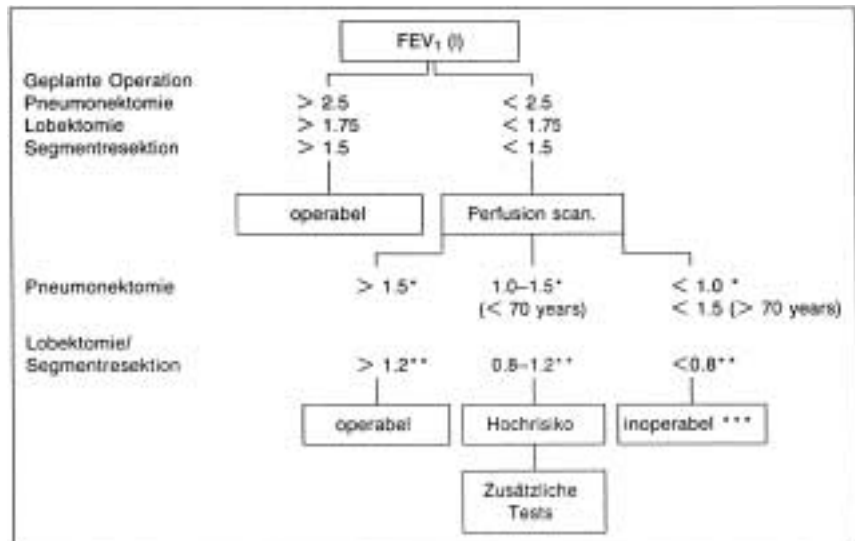


Tabelle 17-10. Präoperative Risikoeinschätzung von seiten der Atemorgane (Nach Empfehlungen zur präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie)

Risiko-gruppe	Einsekundenkapazität (FEV ₁)	Risikoeinschätzung
I	FEV ₁ < 0,8 l	Hohes Narkose- und Operationsrisiko, unabhängig vom Ausfall der Blutgase
II	FEV ₁ > 0,8 l, aber FEV ₁ < 2,0 l	Erhöhtes Narkose- und Operationsrisiko. Ergibt sich aus der arteriellen Blutgasanalyse eine schwere Hypoxämie (p _a O ₂ < 50 mmHg) oder eine Hyperkapnie (p _a CO ₂ > 50 mmHg) fällt der Patient in die Risikogruppe I
III	FEV ₁ > 2,0 l	Kein erhöhtes Operationsrisiko von seiten der Atemorgane

Durch die Pneumonektomie verringert sich der Gesamtquerschnitt der Lungenarterien, sodass sich eine Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf entwickeln kann. Durch ein Recruitment von Lungengefäßen mit geringer Perfusion tritt jedoch eine nichtlineare Zunahme des Lungengefäßwiderstandes auf. Der Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Druckes ist deshalb relativ gering. Während manche Autoren bis zu einem pulmonalarteriellen Mitteldruck von 35 mmHg eine Pneumonektomie und beim Druckanstieg des pulmonalarteriellen Mitteldruckes bis 40 mmHg (bei der Belastungsuntersuchung) eine Lobektomie für möglich halten, betonen andere, dass ein Druckanstieg des pulmonalarteriellen Mitteldruckes keine sichere Relevanz hinsichtlich der postoperativen Mortalität besitzt. Intermittierende Infekte mit weiterem Verlust von Lungparenchym und damit von Lungengefäßquerschnitten führen zu einer weiteren Druckerhöhung. Diese Überlegungen müssen vor einer abschließenden Operationsplanung berücksichtigt werden.

Die große Bedeutung der Lungenszintigraphie liegt in der präoperativen Abschätzung der Auswirkungen einer chirurgischen Intervention auf die regionale Lungenfunktion. Die Perfusionsszintigraphie liefert Informationen über evtl. zusätzliche Perfusionsstörungen in der nicht betroffenen Lunge. Vorhersagen über die postoperative Einsekundenkapazität, die Vitalkapazität und Rechts-links-Shunts nach Pneumektomie lassen sich szintigraphisch mit guter Genauigkeit erhalten. Für die präoperative Bestimmung der verbleibenden Lungenfunktion sind sowohl die ¹³³XE-Ventilationsszintigraphie als auch die Perfusionsszintigraphie geeignet. Beide Verfahren haben die differentielle Bronchspirometrie verdrängt. Auch für die verbleibende Lungenfunktion nach Lobektomie oder segmentaler Resektion lassen sich mit Hilfe der Lungenszintigraphie akzeptable Vorhersagen erzielen.

$$FEV_1 \text{ frühpostoperativ} = FEV_1 \text{ präoperativ} \cdot \left(\frac{1 - Q\% \text{ OP} - K \cdot ((Q\% \text{ op. Seite} - Q\% \text{ Op})}{RQ} \right)$$

FEV₁ = präoperativ gemessener Atemstoß
 Q%Op/100 = Perfusion des Resektates in Prozent der Gesamtlunge
 (Q%op. Seite - Q%Op)/100 = Perfusion des Rests der zu operierenden Seite in Prozent der Gesamtlunge
 k = 0,37 (Konstante für die frühe postoperative Phase)

17.1.3 Stadieneinteilung

Morphologie

Die Lungentumore werden nach der WHO-Klassifikation zugeordnet (Tabelle 17-11). Bei der Gruppe 1 der

Tabelle 17-11. WHO-Klassifikation der Lungentumore (Mod. nach Scholman et al. 1991)

	Gutartig	Bösartig
I. Epitheliale Tumore	Papillome Adenome (Dysplasien) (Carcinoma in situ)	Plattenepithelkarzinom Kleinzelliges Karzinom Adenokarzinom Großzelliges Karzinom Adenosquamöses Karzinom Karzinoidtumor Bronchialdrüsenkarzinome Sonstige
II. Nicht-epitheliale („soft-issue“) Tumore	Lipom Fibrom Neurofibrom Lymphangiom Hämangiom Leiomyom Granularzell-tumor Chondrom	Fibrosarkom Neurofibrosarkom Hämangiosarkom Leiomyosarkom Malignes Hämangio-perizyotom
III. Mesotheliale Tumore	(Benignes) Mesotheliom	Malignes Mesotheliom
IV. Verschiedene Tumore	Klarzelltumor Paragangliom (Chemodektom) Teratom	Karzinosarkom Pulmonales Blastom Malignes Melanom Maligne Lymphome Sonstige
V. Metastasen		
VI. Unklassifizierte Tumore		
VII. Tumor-ähnliche Läsionen	Hamartome Lympho-proliferative Prozesse „Tumorlets“ Eosionophiles Granulom „Sklerosierendes Hämangiom“ Entzündlicher Pseudotumor Sonstige	

epithelialen Tumore stehen das Plattenepithel-, das kleinzellige, das Adeno- und das großzellige Karzinom im Vordergrund. Die Gruppe 1 umfasst die nichtepithelialen Tumore, die vom fibrösen, neuralen, Gefäß- bzw. Muskelgewebe oder vom Knorpel ausgehen. Die 3. Gruppe beinhaltet die Mesotheliome. Die Gruppe 4 umfasst die nicht seltenen malignen Lymphome und malignen Melanome.

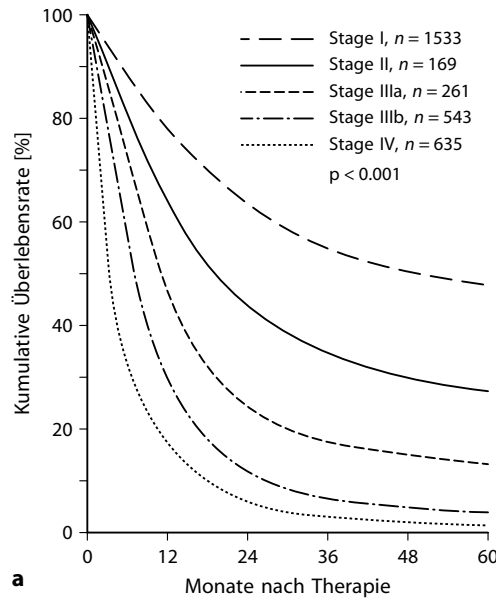
Die bösartigen epithelialen Lungentumore werden nach der WHO-Klassifikation eingeordnet in:

1. Plattenepithelkarzinom
2. Kleinzelliges Karzinom
 - a) Oat-cell-Karzinom
 - b) Karzinom vom intermediären Typ
 - c) kombiniertes Karzinom
3. Adenokarzinom
 - a) azinäres Adenokarzinom
 - b) papilläres Adenokarzinom

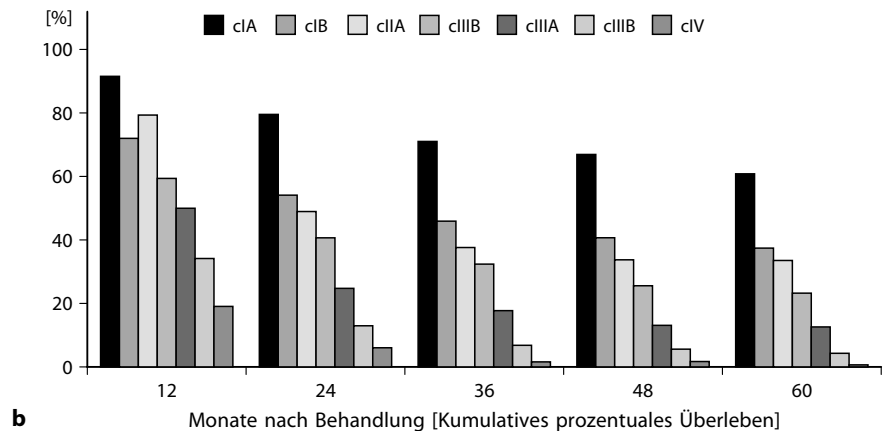
- c) bronchioloalveoläres Karzinom
- d) solides Karzinom mit Schleimbildung
4. Großzelliges Karzinom
 - a) Riesenzellkarzinom
 - b) Klarzellkarzinom
5. Adenosquamöses Karzinom

Eine präzise Klassifikation der Bronchialkarzinome ist sowohl für die Entscheidung der optimalen Therapieverfahren wie auch für die Prognosefindung entscheidend (Abb. 17-6a,b). Bei der Klassifikation eines Bronchialkarzinoms sind der histopathologische Zelltyp des Tumors, das Stadium des Tumorleidens (Übersicht 17-1; Tabelle 17-12 und 17-13; Abb. 17-7) und der klinische Zustand des Patienten (z. B. Karnofsky-Index) entscheidend.

Abb. 17-6.
a Prognose der Bronchialkarzinome in Abhängigkeit vom TNM-Stadium. **b** Kumulatives prozentuales Überleben nach Therapie in Abhängigkeit vom Tumorstadium

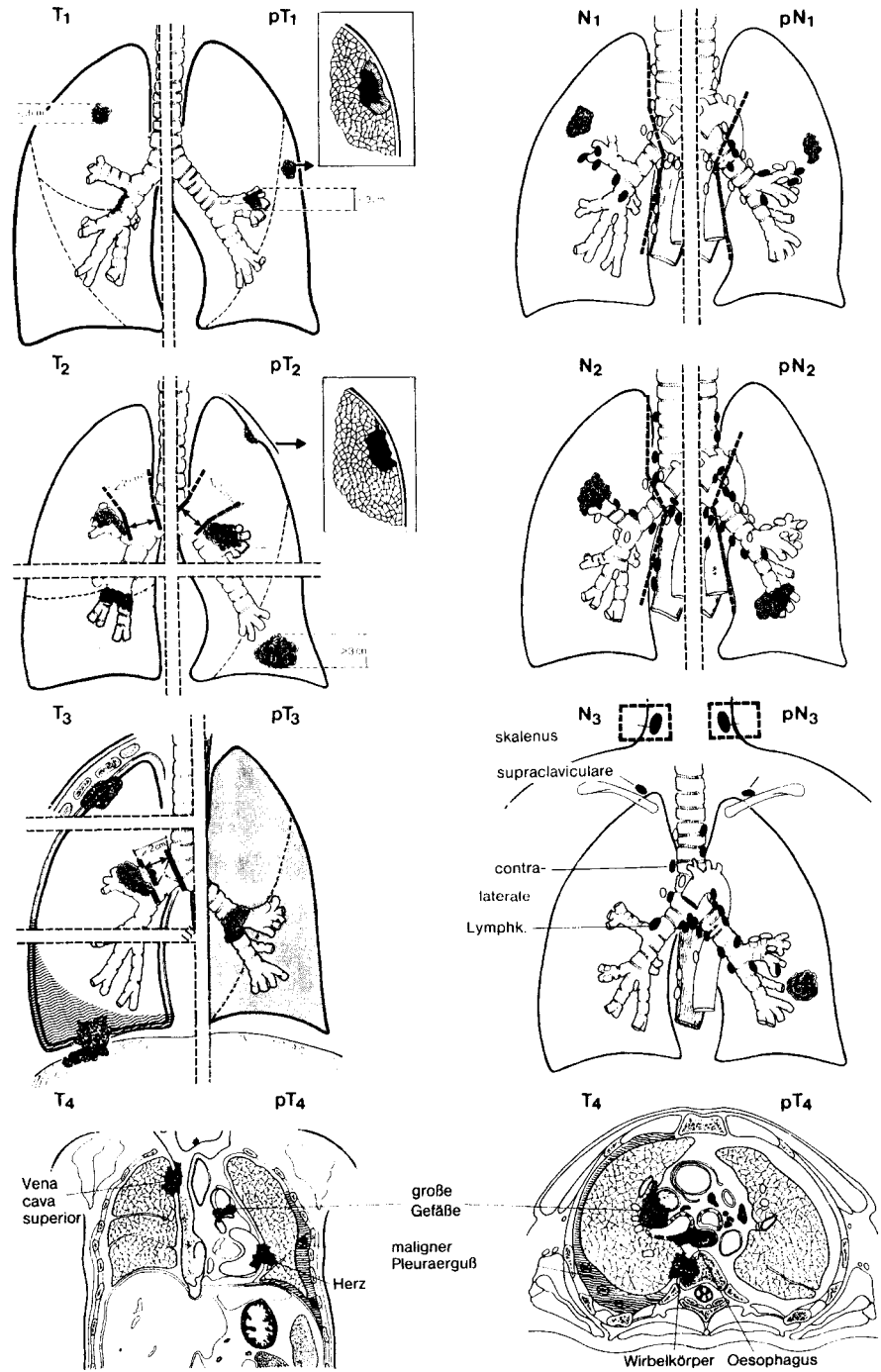


a



b

Abb. 17-7.
Tumorstadien des Bronchialkarzinoms gemäß TNM-Klassifikation



ÜBERSICHT 17-1

TNM-Klassifikation

Primärtumor (T)

- TX Nachweis maligner Zellen im Sputum/Bronchialesekret (ohne sichtbaren Nachweis im Röntgenbild bzw. Bronchoskopie)
- T0 Kein Anhalt eines Primärtumors
- TIS Carcinoma in situ
- T1 Tumor von maximal 3 cm Durchmesser, der von Lunge oder viszeraler Pleura umgeben ist. Bronchoskopisch kein Anhalt einer Tumorfiltration proximal eines Lappenbronchus, d. h. nicht im Hauptbronchus (ein seltener oberflächlich wachsender Tumor jeder Größe, der ausschließlich auf die Bronchuswand begrenzt ist, wird ebenfalls als T1 klassifiziert)
- T2 Tumor größer 3 cm im maximalen Durchmesser *oder* ein Tumor jeder Größe mit Infiltration der viszeralen Pleura *oder* ein Tumor mit poststenotischer Pneumonie oder Atelektase *oder* ein Tumor im Hauptbronchus mit einer Mindestentfernung von 2 cm zur Hauptkarina *oder* ein Tumor mit assoziierter Pneumonie oder Atelektase mit Ausdehnung bis zum Hilus – aber weniger als die gesamte Lunge betreffend
- T3 Tumor jeder Größe mit Invasion folgender Strukturen: Brustwand (Pancoast-Tumore eingeschlossen), Diaphragma, mediastinale Pleura oder parietales Perikard; *oder* der Tumor liegt bronchoskopisch sichtbar innerhalb von 2 cm Distanz zur Hauptkarina, ohne die Karina mit einzubeziehen, *oder* jeder Tumor mit assoziierter Atelektase oder poststenotischer Pneumonie mit Ausdehnung über die gesamte Lunge
- T4 Tumor jeder Größe mit Einwachsen in das Mediastinum, in das Herz, in große Gefäße, in die Trachea, in den Ösophagus, in Wirbelkörper, in die Hauptkarina *oder* ein Tumor mit malignem Pleuraerguss* *oder* ein Tumor mit Satellitentumorknoten innerhalb des ipsilateralen Primärtumoralappen der Lunge
 (* Bei wenigen Patienten, bei denen der Pleuraerguss trotz wiederholter zytopathologischer Untersuchung der Pleuraflüssigkeit keinen Anhalt für Malignität zeigt, d. h. nicht blutig ist, kein Exsudat vorliegt und die klinische Einschätzung ergibt, dass der Pleuraerguss nicht mit dem Tumor assoziiert ist, dann sollte der Erguss nicht als Staging-Element herangezogen werden und der Patient in T1, T2 oder T3 eingestuft werden.)

Lymphknotenbeteiligung (N)

- NX Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regulären Lymphknotenmetastasen
- N1 Peribronchiale und/oder hiliäre (ipsilaterale) Lymphknotenmetastasen sowie intrapulmonale Lymphknoten, die direkt durch die Extension des Primärtumors betroffen sind
- N2 Mediastinale und/oder subkarinale Lymphknotenmetastasen (ipsilateral)
- N3 Kontralaterale hiliäre und mediastinale Lymphknotenmetastasen, ipsilaterale oder kontralaterale supraklavikuläre oder skalenale Lymphknotenmetastasen

Fernmetastasen (M)

- MX Anwesenheit von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen sowie separate metastatische Tumorknoten in den ipsilateralen Lungenlappen, in denen nicht der Primärtumor lokalisiert ist

Tabelle 17-12. Stadieneinteilung nach TNM

Okkultes Karzinom	TX	N0	M0
	(Sputum enthält maligne Zellen in mehreren Proben, aber es besteht kein Anhalt für einen Primärtumor, regionale Lymphknoten oder Fernmetastasen)		
Stadium 0	TIS	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T1	N1	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T3	N1	M0
	T1–3	N2	M0
Stadium IIIB	jedes T	N3	M0
	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

■ **Plattenepithelkarzinome.** Plattenepithelkarzinome stellen den häufigsten Lungentumor dar (ca. 35–40%). Vom Carcinoma in situ bis zum invasiven Karzinom vergehen Jahre. Dieser Typ des Bronchialkarzinoms entwickelt sich oft meist als exophytisch wachsender Tumor in großen Bronchien mit Obstruktion des Bronchiallumens (Abb. 17-8). Atelektasen oder poststenotische Pneumonien sind häufige Komplikationen. Der

Tabelle 17-13. Biologie der Haupttypen des Bronchialkarzinoms. (Mod. nach Hermanek 1989)

	Kleinzelliges Karzinom	Plattenepithelkarzinom	Großzelliges Karzinom	Adenokarzinom
Metastasierung	Sehr früh Lymphogen und hämatogen	Spät Vorwiegend lymphogen	Früh Lymphogen und hämatogen	Früh Lymphogen und hämatogen
Chemosensibilität	+++	(+)	+	(+)
Radiosensibilität	+++	++	+	(+)



Abb. 17-8. Großes exophytisch in die Trachea wachsendes Bronchialkarzinom mit Verschluss des linken Hauptbronchus und Infiltration der Hauptkarina sowie Übergang in das rechte Bronchialsystem. Atelektatische linke Lunge

Tumor tendiert durch die Bronchuswand hindurchzuwachsen und breitet sich vorwiegend zentripetal aus. Aufgrund der Invasion von Blutgefäßen und Lymphkanälen finden sich typischerweise Metastasen der regionalen Lymphknoten. Die Ausdifferenzierung der Plattenepithelkarzinome ist sehr unterschiedlich (Abb. 17-9, 17-10).

■ **Adenokarzinome.** Das Adenokarzinom der Lunge bildet sich eher als peripherer parenchymaler Tumor, der über lange Zeit asymptomatisch bleibt bis er sehr groß ist (Abb. 17-11). Adenokarzinome werden oft durch Routinethoraxaufnahmen entdeckt. Das Adenokarzinom wird nach den verschiedenen Wachstumsmustern in tubuläre, azinäre, papilläre, bronchioloalveoläre und solide Karzinome eingeteilt. Sie zeigen meist ein herdförmiges Wachstumsmuster. Der bronchioloalveoläre Typ wächst in der Regel diffus mit einer tapetenartigen Überkleidung der Alveolarsepten (Abb. 17-12). Nur beim Adenokarzinom dominieren in der Geschlechtsverteilung die Frauen (Verhältnis Männer zu Frauen 1:6), bei den anderen Bronchialkarzinomen überwiegen die Männer (Verhältnis Männer zu Frauen ca. 4–6:1).

■ **Großzellige Karzinome.** Großzellige anaplastische Karzinome sind im Gegensatz zu den Plattenepithel- bzw. Adenokarzinomen ohne morphologische Charak-

Abb. 17-9. Plattenepithelkarzinom gut differenziert. Relativ hohe Zellpolymorphie mit typischer Verhornung

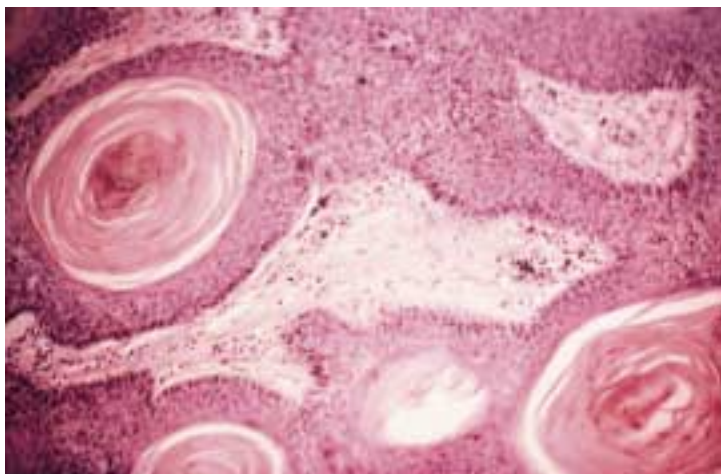


Abb. 17-10.
Plattenepithelkarzinom mit
atypischen tripoligen Mitosen.
Polymorphe Zellkerne, Hyper-
chromasie

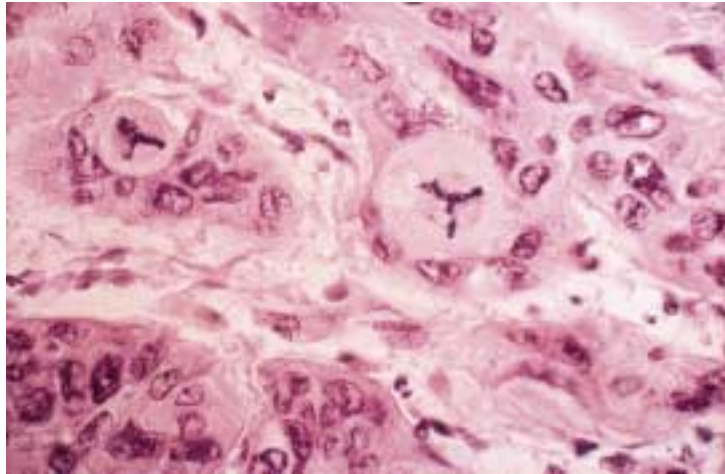


Abb. 17-11.
Adenokarzinom. Glanduläre
Epithelverbände mit Zell-
polymorphie. (Dank freund-
licher Überlassung durch
Herrn Prof. Dr. Schnoy,
Institut für Pathologie,
Krankenhaus Spandau)

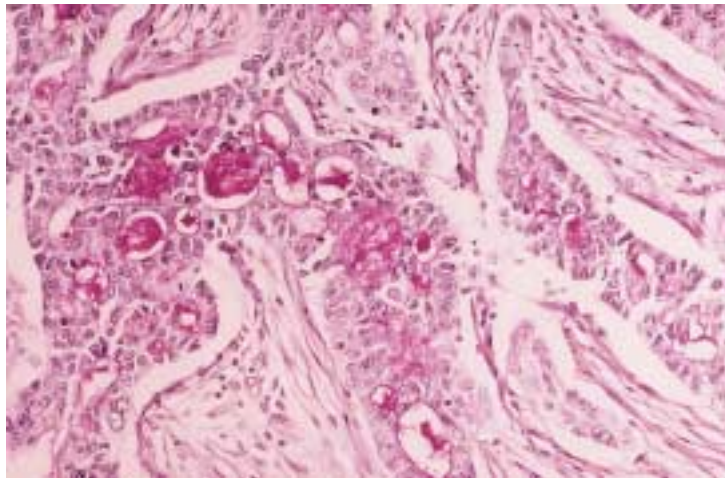
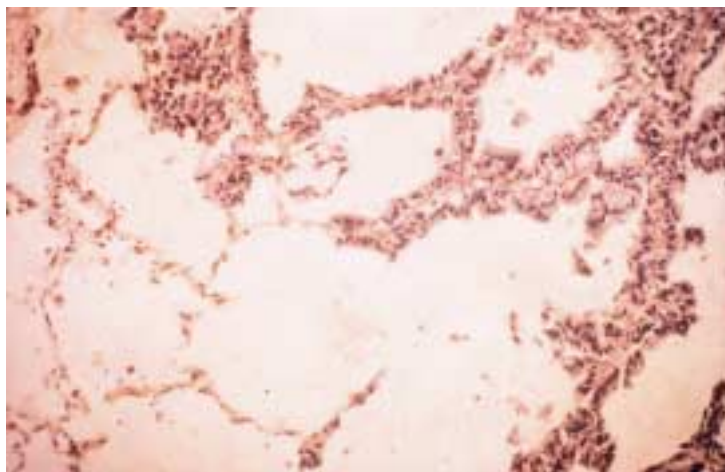


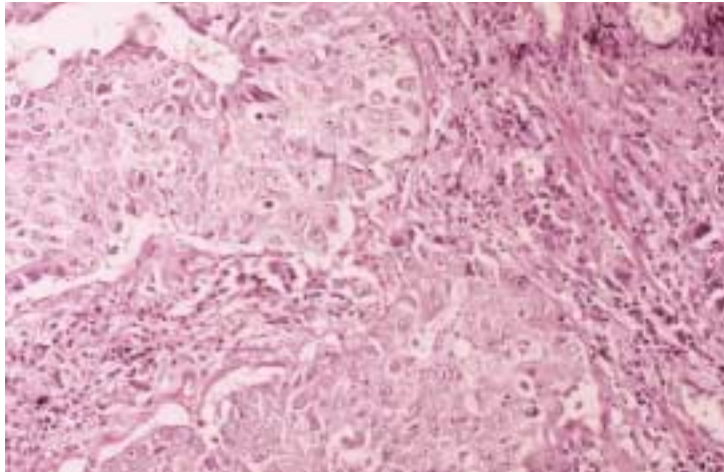
Abb. 17-12.
Alveolarzellkarzinom.
Tapetenartige Auskleidung der
Alveolarwände durch Tumor-
zellen



teristik (Abb. 17-13). Sie bilden große maligne Zellen mit fehlendem Zytoplasma. Großzellige anaplastische Karzinome entwickeln sich häufig in der Lungenperi-

pherie. Es wird vermutet, dass es sich um aplastische Adenokarzinome bzw. um aplastische Plattenepithelkarzinome handeln könnte.

Abb. 17-13.
 Großzelliges Karzinom.
 Epithelgruppen mit sehr
 großen und polymorphen
 Zellen. (Dank freundlicher
 Überlassung durch Herrn Prof.
 Dr. Schnoy, Institut für Patho-
 logie, Krankenhaus Spandau)



■ **Kleinzellige Bronchialkarzinome.** Das kleinzellige Bronchialkarzinom lässt sich histopathologisch in Subklassen differenzieren (Abb. 17-14, 17-15):

- Haferkorntyp (Oat-cell-Typ),
- Intermediärzelltyp,
- kombinierter Haferkorntyp mit plattenepithelialen und/oder adenomatösen Anteilen.

Abb. 17-14.
 Kleinzelliges Bronchialkarzinom. Kompakte und nicht epitheliale Zellverbände mit polymorphkernigen chromatinreichen Zellen, die fast kein Zytoplasma aufweisen

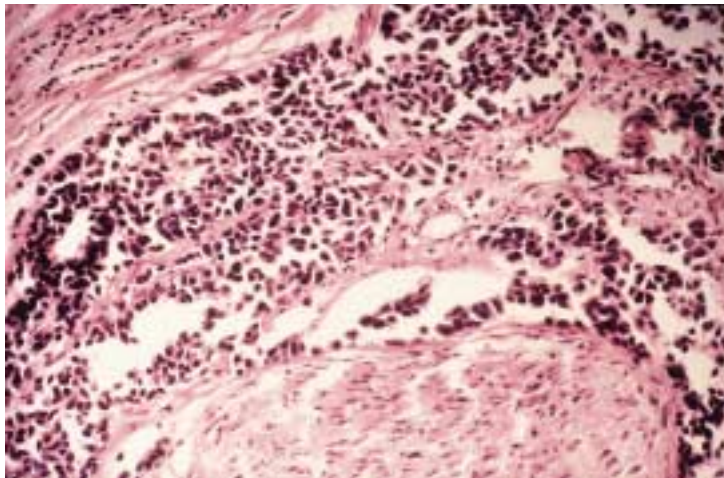


Abb. 17-15.
 Lymphangiosis carcinomatosa durch ein kleinzelliges Bronchialkarzinom in der transbronchialen Lungenbiopsie

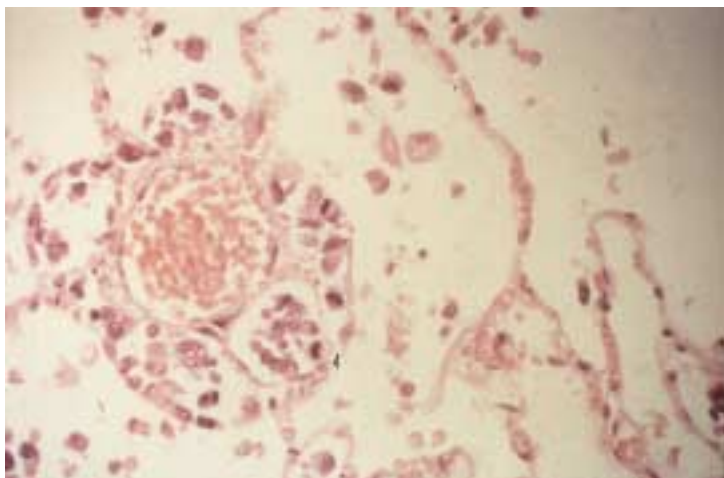
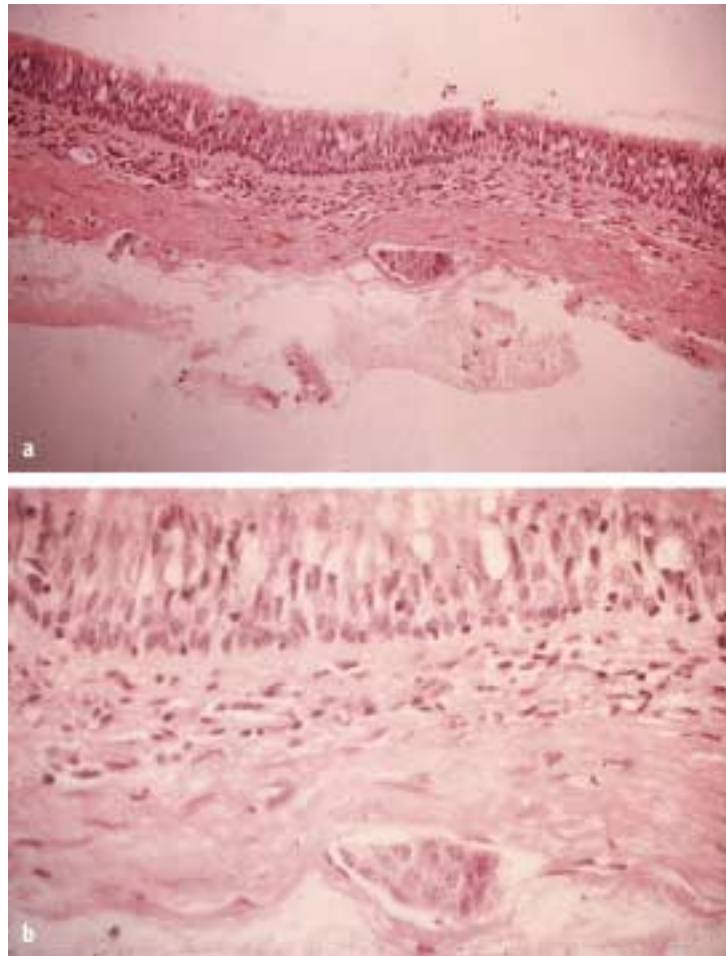


Abb. 17-16a, b.
Bronchusbiopsie mit Lymph-
angiosis carcinomatosa;
a kleine, b große Vergröße-
rungsstufe



Kleinzellige Bronchialkarzinome treten etwa in der gleichen Häufigkeit wie das Plattenepithelkarzinom auf. Häufig liegt der Ursprung der kleinzelligen Bronchialkarzinome in den Hauptbronchien mit Infiltration der Bronchuswand, evtl. mit Einengung des Bronchuslumens, jedoch häufig ohne gleichzeitige exophytische Tumorausbreitung. Aufgrund seiner sehr frühen Metastasierung in die hilären und mediastinalen Lymphknoten sowie aufgrund der Invasion von Blutgefäßen wird das kleinzellige Bronchialkarzinom oft erst in Folge von Fernmetastasen diagnostiziert (Abb. 17-16).

Ohne Behandlung liegt die mediane Überlebensrate beim kleinzelligen Bronchialkarzinom zwischen Diagnosestellung und Tod zwischen 2–4 Monaten.

17.1.4 Prävention

Zur Primärprävention des Bronchialkarzinoms erscheint es aufgrund der ätiologischen Faktoren dringend erforderlich, die Rauchgewohnheiten der Bevölkerung nachhaltig zu verändern. Aufgrund der langen Latenzzeit

muss jedoch der Schwerpunkt der erzieherischen Bemühungen dazu führen, dass Kinder und Jugendliche motiviert werden, Nichtraucher zu bleiben. Das US Department of Health and Human Services konnte aufzeigen, dass Individuen, die das Rauchen beenden, ein abnehmendes Risiko der Lungenkarzinominzidenz haben, verglichen mit Personen, die weiter rauchen (Abb. 17-17).

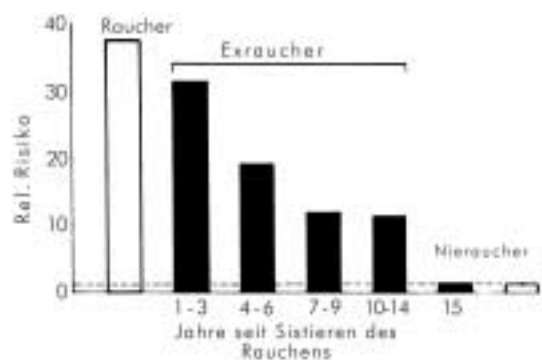


Abb. 17-17. Relatives Risiko von Rauchern (ca. 20 Zigaretten pro Tag), Exrauchern und Nierauchern bezüglich der Erkrankung am Bronchialkarzinom