

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Berger MPH

**Geschlechtsspezifische Unterschiede des Bronchialkarzinoms im Regierungsbezirk
Münster – Eine Untersuchung mit Daten des epidemiologischen Krebsregisters für den
Regierungsbezirk Münster 1993-2002**

INAUGURAL DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Gesenhues, Sebastian Christoph
aus Lengerich
2010

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

Univ.-Prof. Dr. med Hans-Werner Hense

Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Haier

Tag der mündlichen Prüfung:

09.03.2010

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin
Kommissarischer Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Berger MPH

Referent: Univ.-Prof. Dr. med H.-W. Hense
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Haier

ZUSAMMENFASSUNG

Geschlechtsspezifische Unterschiede des Bronchialkarzinoms im Regierungsbezirk Münster – Eine Untersuchung mit Daten des epidemiologischen Krebsregisters für den Regierungsbezirk Münster 1993-2002

Gesenhues, Sebastian Christoph

Das Bronchialkarzinom zählt nicht nur in Deutschland, sondern weltweit zu den am häufigsten diagnostizierten Krebserkrankungen. Dabei war die Inzidenz von Lungenkrebs noch vor weniger als hundert Jahren unbedeutend gering. Diese Entwicklung ist durch den gesellschaftlichen Lebenswandel insbesondere der Industrienationen mit besonderem Augenmerk auf den bis noch vor einigen Jahren stetig ansteigenden Zigarettenkonsum zurückzuführen.

Im Hinblick auf die Häufigkeit, die Altersverteilung, zeitliche Trends hinsichtlich Inzidenz und Mortalität sowie auf die Verteilung verschiedener pathologischer Typen gibt es zum Teil beträchtliche Unterschiede zwischen der männlichen und weiblichen Bevölkerung.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, geschlechtsspezifische Disparitäten anhand des Datensatzes des Krebsregisters für den Regierungsbezirk Münster e.V. (heute Teil des Krebsregisters NRW) mit allen erfassten Lungenkrebsfällen im Regierungsbezirk Münster in den Jahren 1993-2002 herauszuarbeiten und im Zusammenhang mit nationaler und internationaler Fachliteratur zu erörtern.

Im Regierungsbezirk Münster fanden sich im Beobachtungszeitraum in der männlichen Bevölkerung circa 4,5 Mal mehr Lungenkrebserkrankte als in der weiblichen Bevölkerung. Als Hauptgrund für diese beträchtliche geschlechtsspezifische Disparität ist der Tabakkonsum zu sehen, welcher in der Vergangenheit bevorzugt in der männlichen Population betrieben wurde. Allerdings zeigte sich bereits im Verlauf des eher kurzen Beobachtungszeitraums von 10 Jahren eine Angleichung der geschlechtsspezifischen Inzidenzzahlen für das Bronchialkarzinom. Auch dieses Phänomen ist durch die Raucherprävalenz der letzten Jahrzehnte zu erklären, in der Frauen zunehmend Zigaretten konsumierten.

In Bezug auf die Histopathologie von Lungenkrebs erkrankten Männer eher am Plattenepithelkarzinom, wohingegen Frauen verhältnismäßig häufiger an Adeno- und kleinzelligen Karzinomen litten. Auch hier kann ein unterschiedliches Raucherverhalten für die geschlechtsspezifischen Unterschiede in Betracht gezogen werden.

Generell ist die Anzahl der an einem kleinzelligen Bronchialkarzinom erkrankten Patienten im Regierungsbezirk Münster im nationalen und internationalen Vergleich überdurchschnittlich hoch. Diese wird letztendlich am ehesten auf ein Fehlen von Daten bei einer geringen Vollständigkeit des Datensatzes in Bezug auf die histologischen Subtypen zurückzuführen sein. Für die Zukunft ist eine Optimierung der Datenqualität daher unbedingt anzustreben.

Dass Frauen im Mittel circa zwei Jahre später als Männer an einem Bronchialkarzinom erkranken, ist wohl hauptsächlich am Trend der geschlechtsspezifischen Raucherprävalenz in den letzten Jahrzehnten zu erklären. Ein Bezug zu demographischen Faktoren kann jedoch ebenso gesehen werden.

Die Prognose des Bronchialkarzinoms ist geschlechterunspezifisch schlecht. So konnte sowohl für Männer als auch für Frauen eine 5-Jahres-Überlebensrate von circa 12 Prozent ermittelt werden, was mit anderen nationalen und internationalen Studien größtenteils vergleichbar ist. Bei extrem hoher Letalität von Lungenkrebs trotz guter Zugänglichkeit einer adäquaten Diagnostik und Therapie ist eine Reduktion der Mortalität in naher und mittlerer Zukunft wohl nur durch eine Senkung der Inzidenzraten insbesondere durch eine Senkung der Raucherprävalenz zu erzielen.

Inhaltsverzeichnis

1) Einstieg in den Themenkomplex – aktueller Wissensstand zum Bronchialkarzinom	1
1.1 Die Lungen	1
1.1.1 Anatomie der Lungen	1
1.1.2 Histologie der Lungen	2
1.1.3 Physiologie der Lungen	2
1.1.4 Ätiologie und Pathogenese des Bronchialkarzinoms	2
1.2 Klinik des Bronchialkarzinoms	4
1.2.1 Symptomatik des Bronchialkarzinoms	4
1.2.2 Diagnostik des Bronchialkarzinoms	5
1.2.3 Staging des Bronchialkarzinoms	7
1.2.4 Therapie des Bronchialkarzinoms	10
1.2.5 Prognose des Bronchialkarzinoms	10
1.3 Ursachen und Risikofaktoren für die Ausbildung eines Bronchialkarzinoms	12
1.3.1 Das Rauchen	12
1.3.2 Radon	16
1.3.3 Östrogene	18
1.3.4 Andere, das Lungenkrebsrisiko beeinflussende Faktoren	18
1.4 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms	18
1.4.1 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms für Deutschland	18
1.4.2 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms für Europa	19
1.4.3 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms weltweit	21
1.4.4 Allgemeine Trends in der Epidemiologie des Bronchialkarzinoms	21
2) Fragestellung der vorliegenden Untersuchung	25
3) Methodik	26
3.1 Epidemiologische Krebsregistrierung	26
3.1.1 Aufgaben und Ziele der Krebsregistrierung	26
3.1.2 Krebsregistrierung in Deutschland	26
3.2 Das epidemiologische Krebsregister für den Regierungsbezirk Münster e.V.	27
3.2.1 Historie des Krebsregisters	27
3.2.2 Gesetzliche Grundlage des Krebsregisters	28
3.2.3 Methoden der Registrierung	29

3.3	Datenqualität	35
3.3.1	Vollzähligkeit und Vollständigkeit	35
3.3.2	DCO- und DCN-Anteil	36
3.3.3	Aktuelle Entwicklung und Perspektiven	37
3.4	Statistische Methoden	37
3.4.1	Epidemiologische Maßzahlen	38
4)	Ergebnisse	46
4.1	Neuerkrankte Fälle von Lungenkrebs im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)	46
4.1.1	Fallhäufigkeiten im gesamten Beobachtungszeitraum	46
4.1.2	Häufigkeit neuerkrankter Fälle pro Jahr	46
4.2	Alter bei Diagnosestellung von Bronchialkarzinompatienten im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)	48
4.2.1	Absolute und relative Altersverteilungen	48
4.3	Neuerkrankungsraten (Inzidenzraten) für das Bronchialkarzinom im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)	49
4.3.1	Rohe Inzidenz	49
4.3.2	Altersspezifische Inzidenz	52
4.3.3	Altersstandardisierte Inzidenz	52
4.3.4	Kumulative Inzidenz	53
4.3.5	Zeitliche Trends	54
4.4	Sterberaten (Mortalitätsraten) für das Bronchialkarzinom im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)	55
4.4.1	Rohe Mortalität	55
4.4.2	Altersspezifische Mortalität	57
4.4.3	Altersstandardisierte Mortalität	58
4.4.4	Zeitliche Trends	59
4.5	Mortalität und Inzidenz: der M/I-Quotient	62
4.6	DCO-Fälle im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)	60
4.7	Histomorphologie von Lungenkrebs im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)	61
4.7.1	Allgemeine histomorphologische Verteilung	61
4.7.2	Histomorphologie differenziert nach Geschlecht	62
4.7.3	Histomorphologie differenziert nach Geschlecht und Alter	63
4.7.4	Histomorphologie differenziert nach Geschlecht und Diagnosezeitraum	64
4.8	Zelltypen des Bronchialkarzinoms im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)	65
4.8.1	Zelltyp differenziert nach Geschlecht	65

4.8.2	Zelltyp differenziert nach Geschlecht und Alter bei Diagnosestellung	66
4.9	Lokalisation von Lungenkrebs im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)	66
4.9.1	Lokalisation differenziert nach Geschlecht	66
4.9.2	Lokalisation differenziert nach Geschlecht und Diagnosezeitraum	68
4.9.3	Lokalisation differenziert nach Geschlecht und Alter bei Diagnosestellung	68
4.10	Stadienverteilung des Bronchialkarzinoms im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)	69
4.10.1	Stadienverteilung nach TNM-Klassifikation differenziert nach Geschlecht	69
4.10.2	Stadienverteilung nach UICC-Stadium	72
4.11	Beziehung von Histomorphologie, Zelltyp, Lokalisation und Stadium des Bronchialkarzinoms im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)	74
4.11.1	Histomorphologie differenziert nach Geschlecht und Stadium	74
4.11.2	Zelltyp differenziert nach Geschlecht und Stadium	75
4.12	Prognose von Lungenkrebs im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)	76
4.12.1	Relative Überlebensraten bei Lungenkrebs differenziert nach Geschlecht	76
4.12.2	Relative Überlebensraten bei Lungenkrebs differenziert nach Stadium	77
4.12.3	Relative Überlebensraten bei Lungenkrebs differenziert nach Geschlecht und Stadium	78
4.12.4	Überlebensraten differenziert nach Geschlecht und Nodalstatus	79
4.12.5	Überlebensraten differenziert nach Geschlecht und Zelltyp	81
4.13	Kumulatives Überleben bei Lungenkrebs im Regierungsbezirk Münster	84
5)	Diskussion	85
5.1	Inzidenz des Bronchialkarzinoms	85
5.1.1	Inzidenz im Regierungsbezirk Münster	85
5.1.2	Inzidenz im regionalen Vergleich	87
5.1.3	Inzidenz im internationalen Vergleich	90
5.2	Der M/I-Quotient	92
5.3	Alter bei Diagnosestellung eines Bronchialkarzinoms im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)	92
5.4	Histomorphologische Unterschiede im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)	94
5.4.1	Plattenepithel- versus Adenokarzinom	94
5.4.2	Das kleinzellige Bronchialkarzinom	95
5.5	Probleme der Datenqualität	97
5.6	Prognose des Bronchialkarzinoms im Regierungsbezirk Münster	98
6)	Zusammenfassung und Ausblick	101
7)	Referenzregister	103

1) Einstieg in den Themenkomplex - aktueller Wissensstand zum Bronchialkarzinom

1.1 Die Lungen

1.1.1 Anatomie der Lungen

Die Lungen sind durch Bindegewebe zu geschlossenen Einheiten zusammengefasste baumartige Verzweigungen der Bronchien und ihrer alveolären Aufteilungen mit einem parallel verlaufenden Gefäßsystem. In Bezug auf das Volumen haben die für den Gasaustausch zuständigen Endabschnitte den größten Anteil am Aufbau der Lunge.

Beide Lungen haben grundsätzlich die gleiche Gestalt und Gliederung. Lediglich in Hinblick auf die Lappung gibt es Unterschiede, wobei die rechte Lunge drei und die linke Lunge zwei Lappen besitzt. Beide Lungen befinden sich in einem separaten Lungenbeutel (Pleura). An den Lungen der Erwachsenen unterscheidet man die Basis, die auf der Zwerchfellkuppel liegt, von der Lungenspitze (Apex pulmonalis), die über die obere Thoraxapertur bis in die ventrale Halsregion hinausragt. Die Hinterfläche besitzt in ihrer Mitte die Lungenpforte (Hilus), in der Bronchien, Arterien und Nerven ein- sowie Venen und Lymphgefäße austreten.

Jede Lunge gliedert sich in Lappen (lobi), Segmente, Läppchen (lobuli) und sogenannte Azini. Diese Untergliederung erfolgt durch die verschiedenen Abschnitte des Bronchialbaums (Bronchi principales, lobares, segmentales, Bronchioli, Bronchioli terminales und Bronchioli respiratorii) und der Gefäße sowie teilweise durch Bindegewebssepten. Makroskopisch sind jedoch nur die Lappen und Läppchen zu differenzieren. Die linke Lunge besteht aus einem oberen und einem unteren Lappen, die durch die sogenannte Fissura obliqua voneinander getrennt sind. Die rechte Lunge besitzt zusätzlich zum Ober- und Unterlappen noch einen Mittellappen. Ihr Volumen ist mit 1,5 Litern minimal größer als das der linken Lunge.

Das Blutgefäßsystem der Lungen gliedert sich in Vasa publica und Vasa privata. Die Vasa publica stehen im Dienst des gesamten Organismus. Sie transportieren das CO₂-reiche Blut aus dem Körperkreislauf in die Lungen (Aa. pulmonales) und nach Oxygenierung zum Herzen zurück (Vv. pulmonales). Die Vasa privata dienen ausschließlich der Versorgung des überwiegenden Teils des Lungengewebes. Zu ihnen gehören Äste aus der Brustschlagader und aus der dritten Interkostalarterie. Sie sind dementsprechend Gefäße des großen Blutkreislaufs. Die Innervation der Lunge erfolgt über den Nervus vagus (Verengung der Bronchien) und den sympathischen Brustgrenzstrang (Dilatation der Bronchien) [1].

1.1.2 Histologie der Lungen

Das mikroskopische Schnittbild einer Lunge wird hauptsächlich durch die circa 300 Millionen Alveolen geprägt, welche als sechskantige Pyramiden mit einem Durchmesser zwischen 250 und 300 Mykrometer imponieren. Ausgekleidet werden die Alveolen von Alveolarepithel, das 2 Typen aufweist. Während die „Deckzellen“ (Pneumozyten Typ I) überwiegen, flach ausgezogen sind und eine kontinuierliche Lage bilden, so sind die viel größeren „Nischenzellen“ (Pneumozyten Typ II) insbesondere für die Sekretion von Surfactant zuständig. Die Alveolen sind für den Gasaustausch die entscheidenden Abschnitte. Sie vergrößern die innere Oberfläche der Lunge bei mittlerer Atemtiefe auf etwa 120 Quadratmeter und bilden die sogenannte Blut-Luft-Schranke. Diese besteht im Einzelnen aus Zytoplasma der Epithelzellen, miteinander verschmolzenen Basalmembranen der Kapillarwand und des Alveolarepithels, Zytoplasma der Typ-I-Pneumozyten und aus Surfactant.

Verbunden sind die einzelnen Alveolen über Ducti alveolares mit den Bronchioli respiratorii, an die sich das makroskopisch sichtbare luftleitende Rohrsystem anschließt (siehe oben).

Während Bronchiolen ausschließlich aus kubischem Epithel mit nur im proximalen Bereich vorhandenen Zilien bestehen, baut sich das Gerüst der Bronchien (mit all seinen Unterformen) und der Trachea aus einzelnen Knorpelplättchen beziehungsweise Knorpelspangen auf. Des Weiteren finden sich sezernierende Drüsen sowie mehrreihiges Flimmerepithel mit Becherzellen [2].

1.1.3 Physiologie der Lungen

Die Lungen, im engeren Sinne ihre Bronchioli respiratorii und Alveolen, erfüllen als einzige Organe des menschlichen Organismus respiratorische Aufgaben. Dabei findet ein Gasaustausch zwischen Alveolarluft und Blut statt, wobei Sauerstoff an die Erythrozyten gebunden und Kohlendioxid in die Alveolarräume freigesetzt wird. Da jede Zelle im Organismus für viele Stoffwechselforgänge auf Sauerstoff aus der Atemluft angewiesen ist und Kohlendioxid in hohen Konzentrationen eine toxische Wirkung besitzt, ist die Funktionalität der Lungen lebensnotwendig [2].

1.1.4 Ätiologie und Pathogenese des Bronchialkarzinoms

(in Anlehnung an „Harrisons Innere Medizin“ [3])

Die meisten Bronchialkarzinome werden durch eine chronische Schädigung des respiratorischen Epithels hervorgerufen. Ihre Ursache sind größtenteils toxische beziehungsweise karzinogene Substanzen, die durch Inhalation über die Atemwege direkt auf den Respirationstrakt wirken sowie

chronische (obstruktive) Lungenerkrankungen (COLD), deren Pathogenese zu einem Großteil auch mit der Exposition toxischer Substanzen assoziiert wird. Das Bronchialkarzinom wird zwar nicht als primär genetische Erkrankung angesehen, dennoch wurden in molekulargenetischen Untersuchungen bei Karzinomzellen stets mehrere chromosomale Veränderungen nachgewiesen. In der Folge dieser toxisch bedingten Mutationen fanden sich vermehrt eine Aktivierung dominanter Onkogene und die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen. Hierbei sind vor allem die ras- (insbesondere K-ras-Gen beim Adenokarzinom) und die myc-Onkogenfamilie als dominante Onkogene hervorzuheben, die meist durch Punktmutationen in ihrer Funktion verändert wurden. Das Retinoblastom-[rb]-Gen und das p53-Gen liegen in mehr als 90 Prozent der kleinzelligen Bronchialkarzinome mutiert vor. Sie sind die wichtigsten Vertreter rezessiver Onkogene, die besonders anfällig für Deletionen (Allelverluste) sind. Zudem existieren viele rezessive Onkogene auf Chromosom 3p, die beinahe an allen Bronchialkarzinomen beteiligt sind [4,5,6,7].

Zu den histologisch identifizierbaren prämaligen Läsionen des Respirationsepithels gehören die Hyperplasie, die Dysplasie (mit zunehmendem Schweregrad) und das Carcinoma in situ. Diese Krebsvorstufen sind mit gewissen molekularen Veränderungen bestimmter Gene assoziiert. So sind z.B. der Verlust des 3p-Allels und des p9-Allels von Tumorsuppressorgenen die frühesten Ereignisse, welche eine Hyperplasie einleiten. p53-Veränderungen und ras-Mutationen werden dagegen vor allem beim Carcinoma in situ und invasiven Karzinomen gefunden.

Die Entstehung von Bronchialkarzinomen beruht auf einem vielstufigen Prozess. Besonders großen Anteil haben neben den Karzinogenen als Auslöser der Mutagenese sogenannte Tumor Promoters, die die Proliferation genetisch veränderter Zellen fördern. So produzieren Bronchialkarzinomzellen eine Vielzahl von Peptidhormonen und gleichzeitig für diese Hormone die entsprechenden Rezeptoren, so dass die Tumorzellproliferation auf autokrine Weise stimuliert wird.

Es wird diskutiert, ob auch Nikotin als Tumor Promotor betrachtet werden kann, da es generell eine Apoptose von Zellen verhindert. Bronchialkarzinomzellen aller histogenetischen Typen exprimieren Nikotinrezeptoren, so dass Nikotin selbst direkt in die Pathogenese der Tumorentstehung involviert sein könnte [8].

Das Bronchialkarzinom zeigt kein erkennbares Muster eines Mendel-Erbganges, allerdings sind Hinweise für familiäre Assoziationen nicht von der Hand zu weisen. So zählen z.B. erbliche Mutationen des rb-Gens und des p53-Gens zu bekannten Prädispositionen bezüglich einer malignen Entartung des respiratorischen Epithels. Des Weiteren dokumentieren Untersuchungen ein zwei- bis dreifach erhöhtes Lungenkrebsrisiko für Verwandte ersten Grades von Bronchialkarzinompatienten. Einige epidemiologische Studien weisen zudem auf eine Beziehung

zwischen Genotypen des Cytochrom p450 oder solchen mit Chromosomenbrüchigkeit und der Entstehung eines Bronchialkarzinoms hin [9,10].

1.2 Klinik des Bronchialkarzinoms

1.2.1 Symptomatik des Bronchialkarzinoms

Lediglich 5-15 Prozent aller Bronchialkarzinome werden im asymptomatischen Stadium diagnostiziert [3]. Ein typisches Warnsymptom zur frühzeitigen Diagnosesicherung ist hingegen nicht vorhanden. Daher sollte bei unspezifischen Beschwerden wie chronischem Husten, unklarem Thoraxschmerz, rezidivierenden Infekten und Hämoptysen grundsätzlich ein Bronchialkarzinom durch weiterführende Diagnostik ausgeschlossen werden [11].

Tendenziell sind die Symptome abhängig von der Lokalisation des Tumors, von seiner Ausbreitung thorakal bzw. extrathorakal und vom Tumorstadium [11]. Zentrale Lungentumoren äußern sich häufig in Husten, Hämoptysen, Giemen, Stridor, Dyspnoe sowie Pneumonitis. Periphere Tumoren bedingen Schmerzen, Husten, Dyspnoe und Symptome eines Lungenabszesses bei Kavernenbildung [3].

Die Metastasierung eines primären Lungenkarzinoms kann mit Dysphagie (Infiltration des Ösophagus), Atemnot (Obstruktion der Trachea), Heiserkeit (Rekurrensparese) und Horner Syndrom (geprägt durch Miosis, Ptosis und Enopthalmus durch Infiltration des Ganglion stellatum) einhergehen. Bei regionaler Ausbreitung können zudem ein Vena-cava-superior-Syndrom (obere Einflusstauung durch Obstruktion der Vena cava superior), Pleuraergüsse und respiratorische Insuffizienz die Folge sein [3,11]. Eine extrathorakale Metastasierung ist bei Plattenepithelkarzinomen mit einer Häufigkeit von 80 Prozent, bei Adeno- und Großzellkarzinomen von 80 Prozent sowie bei kleinzelligen Tumoren von über 95 Prozent sehr hoch [11]. Besondere Probleme ergeben sich durch Hirnmetastasen (Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Doppelbilder, Schwindel), pathologische Frakturen (Knochenmetastasen), Leberbefall (Hepatomegalie) und Rückenmarkkompression (Lähmungen, Schmerzen, Sensibilitätsverlust) [3,11].

Paraneoplastische Syndrome (= Krankheitsbilder, die an das Vorhandensein einer Tumorerkrankung gebunden sind, von dieser aber räumlich getrennt auftreten) können auf das Vorhandensein eines Lungenkarzinoms hinweisen oder erstes Zeichen eines Rezidivs sein [3,11]. Allgemeinsymptome, insbesondere Gewichtsverlust, Fieber und Appetitlosigkeit, sind in 30 Prozent aller Fälle vorhanden [3]. Endokrine Störungen wie z.B. eine Hyperkalzämie beim Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms, das Syndrom der inadäquaten ADH-Ausschüttung im

Zusammenhang mit kleinzelligen Tumoren und eine Gynäkomastie als Symptom bei großzelligen Tumoren sind in 12 Prozent aller Fälle vorzufinden. Veränderungen des Knochen- und Bindegewebes äußern sich in Form von Trommelschlegelfingern bei ca. 30 Prozent der Tumorpatienten, insbesondere beim Leiden an einem kleinzelligen Karzinom. Bei 1-10 Prozent der Patienten tritt eine hypertrophe Osteoarthropathie auf, die häufig mit Trommelschlegelfingern, Schmerzen und Schwellungen einhergeht [3]. Generell trifft man Paraneoplasien beim kleinzelligen Bronchialkarzinom sehr viel häufiger als bei allen anderen Tumorerkrankungen an [11].

1.2.2 Diagnostik des Bronchialkarzinoms

(in Anlehnung an die Leitlinien der AWMF [12])

Die Symptomatik der Lungenkarzinome ist uncharakteristisch und unterscheidet sich zunächst nicht von der vieler anderer Lungenerkrankungen. Diagnostik und Staging des Lungenkarzinoms erfordern ein Untersuchungskonzept, welches die individuelle subjektive und objektive Belastbarkeit des Patienten berücksichtigen muss [13]. Neben der Sicherung der Diagnose und der Beurteilung der Tumorausdehnung dient es zusätzlich zur Beurteilung der Belastbarkeit des Patienten für das zu wählende Therapieverfahren. Der Umfang des diagnostischen Programms sollte sich stets an seinen therapeutischen Konsequenzen orientieren. Daher ist bereits hier ein interdisziplinäres Konsilium gefordert.

1.2.2.1 Diagnostik des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Es hat sich eine Unterteilung der diagnostischen Verfahren in eine standardisierte Basisdiagnostik und eine weiterführende Diagnostik bewährt.

Mit der Basisdiagnostik wird lediglich die Tumordiagnose gestellt. Das Programm der weiterführenden Diagnostik liefert zusätzliche Informationen zum Tumorstadium und zur funktionellen Kapazität des Patienten. Aus der Synopsis aller Befunde wird auf Grundlage des TNM-Systems (siehe Tumorklassifizierung) die Stadieneinteilung vorgenommen, welche die Prognose und das therapeutische Konzept festlegt.

In der Basisdiagnostik ist neben der Anamnese, der körperlichen Untersuchung des Patienten und einem Basislaborprogramm die in zwei Ebenen anzufertigende Röntgenübersicht (Hartstrahltechnik) unverzichtbar. Durch sie wird in den meisten Fällen erst der Tumorverdacht geäußert. Die Bronchoskopie (inklusive Biopsie und Bronchiallavage, evtl. ergänzt durch transbronchiale Lungenbiopsie) stellt die zentrale diagnostische Maßnahme dar, denn sie liefert

nicht nur bei den meisten Patienten auf der Grundlage der gültigen WHO-Klassifikation die histologische Diagnose, sondern gibt dem Operateur zusätzlich Hinweise auf die T-Kategorie und damit die Operabilität des Tumors. Deshalb muss die Bronchoskopie immer vor einer Operation durchgeführt werden. Der Operateur muss den endobronchialen Befund persönlich kennen.

Zur weiterführenden Diagnostik bzw. zum Staging der lokoregionären Tumorausbreitung gehören das Spiral-CT des Thorax nach Kontrastmittelinfusion unter Einschluss des Oberbauchs mit Leber und Nebennieren sowie die Biopsie mediastinaler Lymphknoten, sollten sie im CT eine Ausdehnung von 1,0 cm im kleinsten transversalen Durchmesser aufweisen. Das Staging von Fernmetastasen konzentriert sich auf die Prädilektionsorgane Skelett, Gehirn, Nebennieren und Leber. Eine Skelettszintigraphie wird man nur bei Patienten mit Skelettschmerzen sowie erhöhten Werten für das Serum-Kalzium und die alkalische Phosphatase (AP) durchführen. Die Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist gegenwärtig noch nicht abzuschätzen. Im Rahmen von Studien scheint eine Überprüfung dieser Methode nach Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie [14] bei der Dignitätsbeurteilung eines peripheren Lungenrundherdes bei Risikopatienten, beim mediastinalen Lymphknotenstaging und nach einem Lokalrezidiv indiziert zu sein. Zum Ausschluss von Hirnmetastasen wird man bei zerebraler Symptomatik ein Schädel-CT mit Kontrastmittel oder gegebenenfalls eine Kernspintomographie des Schädels durchführen.

Wenn im Ultraschall oder in der Computertomographie isolierte Herde in der Leber oder Vergrößerungen der Nebennieren erkennbar sind, müssen diese bioptisch untersucht werden, um eine Fernmetastasierung entweder zu bestätigen oder auszuschließen.

Die so genannte prätherapeutische Funktionsdiagnostik liefert einen Anhalt dafür, welches Ausmaß eine Lungenresektion oder Lungenbestrahlung für die Erhaltung einer hinreichenden Lebensqualität nicht überschreiten darf. Die prognostisch bedeutsamste Größe ist das Einsekundenvolumen bei forcierter Expiration (FEV1) [15]. Mit einem individuell variablen Untersuchungsprogramm, welches gegebenenfalls die Ganzkörperplethysmographie, die arterielle Blutgasanalyse, die Bestimmung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxyd (DLC0), die Ergometrie und Spiroergometrie, die Lungenperfusionsszintigraphie und die Elektrokardiographie sowie Echokardiographie einschließt, werden Kriterien für die funktionelle Operabilität aufgestellt.

1.2.2.2 Diagnostik des kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Die Diagnostik beim kleinzelligen Bronchialkarzinom schließt in Ergänzung zur kompletten Krankengeschichte und körperlichen Untersuchung des Patienten die Thoraxröntgenübersicht in zwei Ebenen, ein komplettes Blutbild und chemisches Profil inklusive Leber- und

Nierenfunktionstests, LDH und Elektrolyte sowie eine Computertomographie des Thorax und oberen Abdomens ein. Zusätzliche Untersuchungen bei Patienten mit Symptomen oder metastasenverdächtigen Befunden sind die Skelettszintigraphie, eine Computertomographie des Gehirns und die Knochenmarkbiopsie, um das Stadium zu bestätigen oder auszuschließen. Wenn eine dieser Untersuchungen ein positives Ergebnis liefert, ist das Stadium Extensive Disease bestätigt. Ansonsten ist zunächst von dem Stadium Limited Disease auszugehen. Nach den Minimalforderungen der ESMO [16] wären dann weitere Untersuchungen nicht erforderlich.

1.2.3 Staging des Bronchialkarzinoms:

(in Anlehnung an die Leitlinien der AWMF [12])

1.2.3.1 Staging des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom:

Die Stadienfestlegung beim Bronchialkarzinom besteht aus zwei Teilen. Es wird zwischen anatomischem und physiologischem Staging unterschieden. So ist beim nicht-kleinzelligen Karzinom die Lokalisation des Primärtumors (anatomisches Staging) entscheidend für die Feststellung, ob der Tumor mit einem üblichen Operationsverfahren wie Lobektomie bzw. Pneumonektomie resiziert werden kann (siehe auch Therapieoptionen). Des Weiteren ist die Vitalität bzw. Morbidität des Patienten zur Abwägung der Operabilität (physiologisches Staging) von Bedeutung.

Beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom wird die internationale TNM-Klassifikation verwendet [17]. Die Kombination verschiedener T-(Tumorgröße), N-(regionale Lymphknotenbeteiligung) und M-(Fernmetastasen)Faktoren generieren unterschiedliche Staginggruppen. Hierbei sind die Stadien I, II, IIIa, IIIb und IV zu unterscheiden.

Tab. 1.1 Kurzfassung TNM-Klassifikation für das Bronchialkarzinom [17]

Stadiengruppierung	
TX	Positive Zytologie
T1	≤ 3 cm
T2	> 3 cm, Hauptbronchus ≥ 2 cm von der Carina, Invasion von viszeraler Pleura, partielle Atelektase
T3	Brustwand, Zwerchfell, Perikard, mediastinale Pleura, Hauptbronchus < 2 cm von der Carina, totale Atelektase
T4	Mediastinum, Herz, große Gefäße, Carina, Trachea, Oesophagus, Wirbelkörper, getrennte Tumorherde im selben Lappen, maligner Erguss
N1	Ipsilaterale peribronchiale/hiläre Lymphknoten
N2	Ipsilaterale mediastinale/subcarinale Lymphknoten
N3	Kontralaterale mediastinale, hiläre, ipsi- oder kontralaterale Skalenus- oder supraklavikuläre Lymphknoten
M1	Fernmetastasen, einschließlich getrennter Tumorherde in einem anderen Lappen

Tab. 1.2 Stadiengruppierung für das Bronchialkarzinom nach UICC [17]

Okkultes Karzinom	TX	N0	M0
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	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

1.2.3.2 Staging des kleinzelligen Bronchialkarzinoms:

Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom kommt neben der Stadieneinteilung wie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom ein vereinfachtes, klinisch orientiertes Zwei-Stadien-System zur Anwendung. Die Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALG) [18] schlägt die Unterscheidung der „limited (stage) disease“ als Krankheitszustand mit Begrenzung auf einen Hemithorax samt Lymphknotenbefall von der „extensive (stage) disease“ mit einem ausgedehnteren Tumorbefall vor. Dabei ist von besonderer Bedeutung, ob der Tumor innerhalb eines tolerierbaren Bestrahlungsfeldes erfasst werden kann. Ein kontralateraler supraclaviculärer Lymphknotenbefall oder eine Obstruktion der V. cava superior können somit laut Definition noch zum begrenzten Stadium gehören.

Tab 1.3 Stadieneinteilung für das Bronchialkarzinom nach der VALG [18]

limited disease (LD):

- Der Tumor ist auf einen Hemithorax begrenzt, obwohl eine lokale Ausdehnung möglich ist.
- Keine extrathorakalen Metastasen mit Ausnahme möglicher ipsilateraler und supraclaviculärer Lymphknoten, wenn sie in das gleiche Strahlenfeld wie der Primärtumor eingeschlossen werden können.

extensive disease (ED):

- Jede Ausbreitung über limited disease hinaus

Modifikationen dieser Zweistadieneinteilung wurden von der IASLC [19] und einer deutschen Studiengruppe [20] vorgenommen. Trotz der gegenwärtig weiten Verwendung dieser Einteilungen werden sie in Zukunft zugunsten der TNM-Klassifikation verlassen werden. Die letzte Fassung der TNM-Klassifikation [17] wurde daher auch im Hinblick auf ihre Anwendbarkeit beim kleinzelligen Karzinom konzipiert.

1.2.4 Therapie des Bronchialkarzinoms

(in Anlehnung an die Leitlinien der AWMF [12])

1.2.4.1 Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Die Therapie der Wahl bei einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom der frühen Stadien besteht in der potenziell kurativen Operation [21]. Dies bezieht sich auf die Stadien I und II und in Verbindung mit einer postoperativen Strahlentherapie auch auf das Stadium IIIA (siehe Tab. 1.3). Eine primäre Operation ist jedoch nur bei 25 bis 30 Prozent aller Patienten möglich. Im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen sowie im Stadium IIIB dominiert die Radiotherapie. In den letzten Jahren tritt bei diesen Patienten der multimodale Therapieansatz mehr und mehr in den Vordergrund. Bei gering ausgeprägtem und vermutlich technisch vollständig resektablem N2-Stadium konkurrieren die primäre Operation mit zusätzlicher Nachbestrahlung und ein neoadjuvanter Therapieansatz mit anschließender Operation. Das neoadjuvante Konzept mit initialer Chemotherapie oder Chemoradiotherapie sowie anschließender Operation hat sich in der fortgeschrittenen N2-Situation ("bulk N2") bzw. im Stadium IIIB (bei Fehlen eines malignen Pleuraergusses) weitgehend durchgesetzt. Im disseminierten Stadium IV wird hauptsächlich die Chemotherapie als palliative Behandlung angewendet, die zum Teil mit der Radiotherapie kombiniert wird.

1.2.4.2 Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom erfordern das heterogene Tumorstadium mit der schnellen Selektion therapieresistenter Zelllinien und die sich daraus ergebende ausgeprägte Neigung zu Rezidiven frühzeitige und intensive interdisziplinäre Therapiemaßnahmen [13,22].

Wegen seiner schnellen Zellproliferation und der Tendenz zur frühzeitigen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung sowie der hohen Sensibilität gegenüber der Chemotherapie stellt diese die führende Behandlungsmodalität dar. Bei noch lokoregionärer Ausdehnung werden lokale Therapieverfahren wie die Radiotherapie (Stadien I-III) und die chirurgische Behandlung (Stadien I + II) ergänzend mit potenziell kurativem Ziel eingesetzt [23,24].

1.2.5 Prognose des Bronchialkarzinoms

Aufgrund vieler Fortschritte hinsichtlich Diagnostik und Therapie in den letzten Jahrzehnten konnten die relativen Überlebensraten bei Krebserkrankungen im Schnitt deutlich gesteigert werden [25,26]. So stieg die 10-Jahres-Überlebensrate der Männer von 26,6 Prozent in den

Sechzigern auf 44,6 Prozent in den Neunzigern. Unter Frauen verbesserte sich diese im gleichen Zeitraum von 41,8 Prozent auf 57,6 Prozent. Umgerechnet bedeutet dies eine gesteigerte allgemeine Überlebensrate von 7 Jahren [25]. Eine 2005 veröffentlichte Studie im Deutschen Ärzteblatt bestätigt diesen Trend [26]. Bei Anwendung auf Daten des saarländischen Krebsregisters wurde eine Steigerung der relativen 5-Jahres-Überlebensrate um 8 auf 55,1 Prozent zwischen den Zeiträumen 1988-1992 und 1998-2002 ermittelt [27].

Lungenkrebs gehört neben dem Leber-, Oesophagus-, Pleura- und Pankreaskarzinom zu den Krebsformen mit der schlechtesten Prognose [3,25,28]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt in Anlehnung an die Daten der SEER (1995-2001) circa 15 Prozent sowie laut einer Erhebung der „EUROCARE GROUP“ (1990-1994) weniger als 10 Prozent [28,29].

Selbst durch eine differenziertere Diagnostik, Fortschritte in der Früherkennung und versiertere Behandlungsmaßnahmen wurde lediglich beim kleinzelligen Bronchialkarzinom in den siebziger Jahren mit Einführung der kombinierten Chemotherapie ein deutlicher Anstieg des Überlebens erreicht [26,30,31]. Seit den Neunzigern konnten allerdings auch hier keine Fortschritte mehr erzielt werden [26].

Frauen besitzen laut einer amerikanischen Studie mit 17,5 Prozent eine leicht bessere Prognose als Männer mit 13,6 Prozent [29]. Anhand der europäischen Daten ließen sich jedoch keine geschlechtsspezifischen Unterschiede feststellen [28].

Innerhalb Europas schwanken die Überlebensraten zum Teil deutlich. So lagen die Werte in Bezug auf die 1-Jahresüberlebensrate zwischen 21 und 43 Prozent sowie hinsichtlich der 5-Jahresüberlebensrate zwischen 5 und 17 Prozent [28,32-35]. Während in Mittel-, West- und Südeuropa (Österreich, Spanien, Frankreich, Niederlande, Deutschland, Italien, Schweiz) die Prognose leicht über dem Mittel lag, konnten in Osteuropa (Polen, Tschechien), Großbritannien (England, Schottland, Wales) und den skandinavischen Ländern (Schweden, Finnland) unterdurchschnittliche Survivalraten erhoben werden [28].

Die Behandlungsmöglichkeiten von Lungenkrebs orientieren sich sehr stark an der Tumorausbreitung (siehe auch Staging und Therapie des Bronchialkarzinoms). Folglich stellt das Stadium eines Bronchialkarzinoms den bedeutendsten unabhängigen Prognosefaktor dar. Dabei sinken die Überlebensraten mit fortschreitendem Tumorstadium stetig [28,36,29,33,37,38,39]. Bei einem lokal begrenzten Bronchialkarzinom liegt die 1-Jahresüberlebensrate bei 40-65 Prozent, bei metastasiertem Lungenkrebs jedoch nur noch bei 15-30 Prozent [33,38,39]. Da Lungenkrebs beim überwiegenden Teil der Patienten erst sehr spät, das heißt in einem fortgeschrittenen Stadium und oft auch schon mit Fernmetastasen (UICC IV-Stadium), diagnostiziert wird (siehe auch Staging), ist die Prognose generell sehr schlecht. So werden zum Beispiel in Anlehnung an den Jahresbericht

des Tumorzentrums München über 60 Prozent der kleinzelligen und knapp vierzig Prozent der nicht-kleinzelligen Karzinome erst im UICC IV-Stadium diagnostiziert. Im UICC-Stadium III und IV gibt es keinen prognostischen Unterschied zwischen kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Karzinom. Dementsprechend sind die histologiespezifischen Unterschiede in den UICC-Stadien I und II sehr groß. Nicht kleinzellige Karzinome besitzen im UICC-Stadium I eine verhältnismäßig günstige Prognose gegenüber den kleinzelligen Karzinomen [36].

Die Überlebensraten beim Bronchialkarzinom verschlechtern sich mit zunehmendem Alter der Patienten stetig. Die 1-Jahres-überlebensrate liegt für vor dem fünfundvierzigsten Lebensjahr erkrankte Patienten bei etwa 40 Prozent, für Patienten über 75 Jahren nur noch bei 20 Prozent [30,31]. Hauptsächlich sind hier ein im Durchschnitt fortgeschritteneres Tumorstadium sowie die Komorbidität der Patienten [28,29,33,34,38-40].

1.3 Ursachen und Risikofaktoren für die Ausbildung eines Bronchialkarzinoms

1.3.1 Das Rauchen

Das Rauchen von Zigaretten ist Hauptrisikofaktor und Ursache von 85-90 Prozent aller Lungenkrebsfälle [41]. Allerdings lassen sich in der weiblichen Bevölkerung nur circa 60 Prozent der Bronchialkarzinome auf das Rauchen zurückführen [42].

Im Tabakrauch befinden sich circa 7000 unterschiedliche chemische Substanzen, von denen sich im Experiment mehrere als hochwirksame Karzinogene erwiesen haben. Zu ihnen gehören unter anderem polyzyklische Kohlenwasserstoffe vom Typ des Benzo-(A)-Pyrens, karzinogene Metallverbindungen (zum Beispiel Nickelcarbonyl, Cadmiumhydroxid), N-Nitrosverbindungen, aromatische Amine und viele mehr. Diese Verbindungen befinden sich überwiegend in der Partikelphase des auch durch Zigaretten in die Lungen gelangenden Rauchkondensats [43].

Allgemeine Rauchgewohnheiten verschiedener Bevölkerungen spiegeln, um 15 bis 25 Jahre zeitversetzt, Trends in Bezug auf die Inzidenzraten des Bronchialkarzinoms wider und sind hauptsächlich für große regionale Unterschiede verantwortlich [44,45]. Selbst histomorphologische Trends, die sich besonders in den letzten Jahrzehnten immer mehr wandelten, werden auf das Rauchverhalten zurückgeführt [46,47] (siehe unten).

Es besteht eine klare Dosis-/Wirkungs-Beziehung zwischen Lungenkrebs und Zigarettenanzahl pro Tag (berechnet in pack-years), Grad der Inhalation und Alter des Raucherbeginns [48,49,50,51].

Publikationen mit der These, dass bei Frauen aufgrund genetischer Faktoren bei gleicher Exposition von Zigarettenrauch eine höhere Anfälligkeit für die Ausbildung eines Bronchialkarzinoms besteht als bei Männern, sind umstritten [52,53,54].

1.3.1.1 Korrelation zwischen Raucherprävalenz und histologiespezifischer Lungenkrebsinzidenz

Bis zu den fünfziger Jahren war reines Tabakrauchen eine Männerdomäne. Erst seit Einführung von Light- und Filterzigaretten in den fünfziger bzw. sechziger Jahren begannen immer mehr Frauen mit dem Rauchen. Genau dieser Wechsel von reinem Tabak zu Filterzigaretten und zudem die damit verbundene steigende Raucherprävalenz der weiblichen Bevölkerung spiegelt die bereits oben beschriebene heutige Trendwende hinsichtlich der Histomorphologie bei Bronchialkarzinomen insbesondere in den USA wider [47,55].

Begründet wird diese Tatsache dadurch, dass der Genuss von Filterzigaretten ein sehr viel höheres Risiko zur Ausbildung eines Adeno- als Plattenepithelkarzinoms aufweisen soll. Der geringere Anteil von groben Ruß- bzw. Giftpartikeln im Qualm einer Filterzigarette ermöglicht eine tiefere und längere Inhalation des Rauches, der somit insbesondere in die Peripherie der Lungen eindringen kann, in der sich wiederum gehäuft Adenokarzinome ausbilden [56]. Im Gegensatz dazu entstehen Plattenepithelkarzinomen vornehmlich zentral bzw. in Hilusnähe [57-59]. Zudem weisen Filterzigaretten einen sehr hohen Anteil von Nitrosaminen auf, die in Laborversuchen, bei Versuchstieren zentral injiziert, Adenokarzinome verursachen [60,61].

Für Raucher ist das relative Risiko, an einem Plattenepithel- beziehungsweise kleinzelligem Karzinom zu erkranken, zwei- bis viermal höher als ein Adenokarzinom auszubilden [58,59,62-64]. Dies liegt vor allem daran, dass unter Nichtrauchern das Adenokarzinom die häufigste Lungenkrebsart darstellt [59,65]. Eine Studie der „SEER“ hat aber auch belegt, dass die Zahl der Adenokarzinome nur unter Rauchern drastisch angestiegen ist [47].

1.3.1.2 Rauchgewohnheiten in Europa, Nordamerika und Deutschland

Im Jahre 2002 rauchten 39,4 Prozent der europäischen Bevölkerung. Während 41,6 Prozent der Einwohner noch nie geraucht hatten, so machten 18,5 Prozent die Gruppe der ehemaligen Raucher aus. Die Rate der Raucher schwankte länderspezifisch zwischen 45,2 Prozent in Großbritannien und 29,3 Prozent in Portugal. Während in Großbritannien, Frankreich, Dänemark und Griechenland die höchsten Raucherprävalenzen zu finden war, so wurden die niedrigsten Werte in Portugal, Irland, Luxemburg und Schweden registriert. Dabei wird in den Ländern mit einer unterdurchschnittlichen Raucherprävalenz in Bezug auf den täglichen Zigarettenkonsum pro

Raucher stärker geraucht als in Ländern mit einer hohen Raucherprävalenz. Durchschnittlich konsumiert ein Raucher in Europa 16,4 Zigaretten pro Tag. 87,9 Prozent aller Raucher rauchen regelmäßig, lediglich 12,1 Prozent konsumieren gelegentlich. Männer rauchen mit durchschnittlich 36,2 Prozent häufiger als Frauen mit 31,4 Prozent. Unter sozio-ökonomischen Gesichtspunkten korreliert die Raucherprävalenz mit dem Bildungsgrad. So sinkt die Raucherzahl mit der Ausbildungslänge. Zudem ist die höchste Rate mit 51,8 Prozent bei den Arbeitslosen zu finden. Raucher mit dem höchsten Zigarettenkonsum pro Tag sind insbesondere Selbstständige. 38,6 Prozent aller Raucher konsumieren Light-Zigaretten. Der Absatz von leichten Raucherwaren hat sich in den letzten Jahren global kaum verändert. Allerdings gibt es große länderspezifische Unterschiede (Großbritannien und Österreich sinkender, Deutschland stark steigender Absatz) [63].

In Europa (und den USA) war lange Zeit eine sinkende Raucherprävalenz zu verzeichnen, die jedoch hinsichtlich des Geschlechts große Unterschiede aufwies. Trends im Rauchverhalten der europäischen Männer zeigten sinkende Zahlen in den letzten fünf Jahrzehnten. Unter der weiblichen EU-Bevölkerung ließ sich im Allgemeinen ein Rückgang der Raucherprävalenz erst seit Ende der siebziger Jahre wahrnehmen, allerdings mit recht großen regionalen Unterschieden. So stiegen zum Beispiel in den Ländern Spanien und Österreich die Raucherzahlen bis in die neunziger Jahre stark an [64].

Für die nahe Zukunft ist ein besonderes Augenmerk auf Osteuropa zu lenken, da dort die allgemeine Raucherprävalenz noch bis 1990 anstieg und deshalb bis über das Jahr 2010 hinaus mit einer steigenden Lungenkrebsmortalität bei Männern und Frauen zu rechnen sein wird [65].

In den letzten Jahren ist in Europa wieder ein genereller Raucheranstieg zu verzeichnen. Die Prävalenz stieg von durchschnittlich 33,9 Prozent im Jahre 1995 auf 39,4 Prozent im Jahr 2002 [63].

In den USA liegt die Raucherprävalenz bei 20,9 Prozent und damit niedriger als in Europa. Darüber hinaus ist ein positiver Trend hin zu geringeren Raucherzahlen (2002: 22,5 Prozent der Bevölkerung) ersichtlich. Zudem nahm die Anzahl starker Raucher (> 25 Zigaretten pro Tag) von 19,1 Prozent im Jahre 1993 auf 12,1 Prozent im Jahre 2004 ab.

81,3 Prozent der rauchenden Bevölkerung konsumiert täglich Zigaretten. In dieser Gruppe der regelmäßig Rauchenden unternahmen circa 40 Prozent im Beobachtungsjahr mindestens einen Abstinenzversuch über mindestens einen Tag. Während die Gruppe der Gelegenheitsraucher hinsichtlich ihrer Größe stagniert, verschiebt sich das Verhältnis innerhalb der täglich rauchenden Gruppe von starken Rauchern hin zu den weniger Zigaretten konsumierenden Personen. Menschen unterhalb der Armutsgrenze rauchen bedeutend häufiger als die wohlhabenden Bevölkerungsgruppen. Männer rauchen mit einem Anteil von 23,4 Prozent häufiger als Frauen mit 18,5 Prozent [66].

In Deutschland gleicht sich die Raucherprävalenz von Männern und Frauen immer mehr an. So sanken die Raucherzahlen in der männlichen Bevölkerung von 40,8 Prozent im Jahre 1985 auf 34,4 Prozent im Jahre 2002. Im Gegensatz dazu stieg die Prävalenz in der weiblichen Bevölkerung im gleichen Zeitraum von 26,1 auf 30,7 Prozent an. In der Kohorte der unter 55jährigen sind mit unter 2 Prozent Differenz heutzutage kaum noch geschlechtsspezifische Unterschiede im Rauchverhalten auszumachen. In der älteren Bevölkerung ist die Anzahl der männlichen Raucher dagegen noch um etwa 7,5 Prozent höher.

Die höchsten Raucherzahlen finden sich bei den Männern ohne abgeschlossene Berufsausbildung (44,8 Prozent), die niedrigsten dagegen in der Gruppe mit allgemeiner sowie mit Fachhochschulreife (32,9 Prozent). In der weiblichen Bevölkerung scheint ein mittleres Bildungsniveau prädisponierend für den Konsum von Rauchwaren zu sein. Während in der männlichen Bevölkerung das Rauchaufkommen mit sinkendem Einkommen steigt, ist bei den Frauen diesbezüglich kein Zusammenhang ersichtlich [67].

Die Prävalenz des Nikotinabusus in Deutschland zeigt außerdem zum Teil deutliche regionale Unterschiede. Sowohl in Ost- als auch in Westdeutschland liegt die Raucherprävalenz der Männer grundsätzlich über der Raucherprävalenz der Frauen.

In der jungen weiblichen Bevölkerung (25-34 Jahre) rauchen jedoch deutlich mehr Frauen im Osten als im Westen des Landes, während bei den älteren Generationen in Westdeutschland eine leicht höhere Raucherprävalenz zu finden ist. Die höchsten Anteile von aktuellen Raucherinnen im mittleren Lebensalter befanden sich dennoch im Ruhrgebiet.

Im Gegensatz dazu liegt der Anteil der Tabakkonsumenten in der männlichen Bevölkerung bis zum 65. Lebensjahr im Osten über denen im Westen, wobei sich der größte Unterschied wiederum in der Kohorte der 25- bis 34-Jährigen befindet. Insgesamt sinkt die Raucherprävalenz mit zunehmendem Alter im Osten sowie im Westen sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern rapide.

Die mittlere Anzahl der konsumierten Zigaretten pro Tag ist bei beiden Geschlechtern im Westen deutlich höher als im Osten. Dabei ist der mittlere tägliche Zigarettenkonsum in Großstädten größer als in ländlichen Gebieten, wobei das Ruhrgebiet sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen die höchste Anzahl gerauchter Zigaretten pro Kopf und Tag aufweist [68].

1.3.1.3 Passivrauch

Der Nebenrauch einer Zigarette beinhaltet mehr als 4000 Inhaltsstoffe, von denen sich mehr als 50 als potentiell kanzerogen erwiesen haben [69]. Aus diesem Grund wurde Passivrauch unter anderem von der „Senatskommission zur Bewertung gesundheitsgefährdender Arbeitsstoffe der

Deutschen Forschungsgemeinschaft“ als erwiesenermaßen humankanzerogener Arbeitsstoff (K1) und von der „International Agency for Research on Cancer“ (IARC) als Gruppe 1-Kanzerogen eingestuft [70].

Die Exposition gegenüber Passivrauch bei Nichtrauchern ist in Deutschland relativ hoch. So wurde 1991 eine Prävalenz von 36 (Erfurt) beziehungsweise 45 Prozent (Hamburg) in der Altersklasse der 20- bis 44-Jährigen ermittelt. Dabei lag die mittlere Expositionsdauer bei 2 bis 4 Stunden pro Tag [71]. Der Arbeitsplatz ist für einen Großteil der Nichtraucher der Ort der längsten und höchsten Passivrauchexposition [71,72]. Im häuslichen Bereich ist das Ausmaß der Passivrauchexposition maßgeblich vom Rauchverhalten der Ehepartner beziehungsweise der Familie abhängig. Die Passivrauchbelastungen in Kneipen, Bars und öffentlichen Verkehrsmitteln spielen aufgrund der kurzen Expositionszeit eine untergeordnete Rolle (ausgenommen Berufstätige in der Gastronomie).

Für Passivraucher im privaten Bereich liegt laut einer Veröffentlichung von „Bofetta“, die 59 Studien einbezog, das relative Risiko für die Ausbildung eines Bronchialkarzinoms durchschnittlich bei 1,25. Dabei sind keine Unterschiede zwischen verschiedenen histomorphologischen Subtypen ersichtlich [72].

Im Hinblick auf die berufliche Exposition von Passivrauch wurde im Mittel eine Risikoerhöhung von 16 bis 19 Prozent bestimmt [70].

Einige der einbezogenen Studien zeigen eine signifikante Erhöhung des relativen Risikos mit steigender Zigarettenanzahl (gemessen in Pack-Years), sodass dort von einer klaren Dosis-Wirkungs-Beziehung ausgegangen wird [72-74]. „Lee“ und Mitarbeiter belegten zudem eine Dosis-Wirkungsbeziehung in Abhängigkeit von der Expositionsdauer [75].

Die Hauptproblematik für epidemiologische Studien zum Thema Passivrauch und Lungenkrebs ist die nur eingeschränkt mögliche Quantifizierung der Exposition. Diese wäre jedoch für die Signifikanz der Dosis-Wirkungs-Beziehungen in vielen Erhebungen essentiell. Zudem wird höchstwahrscheinlich eine Unterschätzung des relativen Risikos dadurch bedingt, dass nahezu jeder Nichtraucher zumindest in geringem Maße Passivrauch exponiert ist [75,76]. In neueren Studien bereits berücksichtigt sind als weitere Störgrößen Beruf und Diät zu nennen [77].

1.3.2 Radon

Radon ist ein natürlich vorkommendes, radioaktives Edelgas, das seit jeher in allen Böden und Gesteinen, in Wässern und der Luft vorhanden ist. Es wird in den natürlichen Zerfallsreihen von Uran und Thorium aus seinem Mutternuklid Radium ständig neu gebildet (Emanation). Als Gas kann es sich leicht von seinem Bildungsort - den Böden und Gesteinen des Untergrundes -

entfernen und wandern (Migration). Über Undichtigkeiten im Boden und den erdberührten Wänden kann Radon ins Haus eindringen und sich dort anreichern [78].

Arbeiter in Bergwerken, vor allem in Uranminen, sind den höchsten Radonkonzentrationen ausgesetzt. Insbesondere in diesen Kohorten konnte eine Korrelation zwischen der Radonexposition und Lungenkrebs festgestellt werden [79,80]. Diese Erfahrungen ließen auf einen Zusammenhang von Krebserkrankungen und einer viel geringeren Radonexposition der Normalbevölkerung schließen. So wurde in einer Metaanalyse von 13 europäischen Studien eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung beschrieben, in der das Lungenkrebsrisiko um 16 (5-31) Prozent pro 100 Becquerel pro Kubikmeter ansteigt. Eine durchschnittliche Radonkonzentration von 59 Becquerel pro Kubikmeter für 29 europäische Staaten wäre damit für circa 9 (1,8-9,4) Prozent der Bronchialkarzinome verantwortlich [81], wodurch Radon als zweiter Hauptrisikofaktor nach dem Rauchen eingestuft werden könnte.

Aus diesem Grund hat die Europäische Kommission bereits 1990 eine „Empfehlung zum Schutz der Bevölkerung vor Radonexposition innerhalb von Gebäuden“ für die Radonkonzentration in Wohnräumen verabschiedet. Diese gibt vor, bei Neubauten einen Planungswert von 200 Becquerel pro Kubikmeter Raumluft und bei Altbauten einen Sanierungswert von 400 Becquerel pro Kubikmeter Raumluft einzuhalten [82].

Die gesundheitliche Gefährdung geht nicht vom Radongas selbst aus, sondern von seinen kurzlebigen radioaktiven Zerfallsprodukten (Polonium, Wismut, Blei), die sich zum großen Teil an Staubpartikel anlagern. Ihre Inhalation führt zu einer selektiven Bestrahlung des Bronchialepithels durch dicht ionisierende Alpha-Strahlung mit hoher biologischer Wirksamkeit. Dadurch kann es zu einer Schädigung der Zellen kommen und eine Krebserkrankung begünstigt werden [83].

Der bundesweite Durchschnittswert der Radonkonzentration in Wohnräumen liegt bei etwa 50 Becquerel pro Kubikmeter und damit leicht unter dem europäischen Mittel (siehe oben). Allerdings sind zum Teil große Konzentrationsschwankungen bereits in kleinen Gebieten nicht selten. Für den Regierungsbezirk Münster ist in die Radonkarte Deutschlands zumeist eine Radonkonzentration unter 20 Becquerel pro Kubikmeter eingezeichnet [83,84].

In Bezug auf die Histologie ist das Risiko für die Ausbildung eines kleinzelligen Karzinoms höher als für die anderen morphologischen Subtypen.

Die Exposition von Radon stellt für gegenwärtige und ehemalige Raucher einen sehr viel größeren Risikofaktor für die Ausbildung von Lungenkrebs dar als für Nichtraucher. So erkrankten durch eine Radonexposition lebenslange Nichtraucher bis zu 25 Mal seltener an einem Bronchialkarzinom als Raucher [85].

1.3.3 Östrogene

Aufgrund der Tatsache, dass in der weiblichen Bevölkerung nur 60 Prozent aller Bronchialkarzinome auf das Rauchen zurückgeführt werden können [42], liegt das Vorliegen eines nur für Frauen zutreffenden Risikofaktors nahe. Da Östrogene bereits bei anderen Krebserkrankungen, die fast ausschließlich bei Frauen vorkommen, eine Rolle spielen, wurde in den letzten Jahren auch nach einer Interaktion der weiblichen Geschlechtshormone in der Pathogenese von Lungenkrebs geforscht. So konnten sowohl in gesunden als auch in mit Krebs befallenen Lungen aktive Östrogenrezeptoren nachgewiesen werden [86,87]. Aus diesem Grund und aufgrund mehrerer klinischer Studien wird Östrogen als Risikofaktor bei Frauen insbesondere für die Ausbildung eines Adenokarzinoms zum Teil sehr kontrovers diskutiert [88,89,90].

1.3.4 Andere, das Lungenkrebsrisiko beeinflussende Faktoren

Während das Rauchen und die Exposition von Radon die beiden Hauptursachen für die Ausbildung eines Bronchialkarzinoms darstellen, gibt es darüber hinaus weitere Risiko- beziehungsweise protektive Faktoren, die allerdings von nur ausgesprochen geringerer Relevanz sind. So kann die Luftverschmutzung insbesondere in Ballungszentren als ein weiterer Risikofaktor für Lungenkrebs genannt werden [91-93].

Als protektive Faktoren werden Antioxidantien, insbesondere die Gruppe der Carotine, in der Fachliteratur erwähnt, die dem Körper durch den Verzehr von Obst und Gemüse zugeführt werden [94-96].

1.4 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms

1.4.1 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms für Deutschland

(in Anlehnung an das RKI 2004 [42])

Lungenkrebs ist in Deutschland, den geschätzten Neuerkrankungszahlen des Diagnosejahres 2000 zufolge, sowohl bei Männern als auch bei Frauen die dritthäufigste (Tumor-) Erkrankung. Jedes Jahr sind circa 42.200 Neuerkrankungsfälle allein in der Bundesrepublik zu vermelden. Dies entspricht 10,7 Prozent aller jährlich diagnostizierten Krebserkrankungen. Dabei entfallen etwa 318.000 Fälle auf die männliche Bevölkerung; dies entspricht 16 Prozent aller Krebsneuerkrankungen unter Männern. Bei den Frauen macht der Lungenkrebs mit jährlich ungefähr 10.400 neuen Erkrankungsfällen 5,4 Prozent aller bösartigen Neuerkrankungen aus. Die geschätzten Inzidenzraten betragen zwischen 1998 und 2000 für die männliche Bevölkerung 79,3

(roh) beziehungsweise 69,8 (altersstandardisiert nach ESR). Unter den in Deutschland lebenden Frauen erkrankten dagegen lediglich 24 (roh) beziehungsweise 16,9 (altersstandardisiert) pro 100.000 an einem Bronchialkarzinom. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei circa 67 Jahren, Frauen erkranken im Durchschnitt mit 68 Jahren. In Deutschland sind zum Teil große regionale Unterschiede offensichtlich. So lagen die altersstandardisierten Inzidenzen bei den Männern zwischen 27,8 und 93,1 sowie bei den Frauen zwischen 9,9 und 26,9 pro 100.000.

In Deutschland verstarben im Jahr 2000 allein 29.144 Männer und 9.846 Frauen an einem Bronchialkarzinom. Der Anteil des Lungenkrebses an allen Krebstodesfällen ist demnach mit 26,8 Prozent unter der männlichen und 9,8 Prozent unter der weiblichen Bevölkerung beachtlich hoch. Insgesamt sterben demnach mit insgesamt 18,6 Prozent die meisten an Krebs verstorbenen Patienten am Bronchialkarzinom. Die Mortalitätsrate für Deutschland betrug im Jahr 2000 72,6 (Männer) sowie 23,4 (Frauen) pro 100.000 Einwohner [42].

1.4.2 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms für Europa

Im Jahre 2004 erkrankten in Europa 381.500 Menschen am Bronchialkarzinom. Mit 13 Prozent war es damit die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung. Geschlechterspezifisch besitzt Lungenkrebs unter Männern einen Anteil von 19,4 Prozent (EU: 18 Prozent) sowie 6 Prozent (EU: 7 Prozent) unter Frauen. Damit stellt das Bronchialkarzinom derzeit die erst- (Gesamteuropa) bzw. zweithäufigste (Europäische Union) Tumorart in der männlichen und die vierthäufigste Tumorart in der weiblichen europäischen Bevölkerung dar [97].

Hinsichtlich der Inzidenzraten sind große regionale Unterschiede festzuhalten. So fand sich laut WHO in der männlichen Bevölkerung mit 69,7 pro 100.000 die höchste Inzidenzrate in Osteuropa, welche zudem die höchste Rate weltweit ist. Südeuropa (58,8) liegt hinsichtlich der Lungenkrebssterblichkeit auf einem Level mit Nordamerika (58,2) und wird dicht gefolgt von Westeuropa (53,2). Nordeuropa weist mit 44,0 pro 100.000 mit Abstand die geringste Lungenkrebsmortalität in der männlichen Bevölkerung auf [98].

Im Jahr 2000 fanden sich in der männlichen Bevölkerung die höchsten Inzidenzraten in Ungarn und dem ehemaligen Jugoslawien (Kroatien, Bosnien, Herzegowina, Jugoslawien) mit 95-82,5 Neuerkrankungen pro 100.000 und die niedrigsten Raten in Schweden, Island, Portugal und Norwegen mit 21,4 – 21,8 pro 100.000 Einwohnern [99].

In der weiblichen Bevölkerung ist Nordeuropa mit Abstand die Region mit der höchsten Lungenkrebsinzidenz (19 pro 100.000). In Westeuropa (10,3) erkrankt circa jede Zehntausendste

an einem Bronchialkarzinom. Süd- und Osteuropa besitzen mit einer Inzidenz von 8,0 beziehungsweise 8,8 relativ geringe Neuerkrankungsraten [98].

Unter länderspezifischen Gesichtspunkten finden sich die höchsten Inzidenzraten in Dänemark, Island, Ungarn und Großbritannien. Dort erkranken zwischen 21,8 und 27,7 Frauen pro 100.000. Die niedrigsten Raten sind mit 4 – 5,5 pro 100.000 in Spanien, Malta und Portugal zu finden [99]. Im europäischen Vergleich befindet sich die Lungenkrebsinzidenz für Deutschland sowohl für Männer als auch für Frauen im mittleren Bereich (für nähere Informationen siehe oben) [42].

Lungenkrebs ist eine sehr tödliche Krankheit (siehe auch Prognose). 2004 starben allein in Europa mit 268.300 (EU: 178.400) 20 Prozent und damit die meisten Krebspatienten an den Folgen eines Bronchialkarzinoms. Mehr als drei Viertel davon waren Männer. Damit ist Lungenkrebs unter allen Krebstodesfällen mit einem Anteil von 27,3 (EU) bzw. 27,9 Prozent bei den Männern der häufigste und mit 9,8 (EU) bzw. 11,0 Prozent bei den Frauen der dritthäufigste Krebstod in Europa [97].

In Europa sind jedoch große regionale sowie geschlechtsspezifische Unterschiede offensichtlich. Mit 45,1 pro 100.000 sind die niedrigsten Mortalitätsraten für die männliche Bevölkerung in Nordeuropa zu finden [98]. Schweden, Finnland und Norwegen weisen die geringste Sterblichkeit am Bronchialkarzinom in ganz Europa auf [100]. In Westeuropa liegt die Mortalitätsrate bei 48,9 pro 100.000 [98]. Belgien besaß dabei in der Gruppe der unter 75jährigen mit einem Wert von 54,5 pro 100.000 die höchste, Irland mit 31,4 pro 100.000 die niedrigste Sterblichkeit. Mit 50,4 Lungenkrebstodesfällen pro 100.000 Männer lag die Mortalitätsrate für Südeuropa auf dem Level der USA (52,9 pro 100.000). Große Unterschiede zwischen den südeuropäischen Ländern waren dabei nicht vorhanden [100]. Osteuropa besitzt mit einer Lungenkrebssterblichkeit von 63,1 pro 100.000 nicht nur in Europa, sondern weltweit die höchste Lungenkrebsmortalität [98]. Besonders hervorzuheben ist Ungarn, welches schon in der Altersklasse der unter-75-Jährigen eine Mortalitätsrate von 76,7 pro 100.000 aufweist [100].

Unter der weiblichen Bevölkerung in Europa ist die Lungenkrebssterblichkeit mit 18,1 pro 100.000 in Nordeuropa am höchsten. In Dänemark ist mit 25,2 Todesfällen pro 100.000 bei den Frauen und 34,8 pro 100.000 bei den Männern der geringste geschlechtsspezifische Unterschied bei den unter 74jährigen zu finden. Westeuropa besitzt eine Mortalitätsrate von 9,2 pro 100.000, wobei Großbritannien mit einem Wert von 17,0 pro 100.000 eine fast doppelt so hohe Sterblichkeit wie zum Beispiel Deutschland (8,2 pro 100.000) aufweist. Der Osten und der Süden von Europa besitzen mit 7,8 beziehungsweise 6,9 pro 100.000 die geringsten Sterblichkeitsraten. In Spanien spielt Lungenkrebs mit einem Wert von 3,1 pro 100.000 eine untergeordnete Rolle in der Statistik der Krebstodesfälle [100].

1.4.3 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms weltweit

(in Anlehnung an die Daten der WHO [98])

Die USA besitzt für die männliche Bevölkerung mit 58,2 pro 100.000 nahezu die gleiche Lungenkrebsinzidenz wie Südeuropa. Die Mortalitätsrate (52,9 pro 100.000) liegt dagegen im Vergleich leicht höher. Auffällig ist die sehr hohe Inzidenz unter den nordamerikanischen Frauen (33,6 pro 100.000). Sie ist circa doppelt so hoch wie die Neuerkrankungsrate in Deutschland (siehe oben) und besitzt den höchsten Wert weltweit. Aufgrund der sehr hohen Letalität von Lungenkrebs ist die Mortalitätsrate mit 27,0 pro 100.000 ebenso unvergleichlich hoch.

In Südamerika liegt die Neuerkrankungsrate der männlichen Bevölkerung bei 25,3 pro 100.000 und ist damit weniger als halb so hoch wie in Europa beziehungsweise Nordamerika. Mit einem Wert von 8,3 pro 100.000 sind die Neuerkrankungszahlen bei den Frauen ungefähr so hoch wie in Südeuropa. Die Mortalitätsrate beträgt für die Männer 22,6 pro 100.000 und für die Frauen 7,4 pro 100.000.

In Australien sowie Neuseeland sind sowohl für die männliche als auch für die weibliche Bevölkerung Neuerkrankungsraten wie in Nordeuropa zu finden (Männer 42,1 sowie Frauen 18,2 pro 100.000). Allerdings sind die Mortalitätsraten mit 36,7 sowie 14,8 pro 100.000 im Vergleich auffällig gering.

In Afrika finden sich mit Werten je nach Region zwischen 2,2 und 23,8 pro 100.000 für die männliche sowie zwischen 0,35 und 7,3 pro 100.000 für die weibliche Bevölkerung die geringsten Neuerkrankungsraten weltweit. Dementsprechend ist die Sterblichkeit an Lungenkrebs (Männer 2 bis 22, Frauen 0,3 bis 6,8) ebenso recht gering.

Asien weist hinsichtlich seiner Lungenkrebsinzidenz und -mortalität recht große regionale Unterschiede auf. Im südlich zentralen Teil des Kontinents finden sich die niedrigsten Werte für die männliche Bevölkerung mit einer Inzidenz von 11,6 sowie einer Mortalität von 10,9 pro 100.000. Bei Raten von 2,3 sowie 2,2 pro 100.000 für die Frauen sind die geschlechtsspezifischen Unterschiede überaus groß. Im Osten Asiens sind für Männer und Frauen die höchsten Werte vorhanden. Die Neuerkrankungsrate beträgt dort für die männliche Bevölkerung 39,4 sowie für die weibliche Bevölkerung 15,0 pro 100.000. Die Mortalität liegt bei 33,7 sowie 12,7 pro 100.000 [98].

1.4.4 Allgemeine Trends in der Epidemiologie für das Bronchialkarzinom

In Deutschland und Europa erkranken Männer etwa dreimal so häufig an einem Bronchialkarzinom wie Frauen (Berechnung aus den Daten von Boyle und Farley sowie des RKI [42,97]). Gegenwärtige Trends zeigen jedoch ein stetiges Sinken dieses Faktors: so wird in Europa

allgemein in der männlichen Population ein Sinken und in der weiblichen Bevölkerung ein Ansteigen der Inzidenz sowie der Mortalitätsrate verzeichnet [99,100]. Die Entwicklung in den letzten Jahren war regional jedoch zum Teil sehr unterschiedlich. So stiegen die Lungenkrebsinzidenzen für die männliche Bevölkerung in Nord- und Westeuropa (genauer: Dänemark, Finnland, Deutschland, der Schweiz und Großbritannien) bis zu den frühen 80er Jahren stetig an, wonach ein Sinken der Raten festzustellen war, welches bis heute anhält. In Süd- und Osteuropa stiegen die Sterberaten dagegen bis zu den späten Achtzigern oder sogar bis zu den späten Neunzigern. Zwischen 1978 und 1982 wurden mit mehr als 100 Neuerkrankungsfällen pro 100.000 sehr hohe Inzidenzen in Großbritannien, Finnland, Deutschland, Italien, den Niederlanden, Polen und der Schweiz registriert. Im Gegensatz dazu fanden sich zwischen 1993 und 1997 Estland, Polen, Schottland sowie immer noch die Niederlande und Italien an der Spitze der Neuerkrankungsraten. Mit Ausnahme von Spanien (lediglich sehr niedrige Werte zwischen 1978 und 1982) wurden in beiden Zeiträumen für Island, Norwegen und Schweden mit weniger als 60 pro 100.000 recht niedrige Lungenkrebsinzidenzen erfasst [101]. In der weiblichen europäischen Population wurde im Vergleich mit den Männern ein viel später eintretender Anstieg der Lungenkrebsinzidenzen registriert, der bis heute in vielen Ländern andauert. So wurden in Dänemark, Island und Großbritannien in den Jahren 1993 bis 1997 mit mehr als 30 Neuerkrankungsfällen pro 100.000 die höchsten Raten festgestellt [101].

Auch im Hinblick auf die Lungenkrebsmortalität waren in Europa beträchtliche regionale Disparitäten auffällig. In Nord- und Westeuropa stiegen die Mortalitätsraten in der männlichen Bevölkerung in den Jahren 1955 bis 1962 um circa 4 Prozent pro Jahr stetig an. Danach waren immer niedrigere Zuwächse zu registrieren, bis ab 1979 sinkende Sterbezahlen zu verzeichnen waren [102]. Dieser Trend setzt sich bis dato fort, so dass die Mortalität in Nord- und Westeuropa derzeit immer noch zurückgeht [99,100]. Während dort zwischen 1955 und 1985 die höchsten Sterberaten zu finden waren, so lassen sich dort seit Mitte der neunziger Jahre die niedrigsten Werte registrieren [102]. In Südeuropa waren zunächst die niedrigsten Mortalitätsraten zu finden, die bis 1988 auf einem niedrigen Level monoton anstiegen, danach bis 1995 stagnierten und heutzutage signifikant sinken. In Ost- beziehungsweise Zentraleuropa stieg die Lungenkrebsmortalität besonders in den sechziger Jahren (jährliche Zuwachsraten bis zu 7 Prozent) bis 1987 sehr stark an. Daraus resultierten in den Neunzigern die höchsten jemals gemessenen Sterberaten weltweit [102]. Allerdings gibt es besonders in Zentraleuropa sehr große länderspezifische Disparitäten. So sind Rumänien und Bulgarien hinsichtlich ihrer Entwicklungen vergleichbar mit Südeuropa, während in Polen und Tschechien nach einem Peak auf hohem Niveau in den 90er Jahren nun die Mortalitätsraten sinken. Ungarn nimmt hierbei eine Sonderstellung ein, da dort trotz

der höchsten Lungenkrebsmortalität weltweit immer noch steigende Sterberaten zu beobachten sind [100].

In fast allen europäischen Staaten, insbesondere in den skandinavischen Ländern Schweden und Dänemark (heutzutage mit der höchsten Mortalitätsrate weltweit), sind im Hinblick auf die weibliche Lungenkrebsmortalität während der letzten 25 beziehungsweise 50 Jahre zum Teil hohe Anstiege zu verzeichnen. In Südeuropa (Griechenland, Italien und Portugal) steigen diese von einem niedrigen Level ausgehend nur minimal an [99,100]. So wurde zwischen 1982 und 1997 ein jährlicher Anstieg von 1,9 Prozent ermittelt, der jedoch nichts daran ändert, dass allgemein in Südeuropa bis dato die niedrigste Lungenkrebsmortalität existiert. In Nord- und Westeuropa stieg die Lungenkrebsmortalität bis 1987 (Zeiträume 1955 bis 1967 und 1973 bis 1987) mit circa 3 Prozent pro Jahr relativ deutlich an. Seitdem hat sich der Zuwachs zwar auf 1,7 pro Jahr verringert, allerdings ist generell mit einem Sinken der Sterberaten noch nicht zu rechnen. In Osteuropa betrug die jährliche Anstiegsrate der Mortalität zwischen 1976 und 1996 2,9 Prozent [102].

Während in der weiblichen europäischen Population die Lungenkrebsmortalität in Ungarn heutzutage bereits signifikant steigt, gibt es in Zentraleuropa (Polen, Tschechien) und in Frankreich Anzeichen für starke Anstiege der bis dato relativ niedrigen Sterberaten [100]. Lediglich in Irland und Großbritannien sind die Sterberaten bereits seit 1989 rückläufig [99,100]. Dabei ist jedoch die Mortalität immer noch doppelt so hoch wie in Skandinavien und nahezu viermal so hoch wie in Südeuropa [99]. In den Niederlanden sind die größten Anstiege überhaupt zu verzeichnen. Setzt sich dieser Trend weiterhin fort, so werden dort in geraumer Zeit höhere Sterbezahlen als in Großbritannien vorherrschen [100].

In den letzten 20 Jahren hat sich das Verhältnis der verschiedenen histomorphologischen Untertypen weltweit sehr stark verschoben. Grundsätzlich ist ein großer relativer Anstieg der Adenokarzinome festzuhalten [47,55,101,103].

In der männlichen Bevölkerung in Westeuropa und Nordamerika sanken die Neuerkrankungszahlen für das Plattenepithelkarzinom sowie für das kleinzellige Karzinom bereits in den frühen achtziger Jahren. Im Gegensatz dazu wurden für das Adenokarzinom erst in den Neunzigern sinkende Inzidenzen festgestellt. Dadurch vergrößerte sich der Anteil der Adenokarzinome unter allen Bronchialkarzinomen trotz einer sinkenden Gesamtinzidenzrate [55].

In der weiblichen Bevölkerung steigen die absoluten Fallzahlen aller histologischen Subtypen seit den siebziger Jahren stetig an. Dabei ist das Adenokarzinom in Europa, mit Ausnahme von Estland, Großbritannien und Polen (dort ist das Plattenepithelkarzinom vorherrschend), unter allen Bronchialkarzinomen am häufigsten vertreten [102].

Grundsätzlich erkranken Frauen verhältnismäßig häufiger an Adenokarzinomen (Männer: 15-25 Prozent, Frauen ein Drittel aller Bronchialkarzinome). Daher tragen die kontinuierlich steigenden Lungenkrebsinzidenzraten in der weiblichen Bevölkerung und ein Rückgang des Bronchialkarzinoms in der männlichen Bevölkerung allgemein zu einem relativen Anstieg des Adenokarzinoms bei [102] (siehe auch Kapitel 1.4.2).

Das Adenokarzinom hat in den USA bereits in den achtziger Jahren das Plattenepithelkarzinom von Platz 1 der häufigsten histomorphologischen Erscheinungsformen des Bronchialkarzinoms verdrängt und steigt bis zum heutigen Tag prozentual weiter an [47]. In Europa (und Australien) ist das Plattenepithelkarzinom aktuell immer noch vorherrschend [55].

2) Fragestellung der vorliegenden Untersuchung

Durch unterschiedliche Raucherprävalenzen von Männern und Frauen und der sehr starken Korrelation zwischen Tabakkonsum und der Ausbildung eines Bronchialkarzinoms finden sich in Deutschland, Europa und der Welt geschlechtsspezifische Unterschiede in den Lungenkrebsinzidenz- und Mortalitätsraten. Während diesbezüglich ein allgemeiner Konsens besteht, werden in der heutigen Fachliteratur weitere, weniger signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen unter anderem in Hinblick auf die Histologie, die Lokalisation und das Stadium der Bronchialkarzinome diskutiert.

Das epidemiologische Krebsregister für den Regierungsbezirk Münster erfasste im Zeitraum 1993 bis 2002 15.041 Lungenkrebsfälle. Im Folgenden stellt sich die Frage, ob und, falls ja, welche Unterschiede zwischen den Bronchialkarzinomen von Männern und Frauen im vorliegenden Datensatz zu finden sind.

Dabei wird insbesondere auf folgende Fragestellungen Bezug genommen:

1. Wie lauten die absoluten Fallhäufigkeiten für Lungenkrebs?
2. Wie unterscheiden sich altersspezifische bzw. altersstandardisierte Inzidenz- bzw. Mortalitätsraten?
3. Differiert das mittlere Erkrankungsalter?
4. Finden sich Unterschiede hinsichtlich des kumulativen Überlebens der 35- bis 74jährigen sowie der über 74jährigen?
5. Gibt geschlechtsspezifische Abweichungen hinsichtlich der Histomorphologie, der Lokalisation und der Stadienverteilung?
6. Variiert das Überleben nach 1, 2 und 5 Jahren?
7. Gibt es Hinweise auf Zeittrends (Zeiträume 1993-1997 und 1998-2002) bei den unter 1. bis 6. aufgeführten Fragestellungen?

3) Methodik

3.1 Epidemiologische Krebsregistrierung

3.1.1 Aufgaben und Ziele der Krebsregistrierung

Die Hauptaufgabe epidemiologischer Krebsregister ist die Erhebung, Speicherung und Interpretation von Informationen zu allen Erkrankungsfällen an Krebs in einer definierten Bevölkerung. Die vollzählige, bevölkerungsbezogene Registrierung misst die Häufigkeit des Auftretens von Erkrankungen nach Krebsform, Alter, Geschlecht und anderen Faktoren. Dabei bildet die Neuerkrankungsrate (Inzidenz) eine wichtige Grundlage für die Beurteilung des Krankheitsgeschehens in der Bevölkerung. Ihre Interpretation bezüglich zeitlicher Entwicklungen kann zur frühzeitigen Identifizierung neuer Krebsgefahren beitragen oder Effekte von Prävention und Früherkennungsprojekten widerspiegeln. Zudem können räumliche Häufungen von Krebserkrankungen (Cluster) oder Häufungen bei bestimmten Personengruppen Antrieb zu gezielter Forschung geben. Kenntnisse über die Anzahl von Krebserkrankungen zu einem bestimmten Zeitpunkt (Prävalenz) und berechnete Überlebensraten dienen der Planung einer bedarfsgerechten medizinischen Versorgung.

Krebsregister bilden das Fundament einer tiefgründigen Gesundheitsberichterstattung im Hinblick auf den Problembereich „Krebs“ und sind darüber hinaus in der Lage, epidemiologische Forschung durch die Identifizierung von Krebsfällen und die Bereitstellung von Vergleichskollektiven zu unterstützen. Der Nutzen der Krebsregistrierung ist dabei sehr stark abhängig von ihrer Vollständigkeit und Flächendeckung.

3.1.2 Krebsregistrierung in Deutschland

Lange vor Einbindung einer bundesweiten, bevölkerungsbezogenen Krebsregistrierung in die Bundesgesetzgebung wurde bereits in Hamburg, dem Saarland und in Nordrhein-Westfalen mit der epidemiologischen Krebsregistrierung begonnen. Diese wurde in der jeweiligen Landesgesetzgebung verankert.

Seit Inkrafttreten des Krebsregistergesetzes des Landes NRW im Jahre 1985 wurde das Krebsregister für den Regierungsbezirk Münster kontinuierlich aufgebaut. Dabei wurde dem Recht der Bürger auf informationelle Selbstbestimmung ab ovo entsprochen, was die Vertrauensbildung und die Akzeptanz der Bevölkerung und der Ärzteschaft gegenüber der Institution Krebsregister begünstigte.

Im Jahre 1995 wurde das Bundesgesetz über Krebsregister verabschiedet. Dieses verpflichtete die Länder zur Einrichtung von Krebsregistern bis zum 1.1.1999, wobei Ausnahmen von der Flächendeckung und ein erheblicher Gestaltungsspielraum für die Umsetzung in das jeweilige Landesrecht gestattet waren. Seitdem ist in allen Bundesländern die Grundlage für eine flächendeckende Registrierung von Krebserkrankungen gewährleistet.

Der Datenbestand der ehemaligen DDR wurde in das gemeinsame Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen aufgenommen.

Aufgrund unterschiedlicher Ansätze bei der Umsetzung ist eine weitgehende methodische und inhaltliche Standardisierung notwendig, um Vergleiche anstellen zu können. Diese Aufgabe nimmt die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) wahr, die sich als Kooperative der an der epidemiologischen Krebsregistrierung beteiligten Institutionen konstituiert hat und im Jahre 2004 die Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (ABKD) ablöste.

Jedes Krebsregister ist, trotz aller Gestaltungsspielräume, zur regelmäßigen Übermittlung von einheitlichen und anonymisierten Registerdaten an das Robert-Koch-Institut verpflichtet, um gemeinsame und damit globalere Auswertungen zu ermöglichen.

3.2 Das Epidemiologische Krebsregister für den Regierungsbezirk Münster e.V.

Die vorliegende Doktorarbeit erfolgt in Anlehnung an den fünfjährlich erschienenen Datenbericht „Krebserkrankungen im Regierungsbezirk Münster“ des Epidemiologischen Krebsregisters für den Regierungsbezirk Münster. Zuletzt wurde Band 3 für die Jahre 1998-2002 im November 2004 sowie die Abschlusspräsentation aus Anlass seiner Überleitung in das Epidemiologische Krebsregister NRW für die Jahre 1994 bis 2003 (2006) veröffentlicht.

3.2.1 Historie des Krebsregisters

Im Jahre 1973 führte die „Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskrankheiten e.V.“ (GBK) ein internationales Symposium mit dem Thema „Cancer Registry“ durch. Professor Ekkehard Grundmann rief aufgrund der Ergebnisse dieser Veranstaltung das „Register für onkologische Nachsorge der GBK“ ins Leben. Die Aufgaben dieses klinischen Krebsregisters bestanden hauptsächlich in der Koordinierung und Terminierung der Nachsorge und Therapie onkologischer

Patienten. Die Nachsorgeleitstelle des 1989 gegründeten „Onkologischen Schwerpunktes Münster e.V.“ übernimmt heutzutage diese Aufgabe.

Seit 1985 wurde zudem mit dem Aufbau des „Epidemiologischen Krebsregisters für den Regierungsbezirk Münster“ (EKR Münster) begonnen. Die Finanzierung erfolgt fast ausschließlich aus Mitteln des Landes Nordrhein-Westfalen. Seit 1997 leitete ein berufener Vorstand aus externen Fachleuten diese Institution. Die wissenschaftliche Leitung besaß der Bereich „Klinische Epidemiologie des Instituts für Epidemiologie und Sozialmedizin“ an der „Westfälischen Wilhelms-Universität Münster“ (WWU).

Unter dem Aspekt der Einführung einer landesweiten Krebsregistrierung wurde unter Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Werner Hense eine Expertise zur Machbarkeit, zu möglichen Strukturen und den notwendigen Kosten eines flächendeckenden Epidemiologischen Krebsregisters für Nordrhein-Westfalen erstellt, die dem Gesundheitsministerium Nordrhein-Westfalen im November 2003 vorgelegt wurde.

In engem Austausch des Gesundheitsministeriums mit den für die Gesundheitsversorgung verantwortlichen Institutionen (Ärzttekammern, Kassenärztliche Vereinigungen, Krankenkassen, Krebsgesellschaft NRW, Krankenhausgesellschaft NRW, Onkologischer Schwerpunkt etc.) und dem „Epidemiologischen Krebsregister für den Regierungsbezirk Münster“ entstand schließlich der Entwurf eines neuen Krebsregistergesetzes. Das neue Krebsregistergesetz Nordrhein-Westfalen trat am 1. Juli 2005 in Kraft. Das bisherige „Epidemiologische Krebsregister für den Regierungsbezirk Münster“, das von der inzwischen zur „Krebsgesellschaft NRW“ umbenannten GBK getragen worden war, wurde zum 1. Juli 2005 organisatorisch vom neuen Register übernommen. Alle im alten Register zur Verfügung stehenden Daten sind in den Datenbestand des neuen Krebsregisters übergeleitet worden und stehen für die Auswertung und weitere Nutzung dort zur Verfügung.

3.2.2 Gesetzliche Grundlagen des epidemiologischen Krebsregisters für den Regierungsbezirk Münster

Grundlage der bevölkerungsbezogenen Krebsregistrierung ist das „Krebsregistergesetz des Landes Nordrhein-Westfalen“ (KRG NW) vom 12. Februar 1985 bis zum 1. Juli 2005. Durch die zugehörige Verordnung zum Krebsregistergesetz vom 24. April 1985 wurde die „Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskrankheiten NRW e.V.“ als Träger und der Regierungsbezirk Münster als Region festgelegt. Der Haushalt wird vom „Ministerium für Frauen, Jugend, Familie und Gesundheit des Landes NRW“ getragen. Mit dem „KRG NW“ vom 12. Februar 1985 besaß Nordrhein-Westfalen als drittes Bundesland nach dem Saarland und Hamburg ein eigenes

Krebsregistergesetz. Inhaltlich ist es vor allem vergleichbar mit dem „Hamburgischen Krebsregistergesetz“ vom 27. Juni 1984.

Im Jahre 1994 wurde das „KRG NW“ als dritter Teil in das „Gesetz zum Schutz personenbezogener Daten im Gesundheitswesen“ (GDSG NW) aufgenommen. Dieses enthält unter anderem das so genannte Melderecht, welches die Rahmenbedingungen der Krebsregistrierung sehr stark mitbestimmt. Darin werden Ärzte dazu aufgefordert, bestimmte Patientendaten an das Krebsregister zu übermitteln. Dafür muss jedoch eine schriftliche Einwilligung des Patienten erfolgt sein. Zudem ist es Pflicht, nach Widerruf dieser Einwilligung alle Patientendaten im Krebsregister unverzüglich zu löschen. Eine Weitergabe der personenidentifizierenden Daten durch das Krebsregister an öffentliche Einrichtungen mit der Aufgabe unabhängiger, wissenschaftlicher Forschung darf wiederum nur mit Einwilligung des Patienten erfolgen. Somit wurde das Recht auf informationelle Selbstbestimmung berücksichtigt. Während in Deutschland das Recht des Einzelnen auf informationelle Selbstbestimmung dem obersten Gebot entspricht, so wird zum Beispiel in Skandinavien dem Interesse der Allgemeinheit auf Erkenntnisgewinn in der Krebsforschung mehr Gewicht zugesprochen.

Die hier vorgelegten Auswertungen erfolgen mit Daten, die auf der Basis dieses Gesetzes wurden

3.2.3 Methoden der Registrierung

3.2.3.1 Die Registerpopulation

Das Epidemiologische Krebsregister für den Regierungsbezirk Münster erfasst die Krebserkrankungen für die Wohnbevölkerung im Regierungsbezirk Münster, welche die so genannte „Bevölkerung unter Risiko“ darstellt.

Die Erkrankungshäufigkeit ist von vielen verschiedenen Faktoren abhängig. Hierbei spielen unter anderem bestimmte Eigenschaften und Verhaltensweisen eine große Rolle, die zum Beispiel durch soziale Bevölkerungsstrukturen beeinflusst werden.

Das Alter ist eines der maßgeblichsten Faktoren bei der Entstehung von Krebserkrankungen. Aus diesem Grund wird das Krebsregister regelmäßig vom Landesamt für Datenverarbeitung und Statistik Nordrhein-Westfalen über die Altersstruktur und Geschlechtsverteilung im Regierungsbezirk Münster informiert.

3.2.3.2 Der Regierungsbezirk Münster

Der Regierungsbezirk Münster befindet sich im Bundesland Nordrhein-Westfalen. Er grenzt im Westen an die Niederlande, im Norden an das Bundesland Niedersachsen und im Süden und Osten an die Regierungsbezirke Detmold, Arnsberg und Düsseldorf. Der Regierungsbezirk Münster setzt sich aus den fünf Kreisen Borken, Coesfeld, Recklinghausen, Steinfurt und Warendorf sowie den drei kreisfreien Städten Bottrop, Gelsenkirchen und Münster zusammen. Insgesamt leben hier ca. 2,6 Mio. Einwohner, Männer und Frauen zu ungefähr gleichen Anteilen.

Die Bevölkerungsdichte schwankt zwischen unter 300 Einwohnern je qkm in den ländlichen Kreisen Borken, Coesfeld, Steinfurt und Warendorf und 2.700 Einwohnern je qkm in der kreisfreien Stadt Gelsenkirchen, gefolgt von Bottrop mit 1.200 Einwohnern je qkm. Münster und der Kreis Recklinghausen besitzen eine Bevölkerungsdichte von ca. 870 Einwohnern je qkm. Zudem ist Recklinghausen mit seinen städtischen und ländlichen Siedlungsstrukturen mit 662.000 Einwohnern der bevölkerungsstärkste Kreis.

3.2.3.3 Datenquellen des Krebsregisters

Als Ziel einer vollzähligen Registrierung ist die Kooperation mit möglichst allen medizinischen Institutionen anzustreben, in denen bösartige Neubildungen diagnostiziert und behandelt werden. Der im GDSW NW (siehe oben) verankerte Grundsatz der schriftlichen Einwilligung des Patienten in die Übermittlung von personenidentifizierenden Daten an das Krebsregister beschränkt die Datenerfassung jedoch auf Fachgruppen, die persönlichen Patientenkontakt haben. Aus diesem Grund war lange Zeit die wichtige Gruppe der Pathologen von der Kooperation ausgeschlossen.

Das Epidemiologische Krebsregister für den Regierungsbezirk Münster greift auf folgende vier Datenquellen zurück:

- I: Behandelnde Ärzte und Zahnärzte, die direkt an das epidemiologische Krebsregister melden
- II: Nachsorgeleitstelle des onkologischen Schwerpunkts Münster e.V. (OSP Münster)
- III: Pathologiebefunde
- IV: Todesbescheinigungen

Mehr als 60 Prozent aller inzidenten Fälle werden aus mehr als einer Datenquelle gemeldet. Demnach liegen für jede Neuerkrankung im Durchschnitt 1,7 Meldungen aus verschiedenen Datenquellen vor.

Ad I:

Für die direkten Meldungen wurden spezielle Meldebögen konzipiert. Der Bogen „EPIDEMIOLOGIE 1“ dient den behandelnden Ärzten und Zahnärzten zur Erstmeldung eines malignen Tumors. Der Bogen enthält die Einverständniserklärung des Patienten. Auf dem Bogen „EPIDEMIOLOGIE 2“ werden dem Krebsregister ein Abschluss der Behandlung nach Heilung bzw. der Tod bzw. Wegzug eines Patienten übermittelt. Das Krebsregister ist gesetzlich dazu verpflichtet, die Meldebögen nach Speicherung der Daten zu vernichten.

Als direkte Meldung wird überdies ein beantworteter Nachfragebogen gezählt, der bei Todesfällen dem zuletzt behandelnden Arzt zugesandt wird.

Ad II:

Der onkologische Schwerpunkt ist ein Zusammenschluss von medizinischen Einrichtungen, der sich der qualifizierten und interdisziplinären Versorgung Tumorkrankter auf der Basis anerkannter Standards widmet. Er zielt auf eine einheitliche Dokumentation und Behandlung jedes einzelnen Krebspatienten in der Versorgungsregion und wirkt auf die Einhaltung pünktlicher Untersuchungs- und Nachbehandlungstermine hin. 130 der insgesamt ca. 200 onkologisch tätigen Krankenhausabteilungen arbeiten mit dem Onkologischen Schwerpunkt zusammen.

Die Erstmeldung eines Patienten wird dem epidemiologischen Krebsregister unter folgenden Bedingungen als Neuerkrankung mitgeteilt:

- Die Diagnose eines bösartigen Tumorleidens wurde nach dem 1. Januar 1986 gestellt.
- Der erste Wohnsitz des Patienten befindet sich im Regierungsbezirk Münster
- Der Patient hat der Übermittlung von Informationen an das Krebsregister zugestimmt.

Das oben beschriebene Vorgehen besitzt den Vorteil, dass es den behandelnden Ärzten, die mit dem „OSP Münster“ kooperieren, eine direkte Meldung mit all seinen Formalitäten erspart.

Trotz sinkender Bedeutung in den letzten Jahren liefert der „Onkologische Schwerpunkt Münster e.V.“ im Vergleich zu den anderen Datenquellen immer noch die meisten Fallmeldungen im Inzidenzraum 1993-2002.

Ad III:

Pathologen besitzen im Regelfall keinen direkten Kontakt zu den betroffenen Personen. Daher ist es ihnen meist nicht möglich, eine Einwilligung gemäß KRG NW zur Meldung an das Krebsregister zu erlangen. Aus diesem Grund werden für Name und Vorname in pathologischen Gutachten phonetische Codes ermittelt, bevor sie an das Krebsregister übermittelt werden. Alle personenidentifizierenden Merkmale (Name, Vorname, phonetischer Code, Titel, Geburtsdatum) werden in ihre Bestandteile zerlegt und hinsichtlich ihrer Schreibweise normiert (nur Großbuchstaben, keine Umlaute). Die Klartexte werden zudem durch Chiffrate ersetzt, die die betroffenen Patienten genau identifizieren, jedoch nicht mehr rückverschlüsselbar sind. Durch die Kombination verschiedener Chiffrierverfahren werden auch Probeverschlüsselungen mit einem anschließenden Vergleich der Chiffrate, um so auf die Originalmerkmale rückschließen zu können, nur dann möglich, wenn das bei der Verschlüsselung verwendete Schlüsselmerkmal bekannt ist. Dieses Schlüsselmerkmal wird vor Speicherung auf den Rechnern der Pathologen und des Krebsregisters nochmals chiffriert und unterliegt überdies strengster Geheimhaltung. Nur auf diese Weise verschlüsselte Patientendaten werden von Seiten der Pathologen dem Krebsregister ausgehändigt. Die Anforderungen des Datenschutzes werden somit erfüllt.

Alle eingehenden Meldungen müssen im Krebsregister mit allen bereits gespeicherten Meldungen abgeglichen werden, um sie eventuell bereits bekannten Patienten zuzuordnen (Record linkage). Für diesen Abgleich der chiffrierten Pathologieberichte ist auch für alle anderen Meldungen im Krebsregister die gleiche Verschlüsselung notwendig. Diese Chiffrate sind immer 23 Zeichen lang und bestehen aus einer Aneinanderreihung der unterschiedlichsten Zeichen (Großbuchstaben, Kleinbuchstaben und Sonderzeichen), die nicht assoziativ gelesen werden können. Ein Abgleich der verschiedenen Meldungen auf der Grundlage dieser Chiffrierungsmethode ist lediglich automatisch durchführbar. Es wird ein Wahrscheinlichkeitsmaß für die Zuordnung einer neuen Meldung zu einem bereits erfassten Fall ermittelt, welches mit sehr großer Sicherheit feststellt, ob es sich um eine unbekannte bzw. neue Person handelt oder ob der Patient bereits im Krebsregister erfasst wurde.

Die Fehlerrate bei der Zuordnung zur Ermittlung der Neuerkrankungsrate lag mit der neuen Methode bei unter 2 Prozent (Synonymfehler = eine Meldung erzeugt fälschlicherweise eine neue Person; Homonymfehler = eine Meldung wird fälschlicherweise einer Person zugeordnet). Dieser resultierende Fehler kann als Preis für die informationelle Selbstbestimmung der Bürger (siehe oben) akzeptiert werden. Nach Zustimmung des

Landesschutzbeauftragten im Jahre 1998 war eine fast vollständige Integration aller Pathologen im Regierungsbezirk Münster in das Meldernetz des Krebsregisters möglich. Dadurch konnte eine bereits erkennbare, relevante Steigerung der Vollzähligkeit erreicht werden.

Ad IV:

Todesbescheinigungen bzw. Leichenschauscheine sind eine wichtige Datenquelle zur Identifizierung von Krebsfällen. Seit 1997 stellen die acht Verwaltungskreise dem Krebsregister regelmäßig alle Todesbescheinigungen zur statistischen Bearbeitung zur Verfügung. Nach Identifizierung des Tumorleidens des Verstorbenen laut Angaben des leichenschauenden Arztes erfolgt ein Abgleich der Personalien des Verstorbenen mit der Datenbank. Dadurch ist zum einen die Dokumentation von neuen Daten und zum anderen eine Aktualisierung des Vitalstatus bereits bekannter Fälle möglich. Im Durchschnitt ereignen sich circa 7 Prozent aller durch Krebs verursachten Todesfälle von Bewohnern des Regierungsbezirks Münster außerhalb dieses Regierungsbezirks, überwiegend in angrenzenden Regionen. Aus diesem Grund wurde eine gesetzliche Regelung im §18 Abs. 3 GDSG NW (siehe oben) erfasst, die alle Gesundheitsämter in Nordrhein-Westfalen zur Weiterleitung von relevanten Todesbescheinigungen an das Krebsregister verpflichtet. Seit der landesweiten Einführung neuer Vordrucke für die Todesbescheinigung am 01. Juli 1997 erhält das Krebsregister mit dem Blatt 3 eine eigene Durchschrift.

Todesbescheinigungen besitzen als Meldequelle eine sehr hohe Zuverlässigkeit, was ein quantitativer Vergleich der im Krebsregister verarbeiteten Todesbescheinigungen mit der amtlichen Todesursachenstatistik des Landes in den Jahren 1997 bis 1999 deutlich belegt. Die Problematik bei der Auswertung von Todesbescheinigungen besteht jedoch darin, dass Angaben zur Krankengeschichte des Verstorbenen sehr lückenhaft dokumentiert sind. Zudem werden diese häufig von Ärzten gemacht, die den Patienten zu Lebzeiten gar nicht kannten. Dieser Umstand macht eine erweiterte Recherche nötig. So wird bei Verstorbenen, die dem Krebsregister bis dato nicht bekannt waren, der zuletzt behandelnde Arzt konsultiert, um mit Hilfe eines vorbereiteten Formulars präzise Angaben zu Erkrankung und Verlauf zu erhalten.

Sollte die erweiterte Recherche erfolglos bleiben, werden diese Personen als so genannte DCO-Fälle (Death Certificate Only) gekennzeichnet.

3.2.3.4 Erhobene Merkmale durch das Krebsregister

§16 Abs. 3 des GDSG NW legt die vom epidemiologischen Krebsregister für den Regierungsbezirk Münster zu erfassenden Merkmale fest. Es werden personenidentifizierende Merkmale von statistisch epidemiologischen Angaben unterschieden:

3.2.3.4.1 Identifizierende Merkmale

- Familienname, Vorname, frühere Namen
- Geburtsdatum und -ort
- Familienstand
- Anschrift
- Staatsangehörigkeit und Nationalität
- Sterbedatum und -ort

3.2.3.4.2 Statistisch epidemiologische Merkmale

- Tätigkeitsanamnese
- Rauchgewohnheiten
- Geschlecht
- Bei Frauen: Zahl der Geburten
- Tumordiagnose
- Lokalisation des Tumors
- Histologische Tumordiagnose
- Anlass der Erfassung
- Datum der Tumordiagnose
- Früheres Tumorleiden
- TNM-Stadium vor und nach Behandlung
- Diagnosesicherung
- Todesursache

Der bearbeitete Datensatz deckt sich im Wesentlichen mit den Vorgaben der „Dokumentationsstandards in epidemiologischen Krebsregistern nach dem Krebsregistergesetz“ (KRG). Diese wurde von der Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister erarbeitet.

Die im Folgenden verfasste Arbeit beschäftigt sich mit nur einigen der epidemiologischen Merkmale. Dabei werden sämtliche statistische Auswertungen einen Vergleich zwischen den

Geschlechtern beinhalten. Lediglich die Krebsfälle werden betrachtet, die sich auf das Bronchialkarzinom beziehen. Die Berechnungen beinhalten die Lokalisation, die histologische Tumordiagnose, das Diagnose- und Sterbedatum sowie die TNM-Stadien. Des Weiteren wurden als zusätzliche Merkmale 5-Jahres-Altersklassen bezüglich des Diagnosealters der Patienten, das UICC-Stadium, der Vitalstatus und die Unterscheidung zwischen klein- und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom aus den vorhandenen Daten generiert.

3.2.3.5 Dokumentation, Kodierung, Qualitätsmanagement

Das epidemiologische Krebsregister Münster dokumentiert alle bösartigen Neuerkrankungen. Dies entspricht den ICD-Positionen C00 bis C97 der 10. Revision. Zudem erfolgt eine getrennte Codierung der Diagnosen bezüglich Lokalisation und Morphologie nach der International Classification of Diseases for Oncology (ICD-0). Bei der Lokalisation wurde die 5. Auflage des Tumorlokalisierungsschlüssels verwendet. Die Morphologie ist mit der englischen Originalausgabe der 3. Revision des ICD-0 codiert. Während In-Situ-Karzinome, zu erkennen an der 5. Stelle des Tumorhistologieschlüssels, in die Datenbank des Registers aufgenommen werden, bleiben sie jedoch in der folgenden Arbeit unberücksichtigt.

Mehrfachmeldungen zu einer Erkrankung oder Zweiterkrankungen werden durch das sog. Record Linkage, einem Datenabgleich, jeweils der betroffenen und bereits registrierten Person zugeordnet.

Im Rahmen der sog. Best-of-Generierung werden Mehrfachmeldungen einem komplexen Algorithmus unterzogen, der entscheidet, ob es sich um eine weitere Meldung einer bereits bekannten Erkrankung oder um eine Zweiterkrankung (multiple primaries) handelt. Darauf hin werden die Daten der jeweils zuverlässigsten Quelle ausgewählt. Ca 8,5 Prozent aller gemeldeten Neuerkrankungen, die zwischen 1998 bis 2002 diagnostiziert wurden, traten bei Personen auf, die dem Krebsregister bereits durch ein vorheriges Tumorleiden bekannt waren.

3.3 Datenqualität

3.3.1 Vollzähligkeit und Vollständigkeit

Der Grad der Vollzähligkeit bzw. der Grad der Vollständigkeit sind für die Aussagekraft eines Krebsregisters und seinen Studien von herausragender Bedeutung.

Unter Vollzähligkeit versteht man, dass ausnahmslos alle Erkrankungsfälle in einer definierten Bevölkerung im Register dokumentiert werden. Ein epidemiologisches Krebsregister muss nach Aussage internationaler Experten einen Vollzähligkeitsgrad von mindestens 90 Prozent vorweisen,

um seine Aufgaben erfüllen zu können. Seit dem Jahr 2000 wird die Vollständigkeit der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland jährlich von der Abteilung Dachdokumentation des Robert-Koch-Instituts geschätzt. Dabei werden die Daten ausgewählter Krebsregister zunächst gepoolt, um dann unter Berücksichtigung der ursachenspezifischen Sterblichkeit eine Anzahl von Neuerkrankungen für jede Region zu berechnen. Zuletzt wird die Anzahl der tatsächlich gemeldeten Neuerkrankungen den errechneten Werten gegenübergestellt (Haberland et al. 2001). Für das epidemiologische Krebsregister des Regierungsbezirks Münster ergaben diese Schätzungen für das Jahr 2001 (1998-2002) eine Vollständigkeit von 80-90 Prozent für die weibliche und 90-95 Prozent für die männliche Bevölkerung.

Es ist jedoch zu beachten, dass sich die Berechnungsgrundlage für die Abschätzungen bis zum Jahr 2000 lediglich auf die Inzidenzraten des saarländischen Krebsregisters bezogen, wohingegen seitdem je nach Entität auch Daten anderer Krebsregister berücksichtigt wurden. Trotz Steigerung der Fallzahlen aller Entitäten konnte daher nicht überall analog der Vollständigkeitsgrad angehoben werden. Für die folgenden Jahre ist jedoch ein stetiger Anstieg der Vollständigkeit zu erwarten.

Vollständigkeit sagt aus, dass dem Register zu jedem der gemeldeten Krankheitsfälle alle erforderlichen Informationen zur Verfügung stehen. Dabei sind Angaben zu Geschlecht, Alter und Wohnort der erkrankten Person sowie klinische Informationen, welche die Malignität der Erkrankung belegen, unabdingbar. Besonders für weiterführende Studien bzw. die vorliegende Arbeit sind Angaben zum Zeitpunkt der Diagnose und eventuell Tod des Patienten sowie Informationen zu Morphologie, Lokalisation und Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose von enormer Wichtigkeit.

Der Grad der Vollständigkeit eines Krebsregisters ist recht unproblematisch an den jeweiligen Daten des Registers zu errechnen. Dabei wird lediglich der Quotient aus der Fallzahl mit vollständigen Angaben bezüglich einer Fragestellung und der Gesamtfallzahl von 1 subtrahiert und danach mit 100 multipliziert.

In Bezug auf die im Folgenden behandelten Fragestellungen sind unterschiedliche Vollständigkeitsgrade vorhanden. Diese schwanken sehr stark zwischen 100 Prozent (zum Beispiel Altersklassen) und unter 50 Prozent (zum Beispiel Lokalisation).

3.3.2 DCO- und DCN-Anteil

Nach Abgleich der Todesbescheinigungen bzw. Leichenschauheine mit den Krebsregisterdaten finden sich einige neue Krebsfälle, die dem Register bis dato noch nicht bekannt waren. Diese werden als DCN-Fälle (Death Certificate Notified) bezeichnet. Um die Registerdaten für diese

Meldungen bezüglich des Erkrankungsgeschehens und des Diagnosezeitpunktes zu vervollständigen, werden Recherchen bei dem Arzt durchgeführt, der den Patienten als letztes behandelt hat. Dieses Vorgehen wird auch trace back oder follow back genannt. Bleibt diese Recherche erfolglos, so geht der Fall allein mit den Informationen der Todesbescheinigung in den Datenpool ein. Dabei wird er als sog. DCO-Fall (Death Certificate Only) gekennzeichnet. Es wird ein möglichst geringer Anteil von DCO-Fällen angestrebt, da diese Daten in Studien die Vollständigkeit stark negativ beeinflussen. So sind zum Beispiel Angaben zur Morphologie, zur Lokalisation und zum Stadium meist gar nicht bzw. sehr lückenhaft vorhanden. Selbst das Diagnosedatum ist den Todesbescheinigungen gewöhnlich nicht zu entnehmen. Der DCO-Anteil ist demnach ein grober Indikator für die Datenqualität, der mit der Effektivität der oben genannten Recherche korreliert.

Seit im „EKR Münster“ die Quelle jeder einzelnen Meldung in der Datenbank angegeben wird, kann der DCN-Anteil genau bestimmt werden. Dieser besteht aus den Fällen, für die entweder nur eine Todesbescheinigung (DCO) oder eine Meldung aus dem Follow-back-Verfahren vorliegt. Der DCO-Anteil für die Entität Lungenkrebs im Zeitraum 1993-2002 beträgt 11,3 Prozent: Damit liegt dieser Wert minimal höher als der durchschnittliche Wert im Krebsregister für den Zeitraum 1995-1999 (11,0 Prozent) und beachtlich höher als für den Zeitraum 1998-2002 (9,6 Prozent).

3.3.3 Aktuelle Entwicklung und Perspektiven

Durch die erfolgreiche Einbindung der Institute für Pathologie als Datenquellen seit 1998 konnte die Vollzähligkeit und Vollständigkeit des EKR Münster signifikant gesteigert werden, wodurch sich dementsprechend auch die Nutzbarkeit und die Aussagekraft des Registers verbessern ließ.

3.4 Statistische Methoden

Der vorliegende Bericht basiert auf Daten zu Lungenkrebskrankungen in der Registerpopulation, die in den Jahren 1993-2002 erstmals diagnostiziert wurden bzw. als Meldung oder Todesbescheinigung im Epidemiologischen Krebsregister für den Regierungsbezirk Münster eingegangen sind. Gänzlich ausgeschlossen werden dabei nicht invasive Tumoren (In-situ-Karzinome). Die DCO-Fälle (siehe oben) werden hingegen in den Auswertungen berücksichtigt.

3.4.1 Epidemiologische Maßzahlen

Die Grundlage der im Folgenden ermittelten Daten bildet die Anzahl der gemeldeten Neuerkrankungen an Lungenkrebs bei Personen, die im Zeitraum vom 01. Januar 1993 bis zum 31. Dezember 2002 im Regierungsbezirk Münster lebten.

3.4.1.1 Absolute Maßzahlen

Die absoluten Maßzahlen werden aus allen eingegangenen Meldungen ermittelt, wobei eine Zuordnung mehrerer Meldungen zur selben Erkrankung einer Person notwendig ist (siehe oben). Als Maßzahl haben diese Werte nur einen sehr geringen Aussagewert, da die zugrunde liegende Bevölkerung des Regierungsbezirks Münster unberücksichtigt bleibt. Diese ist jedoch Grundlage für den Vergleich mit anderen Bevölkerungen, da die Bevölkerungsdichte und die unterschiedlichen Altersverteilungen in anderen Regionen stark von den Gegebenheiten im Regierungsbezirk Münster abweichen.

Auch das Geschlecht hat bedeutenden Einfluss auf das Krankheitsgeschehen. Um auch hier Vergleiche anstellen zu können, sind detaillierte Informationen über die regionale Verteilung und die zeitliche Entwicklung dieses demographischen Faktors unerlässlich.

3.4.1.2 Rohe Inzidenzzahlen

Als rohe Inzidenzrate versteht man die Anzahl der beobachteten Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern einer definierten Bevölkerung in einem bestimmten Zeitraum „j“, meist einem Kalenderjahr:

$$E_j = N_j/B_j * 100.000$$

E_j = rohe Inzidenzrate im Zeitraum j

N_j = Neuerkrankungen im Zeitraum j

B_j = durchschnittliche Wohnbevölkerung im Zeitraum j

3.4.1.3 Diagnosealter

Zur Berechnung des Diagnosealters jedes einzelnen Lungenkrebspatienten sind zwei durch das Krebsregister routinemäßig erfasste Merkmale zu verwenden. Dazu zählt zum Einen das Geburtsdatum der Individuen als identifizierendes Merkmal und zum Anderen das Datum ihrer

Tumordiagnose als statistisch epidemiologisches Merkmal (siehe oben). Mit Hilfe dieser Angaben lässt sich folgende Formel generieren:

$$((DJ * 12 \text{ Monate} + DM) - (GJ * 12 \text{ Monate} + GM)) / 12 \text{ Monate}$$

DJ = Diagnosejahr

DM = Diagnosemonat

GJ = Geburtsjahr

GM = Geburtsmonat

Im Prinzip werden bei dieser Berechnung vom Jahr 0 bis zum Geburtsdatum des Individuums alle Monate summiert und danach von der Summe der Monate vom Jahr 0 bis zum Diagnosedatum der Krebserkrankung abgezogen. Durch eine Division des Ergebnisses durch zwölf errechnet man zuletzt das Diagnosealter in der SI-Einheit Jahre.

Es ist jedoch festzuhalten, dass der genaue Geburtstag nicht mit in die Berechnung einbezogen wird und dies zu einer minimalen Abweichung vom exakten Ergebnis führt, die für die Berechnung des Medians bzw. des Durchschnittsalters jedoch irrelevant ist.

3.4.1.4 Altersspezifische Inzidenzraten

Krebserkrankungen variieren in ihrer Häufigkeit besonders stark mit dem Lebensalter. Daher ist es zweckmäßig, die Altersverteilung in der beobachteten Bevölkerungen zu berücksichtigen.

Zur Berechnung der altersspezifischen Inzidenzraten werden daher sowohl die Personen der beobachteten Neuerkrankungsfälle als auch die durchschnittliche Bevölkerung in spezielle Altersklassen einsortiert. Man erhält somit folgende Berechnungsformel für eine Altersklasse „i“:

$$A_{ij} = N_{ij}/B_{ij} * 100.000$$

A_{ij} = altersspezifische Inzidenzrate der Altersklasse i im Zeitraum j

N_{ij} = neuerkrankte Personen der Altersklasse i im Zeitraum j

B_{ij} = durchschnittliche Gesamtbevölkerung der Altersklasse i im Zeitraum j

Für die vorliegende Arbeit wurde die Bevölkerung in 18 Altersklassen unterteilt. Bis auf die Klasse 18, welche alle Personen älter als 84 Jahre beinhaltet, umfassen sämtliche andere Klassen jeweils 5 Lebensjahre. Für diese Differenzierung wurde das Diagnosealter als Parameter benötigt.

3.4.1.5 Altersstandardisierte Inzidenzraten

Die altersspezifischen Inzidenzraten besitzen eigentlich die detailliertesten Informationen für Vergleichsstudien. Allerdings ist eine umfassende Analyse aller altersspezifischen Raten sehr aufwändig und für einen Gesamtüberblick zu unübersichtlich.

Mit der im Folgenden definierten altersstandardisierten Rate ist der Vergleich des Krankheitsgeschehens in Bevölkerungen mit verschiedenen Altersstrukturen anhand einer einzigen Maßzahl nachzuvollziehen.

Bei der hier angewandten direkten Altersstandardisierung werden die altersspezifischen Inzidenzraten nach der Altersverteilung einer ausgewählten Referenzbevölkerung gewichtet und aufsummiert. Man erhält eine Gesamtrate, die um den Einfluss der Altersstruktur der Bevölkerung bereinigt ist und so einen Vergleich des Krankheitsgeschehens in unterschiedlichen Populationen ermöglicht.

In Bezug auf die oben definierten 18 Altersklassen ergibt sich folgende Formel:

$$D_j = \frac{\sum_{i=1}^{18} A_{ij} * G_i}{\sum_{i=1}^{18} G_i}$$

D_j = direkt standardisierte Rate im Zeitraum j

A_{ij} = altersspezifische Inzidenzrate der Altersklasse i im Zeitraum j

G_i = Angehörige der Altersklasse i in der Standardbevölkerung

Da national und international zum Teil verschiedene Referenzbevölkerungen Anwendung finden, wurden die Raten für drei gängige Standardpopulationen berechnet:

- Bundesrepublik Deutschland 1987 (STD87)
- Europastandard (ESR)
- Weltstandard (WSR)

Die so ermittelten Raten zeigen auf, welche Inzidenz festgestellt worden wäre, wenn die Alterszusammensetzung der beobachteten Bevölkerung derjenigen der Standardbevölkerung entsprochen hätte.

Für die Auswertungen dieser Arbeit wurde der Europastandard gewählt. Daher wurde für diesen zusätzlich eine Differenzierung nach dem Diagnosejahr der Erkrankungen vorgenommen.

3.4.1.6 Trendberechnung

Die in dieser Arbeit generierten Inzidenzraten wurden in den Auswertungen auch unter einem zeitlichen Aspekt betrachtet. Dabei wurden die jährlichen Neuerkrankungsraten berechnet, im zeitlichen Verlauf nebeneinander gestellt und mit einer Linie verbunden. Die zugehörige lineare Trendlinie wurde durch die Gradengleichung $y=a+b \cdot x$ anhand der Methode der kleinsten Quadrate generiert und in den Grafiken mit abgebildet.

Das Prinzip der kleinsten Quadrate besteht darin, die Summe aller quadrierten Fehler möglichst klein zu halten, also die Fehlerquadratsumme

$$QS_{\text{fehler}} := \sum_i (y_i - y_{i, \text{schätz}})^2 \quad \text{zu minimieren.}$$

Mit der Geradengleichung $y = a+b \cdot x$ eingesetzt ergibt dies:

$$QS_{\text{fehler}} := \sum_i [y_i - (a + b \cdot x_i)]^2$$

Minimieren bedeutet partiell jeweils nach a und b ableiten, Nullsetzen, und nach a bzw. b auflösen.

Man erhält somit als Schätzwerte für a und b:

$$b := \frac{s_{xy}}{(s_x)^2} \quad , \quad s_{xy} := \frac{1}{n} \cdot \sum_i (y_i - y_{\text{mittel}}) \cdot (x_i - x_{\text{mittel}}) \quad x_{\text{mittel}} := \frac{1}{n} \cdot \sum_i x_i$$

und

$$(s_x)^2 := \frac{1}{n} \cdot \sum_i (x_i - x_{\text{mittel}})^2 \quad y_{\text{mittel}} := \frac{1}{n} \cdot \sum_i y_i$$

$$a := y_{\text{mittel}} - b \cdot x_{\text{mittel}}$$

n: Anzahl
Messwerte

3.4.1.7 Kumulative Inzidenz

Unter kumulativer Inzidenz versteht man einen Näherungswert für das Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit einer Person, bis zu einem bestimmten Lebensalter am Bronchialkarzinom zu erkranken. Bei der Berechnung dieser Rate geht man von einer hypothetischen Standardbevölkerung mit gleich großen Altersgruppen aus. Die Rate wird aus der Summe der altersspezifischen Inzidenzraten berechnet, die zudem mit dem Faktor 5 multipliziert wird, da diese

Zahlen für Fünf-Jahres-Altersgruppen vorliegen. Das Ergebnis ist zuletzt noch durch 1000 zu dividieren, um vom üblichen Bezug von 100.000 Personen auf eine Prozentzahl zu schließen.

$$K_j = \frac{5 \cdot \sum_{i=k}^m A_{ij}}{1000}$$

K_j = kumulative Inzidenz im Zeitraum j

A_{ij} = altersspezifische Inzidenzrate der Altersklasse i im Zeitraum j

k = untere Altersklasse, ab der die kumulative Rate berechnet werden soll

m = obere Altersklasse, bis zu der die kumulative Rate berechnet werden soll

3.4.1.8 Mittleres Erkrankungsalter

Das mittlere Erkrankungsalter lässt sich nach zwei Methoden berechnen:

- der so genannte Median gibt das mittlere Alter der erkrankten Personen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an, wobei das Erkrankungsalter bei der Hälfte der Personen oberhalb und das der anderen Hälfte unterhalb dieses Wertes liegt.
- das so genannte Durchschnittsalter berechnet sich hingegen aus der Summe der Alterszahlen sämtlicher Erkrankter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, die daraufhin durch die Anzahl der erkrankten Individuen dividiert wird.

Beide Werte unterscheiden sich in dieser Arbeit lediglich gering. So liegt der Median unter Männern bei 67 und unter Frauen bei 69 Jahren. Dementsprechend sind für das Durchschnittsalter für die Gruppe der Männer 67,4 und für die der Frauen 67,6 Jahre berechnet worden.

3.4.1.9 Kumulatives Überleben

Das kumulative Überleben einer Bevölkerung gibt den prozentualen Anteil der Überlebenden in dieser Kohorte zu einem bestimmten Zeitpunkt an. Zur Berechnung dieses Parameters werden alle beobachteten Fälle darauf untersucht, ob sich bis zu dem definierten Zeitpunkt Todesdaten finden lassen. Alle Fälle, die noch keine Todesbestätigung aufweisen, werden als bis dato noch überlebend definiert. Das kumulative Überleben einer Bevölkerung wird darauf wie folgt berechnet:

$$\text{Kumulatives Überleben} = \frac{\text{Anzahl der bis dato Überlebenden}}{\text{Anzahl in der definierten Bevölkerung insgesamt}} \cdot 100\text{Prozent}$$

3.4.1.10 Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms nach TNM und UICC

Zur standardisierten Einteilung des Bronchialkarzinoms bezüglich der Progression der Erkrankung und damit gleichzeitig zur Abschätzung der Therapieoptionen sowie der Prognose für den jeweiligen Patienten hat sich die so genannte TNM-Klassifikation etabliert. Zur Klassifizierung wird das Karzinom unter den Gesichtspunkten des Primärtumors, der regionären Metastasierung über die Lymphknoten sowie die Fernmetastasierung betrachtet. Hieraus lassen sich in Kombination die UICC-Stadien ableiten. Eine präzise Beschreibung der Klassifikationen erfolgte bereits im Einleitungsteil (Kapitel 1.2.3), auf den hiermit verwiesen wird.

Die für das kleinzellige Bronchialkarzinom geltende vereinfachte Stadieneinteilung in „limited disease“ sowie „extensive disease“ (siehe auch Kapitel 1.2.3.2) wurde bei den folgenden Statistiken nicht berücksichtigt.

3.4.1.11 Einteilung des Bronchialkarzinoms nach morphologischen Kriterien

In der vorliegenden Arbeit wird hinsichtlich der Morphologie der verschiedenen Bronchialkarzinome zwischen kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Karzinom unterschieden. Des Weiteren wurden anhand der 3. Revision der „Internationalen Klassifikation der Krankheiten für Onkologie“ verschiedene morphologische Subtypen voneinander abgegrenzt. Die Unterteilung wurde anhand des vom Krebsregister erfassten statistisch epidemiologischen Merkmals der „Morphologie“ vorgenommen. Dabei wurden die jeweiligen ICD-O-Codes kategorisiert:

Jegliche kleinzelligen Bronchialkarzinome (SCLC) wurden mit den Nummern 8041/3 bis 8045/3 codiert und zur Gruppe „SCLC“ zusammengefasst. Indessen wurden alle anderen Codes zunächst in folgende Unterklassen aufgeteilt.

- Gruppe der Plattenepithelkarzinome („PEC“) (8050/3-8083/3)
- Gruppe der Adenokarzinome („Adeno“) (8140/3-8550/3)
- Gruppe der kleinzelligen Karzinome („SCLC“) (8041/3-8045/3)
- Gruppe der gemischten Karzinome (8560/-8570/3)
- Gruppe der Karzinome ohne nähere Angaben (8004/3, 8010/3, 8046/3)
- Gruppe sonstiger Karzinome (8000/3, 8012/3-8032/3, 8090/3-8095/3, 8800/3-8981/3)

Um insbesondere im Hinblick auf die graphische Darstellung die Anzahl der Klassen nochmals zu verringern, wurde folgende Unterteilung vorgenommen:

- Gruppe „PEC“
- Gruppe „Adeno“
- Gruppe „SCLC“
- Gruppe „Sonstige“ (gemischte Karzinome und sonstige Karzinome)

Für die Unterscheidung der Zelltypen „großzellig versus kleinzellig“ wurden lediglich drei Gruppen generiert:

- Gruppe der nicht kleinzelligen Bronchialkarzinome („NSCLC“) (8050/3-083/3, 8140/3-8550/3, 80560/-80570/3, 8046/3, 8012/3-8032/3, 8090/3-8095/3)
- Gruppe der kleinzelligen Bronchialkarzinome („SCLC“) (8041/3-8045/3)
- Gruppe der Karzinome mit nicht zu bestimmendem Zelltyp („keine Angaben“) (8004/3, 8010/3, 8800/3-8981/3)

3.4.1.12 Einteilung des Bronchialkarzinoms nach topographischen Kriterien

In der dritten Revision der „Internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie“ (ICD-0) wird Krebs unter anderem nach seiner Topographie katalogisiert. Das Bronchialkarzinom befindet sich vor allem in der „Lunge und den Bronchien“ (C34) und zum Teil in der „Trachea“ (C33). Bei Karzinomen der Bronchien und der Lunge wird weiter differenziert. So unterscheidet man zwischen den Lokalisationen Hilus, Ober-, Mittel- und Unterlappen sowie „mehrere Teilbereiche“ und „ohne nähere Angaben“ (für genauere Informationen siehe Tabelle).

Topographische Einteilung des Bronchialkarzinoms nach ICD-0

ICD-0	Lokalisation
C339	Trachea
C340(-1,-2)	Hilus
C341	Oberlappen
C342	Mittellappen
C343	Untelappen
C348	mehrere Teilbereiche
C349	ohne nähere Angaben

Bei bestimmten Fragestellungen wird hinsichtlich der Topographie des Primärtumors lediglich zwischen „zentral“ und „peripher“ unterschieden. Diese zwei Gruppen sind identisch mit der Gruppierung aller drei Lappen (= peripher) auf der einen Seite sowie Trachea und Hilus (= zentral) auf der anderen Seite. Die Gruppe „mehrere Teilbereiche“ wurde belassen.

3.4.1.13 Prognose/Überlebensraten

In den vorliegenden Auswertungen in Bezug auf Bronchialkarzinome im Regierungsbezirk Münster wurden zur Darstellung der Prognose die relativen Überlebensraten für das erste, das zweite sowie das fünfte Jahr nach Diagnosestellung generiert. Hierbei wurden von den beobachteten Sterberaten der Krebspatienten die Sterberaten abgezogen, die gemäß den altersspezifischen Sterberaten der Allgemeinbevölkerung des untersuchten Jahres auch ohne die Krebserkrankung zu erwarten waren. Damit wurden die vorhandenen Daten nach der Periodenanalyse nach H. Brenner (Deutsches Krebsforschungsinstitut Heidelberg) berechnet, welche im Gegensatz zu traditionellen Analysemethoden prognoserelevante Veränderungen in der jüngsten Vergangenheit stärker berücksichtigt und somit Veränderungen der Überlebensraten frühzeitiger aufzeigt [27].

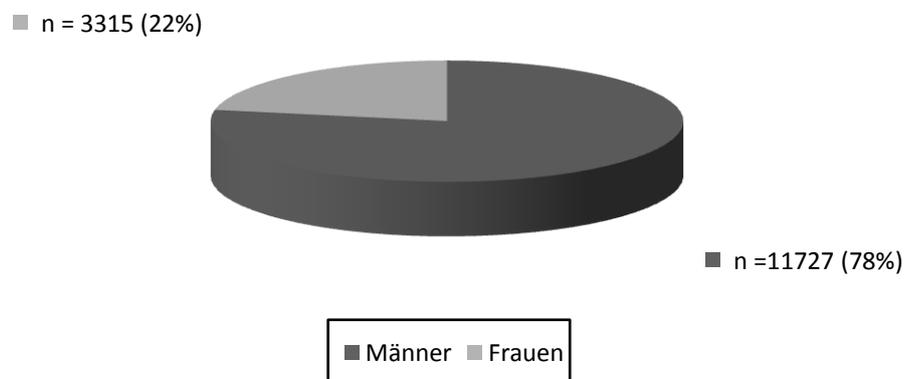
4) Ergebnisse

4.1 Neuerkrankte Fälle von Lungenkrebs im Regierungsbezirk Münster (1993 bis 2002)

4.1.1 Fallhäufigkeiten im gesamten Beobachtungszeitraum

Im Zeitraum von 1993 bis 2002 sind im epidemiologischen Krebsregister für den Regierungsbezirk Münster 15.042 Bronchialkarzinome registriert worden. 78 Prozent der erkrankten Patienten waren Männer, nur 22 Prozent Frauen (Abb. 4-1). Dies entspricht einem Verhältnis von 3,5 zu 1.

Abb. 4-1: Anzahl registrierter Fälle von Bronchialkarzinomen: Regierungsbezirk Münster 1993 bis 2002, differenziert nach Geschlecht:



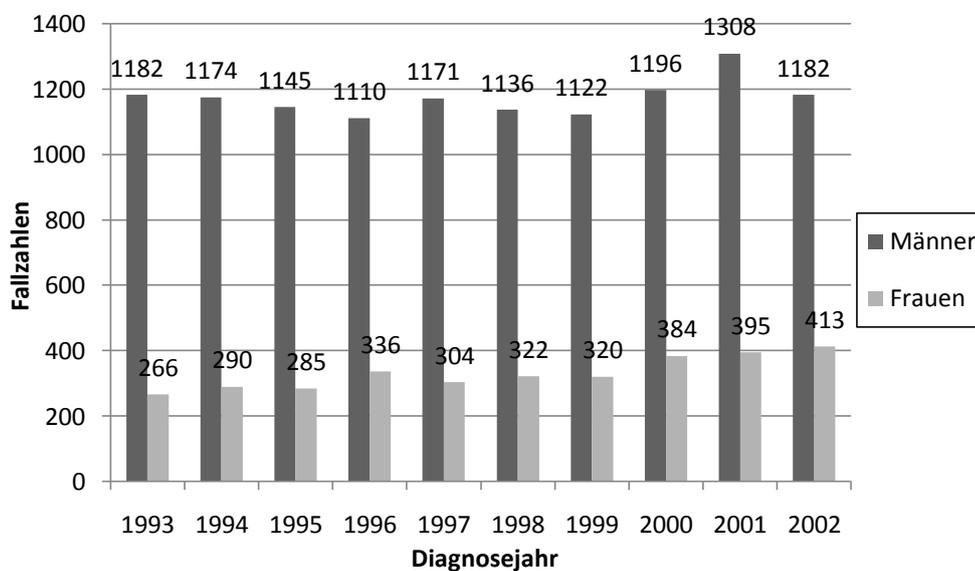
4.1.2 Häufigkeit neuerkrankter Fälle pro Jahr

Die jährlichen Neuerkrankungszahlen schwankten bei Frauen zwischen 266 (1993) und 413 (2002) sowie bei den Männern zwischen 1110 (1996) und 1308 (2001). Im Durchschnitt wurde pro Jahr die Diagnose Lungenkrebs insgesamt 1504 Mal gestellt (Tab. 4-1 und Abb. 4-2).

**Tab. 4-1: Anzahl registrierter Fälle von Bronchialkarzinomen:
Regierungsbezirk Münster 1993 bis 2002,
differenziert nach Geschlecht und Jahr der Diagnosestellung**

Diagnosejahr	Männer	Frauen	Summe
1993	1182	266	1448
1994	1174	290	1464
1995	1145	285	1430
1996	1110	336	1446
1997	1171	304	1475
1998	1136	322	1458
1999	1122	320	1442
2000	1196	384	1580
2001	1308	395	1703
2002	1182	413	1595
Summe 1993 -2002	11726	3315	15041
Durchschnittliche Fallzahl pro Jahr	1173	332	1504

**Abb. 4-2: Anzahl neu registrierter Fälle von Bronchialkarzinomen:
Regierungsbezirk Münster; Diagnosejahre 1993 bis 2002, nach Geschlecht**



4.2 Alter bei Diagnosestellung von Bronchialkarzinompatienten im Regierungsbezirk Münster (1993 -2002)

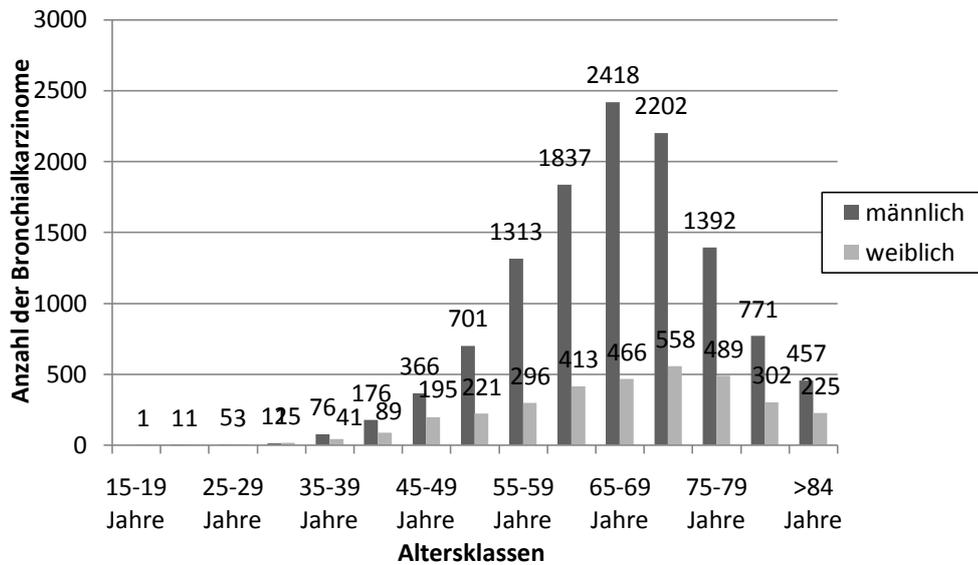
4.2.1 Absolute und relative Altersverteilungen

Lungenkrebs ist eine Erkrankung, die meist erst im späteren Lebensalter auftritt. 73,9 Prozent (Frauen) beziehungsweise 77,4 Prozent (Männer) aller Lungenkrebspatienten sind bei Diagnosestellung 60 Jahre oder älter. Eine Erkrankung vor dem vierzigsten Lebensjahr ist mit 0,8 Prozent (Männer) beziehungsweise 1,8 Prozent (Frauen) äußerst selten. Nur 5,4 Prozent (Männer) bis 10,4 Prozent (Frauen) der Bronchialkarzinome werden vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert. Bei 30,6 Prozent der weiblichen Lungenkrebspatienten lag das Lebensalter bei Erstdiagnose hingegen jenseits des 75. Geburtstags, bei den Männern waren es mit 22,3 Prozent deutlich weniger (Tab 4-2). Frauen erkranken im Mittel (Median) mit 69 Jahren und damit zwei Jahre später als Männer (67 Jahre). Der Altersgipfel lag bei den Männern mit 2418 Fällen und 20,6 Prozent in der Altersklasse 65-69 Jahre. Frauen erkrankten mit 558 Fällen und 16,8 Prozent am häufigsten zwischen dem 70. und 74. Lebensjahr (Abb. 4-3).

Tab. 4-2: Absolute und relative Altersverteilung der Bronchialkarzinom-Patienten im Regierungsbezirk Münster zwischen 1993 und 2002 differenziert nach Geschlecht

Altersklassen	Männer		Frauen	
	n	Prozent	n	Prozent
unter 40 Jahre	94	0,8	61	1,8
40 - 59 Jahre	2556	21,8	801	24,2
60 - 74 Jahre	6457	55,1	1437	43,3
über 74 Jahre	2620	22,3	1016	30,6
Summe	11727	100,0	3315	100,0

Abb. 4-3: Anzahl registrierter Bronchialkarzinome im Regierungsbezirk Münster 1993-2002 differenziert nach Altersklassen und Geschlecht



4.3 Neuerkrankungsraten (Inzidenzraten) für das Bronchialkarzinom im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)

4.3.1 Rohe Inzidenz

Im beschriebenen Zeitraum lag die Lungenkrebsinzidenz in der männlichen Bevölkerung des Regierungsbezirks Münster durchschnittlich bei 92,8 Patienten auf 100.000 Einwohnern (Tab 4-3). Frauen erkrankten dagegen mit jährlich 24,9 Fällen pro 100.000 fast vier Mal seltener (Tab 4-4).

Tab 4-3: Altersspezifische Lungenkrebsinzidenzen der Männer pro 100.000 im Regierungsbezirk Münster 1993-2002 differenziert nach Diagnosejahr

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Durchschnittl. Inzidenz pro Alters- gruppe
20-24 Jahre	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,3	0,1
25-29 Jahre	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	0,0	2,5	2,6	0,0	0,6
30-34 Jahre	1,8	1,8	2,6	0,8	0,0	0,8	1,7	0,0	0,9	0,0	1,1
35-39 Jahre	8,3	9,1	9,8	5,7	10,3	5,4	3,5	6,1	7,7	5,1	7,1
40-44 Jahre	22,0	14,8	23,5	23,9	15,9	22,8	12,1	19,6	18,2	12,2	18,5
45-49 Jahre	49,7	56,1	40,6	31,8	43,9	39,6	51,7	37,3	44,0	46,0	44,1
50-54 Jahre	105,3	97,5	112,6	93,3	99,1	93,2	80,0	76,7	91,4	88,4	93,8
55-59 Jahre	143,1	158,0	177,7	149,0	196,9	151,8	173,0	191,2	203,9	158,5	170,3
60-64 Jahre	306,0	291,0	282,0	227,5	218,5	256,3	221,4	242,1	228,4	239,5	251,3
65-69 Jahre	498,4	439,5	399,2	430,3	434,9	403,5	346,0	342,7	420,9	318,6	403,4
70-74 Jahre	508,8	569,8	474,2	498,9	444,8	424,0	475,5	510,8	487,7	513,3	490,8
75-79 Jahre	705,0	567,0	423,4	558,6	536,5	526,3	521,0	573,9	603,3	505,4	552,1
80-84 Jahre	477,4	634,4	678,3	579,8	695,5	580,2	478,2	494,2	655,0	416,9	569,0
>84 Jahre	721,0	457,7	538,6	415,0	479,0	492,9	516,7	445,3	446,1	450,2	496,2
rohe Inzidenz Männer	95,4	94,3	91,3	88,1	92,6	89,6	88,2	93,9	102,4	92,3	92,8

Tab 4-4: Altersspezifische Lungenkrebsinzidenzen der Frauen pro 100.000 im Regierungsbezirk Münster 1993-2002 differenziert nach Diagnosejahr

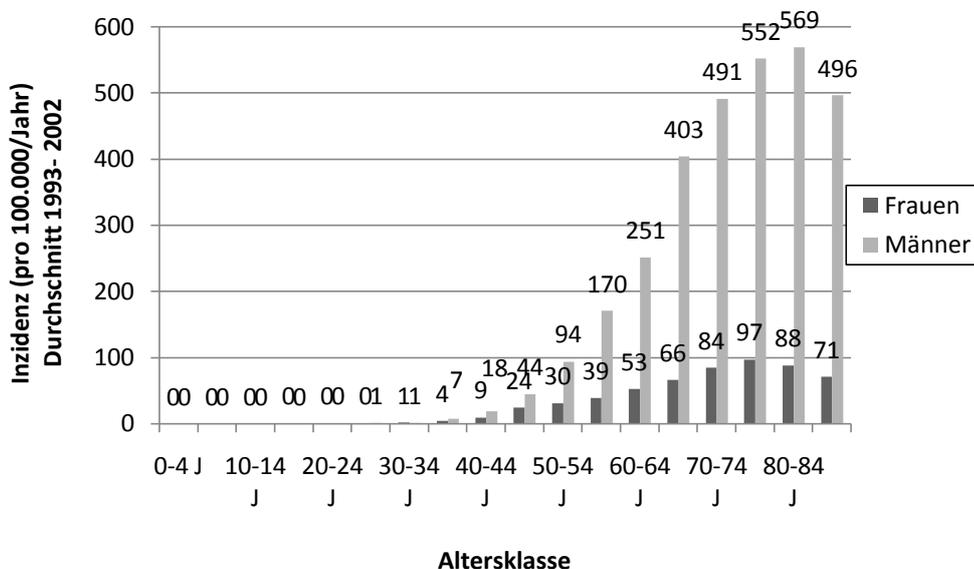
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Durchschnittl. Inzidenz pro Alters- gruppe
20-24 Jahre	0,0	0,0	1,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
25-29 Jahre	0,0	0,0	0,0	0,0	2,1	0,0	0,0	1,3	0,0	0,0	0,3
30-34 Jahre	0,9	0,0	2,7	2,7	0,9	0,9	1,8	0,9	2,0	1,0	1,4
35-39 Jahre	3,2	5,2	4,0	4,9	3,8	5,6	2,7	1,8	4,5	3,5	3,9
40-44 Jahre	4,8	8,1	11,4	11,1	8,7	4,2	10,2	12,9	8,7	13,2	9,3
45-49 Jahre	24,0	31,8	22,6	24,2	24,4	20,1	19,7	26,1	24,3	23,7	24,1
50-54 Jahre	13,5	31,3	27,5	38,2	21,4	28,8	34,9	42,8	34,5	31,9	30,5
55-59 Jahre	28,9	31,5	25,2	36,6	30,8	33,6	37,1	66,2	48,3	52,9	39,1
60-64 Jahre	48,8	46,8	60,0	58,2	41,5	49,0	45,2	59,6	58,5	59,5	52,7
65-69 Jahre	59,4	59,7	61,3	80,8	68,2	73,4	72,6	50,9	60,5	75,4	66,2
70-74 Jahre	74,6	79,9	65,5	88,1	77,9	83,5	83,7	93,1	111,2	87,1	84,5
75-79 Jahre	80,3	81,9	86,0	79,9	93,0	106,4	81,5	124,7	109,4	126,7	97,0
80-84 Jahre	98,4	73,8	71,1	65,4	94,7	88,3	80,8	70,1	127,9	110,9	88,1
>84 Jahre	56,2	64,1	61,1	81,5	68,2	59,1	68,2	71,7	74,3	103,3	70,8
rohe Inzidenz Frauen	20,3	22,1	21,6	25,3	22,9	24,2	23,9	28,7	29,4	30,7	24,9

4.3.2 Altersspezifische Inzidenz

Fasst man die altersspezifischen Inzidenzraten der Jahre 1993 bis 2002 aus Tabelle 3-1 zusammen, so ergibt sich eine durchschnittliche altersspezifische Inzidenz, die in Abb. 4-4 dargestellt ist.

Unter altersspezifischen Gesichtspunkten war die Inzidenz im Alter zwischen 80-84 Jahren mit 569 pro 100.000 (Männer) beziehungsweise zwischen dem 75. und 79. Lebensjahr mit 97 pro 100.000 (Frauen) am höchsten. Bei den 50-54jährigen Männern sowie den 45-49jährigen Frauen entsprach die Neuerkrankungsrate in der jeweiligen Altersklasse ungefähr den altersunabhängigen durchschnittlichen Neuerkrankungsraten.

Abb. 4-4: Altersspezifische Inzidenzraten des Bronchialkarzinoms pro 100.000 und Jahr, Regierungsbezirk Münster (Durchschnitt 1993-2002)



4.3.3 Altersstandardisierte Inzidenz

Die Neuerkrankungsrate (ESR) lag im Mittel der Jahre 1993 bis 2002 bei 87 pro 100.000 für die männliche sowie bei 19 pro 100.000 für die weibliche Bevölkerung. Dabei schwankten die jährlichen Werte zwischen 79 und 98 bzw. zwischen 15 und 22 Fällen pro 100.000 Einwohner (Tab. 4-5).

Tab. 4-5: Altersstandardisierte Inzidenz (ESR) von Bronchialkarzinomen: Regierungsbezirk Münster 1993 bis 2002, nach Geschlecht (pro 100.000/Jahr)

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Durchschnitt 1993-2002
Männer	98,3	93,5	88,8	84,5	87,8	83,5	80,4	83,4	89,7	79,1	86,9
Frauen	15,2	17,4	16,8	19,7	16,8	17,7	17,9	21,7	21,0	21,7	18,6

4.3.4 Kumulative Inzidenz

Die kumulative Inzidenz für ein Bronchialkarzinom ist für Menschen unter 35 Jahren bei beiden Geschlechtern vernachlässigbar gering. Das Risiko, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, liegt bei Männern zwischen dem 35. und 74. Lebensjahr bei durchschnittlich 7,4 Prozent. Frauen besitzen während dieses Lebensabschnitts mit 1,6 Prozent ein sehr viel geringeres Risiko. Unterdessen ist die kumulative Inzidenz für Frauen ab dem 75. Lebensjahr minimal geringer, in der männlichen Bevölkerung ist sie hingegen um 0,7 auf 8,1 Prozent gestiegen (Tab 4-6 und 4-7).

Tab. 4-6: Kumulative Inzidenz (in Prozent) des Bronchialkarzinoms: Männer, Regierungsbezirk Münster 1993 – 2002

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Durchschnitt 1993-2002
35-74 Jahre	8,2	8,2	7,6	7,3	7,3	7,0	6,8	7,1	7,5	6,9	7,4
≥75 Jahre	9,5	8,3	8,2	7,8	8,6	8,0	7,6	7,6	8,5	6,9	8,1

Tab. 4-7: Kumulative Inzidenz (in Prozent) des Bronchialkarzinoms: Frauen, Regierungsbezirk Münster 1993 – 2002

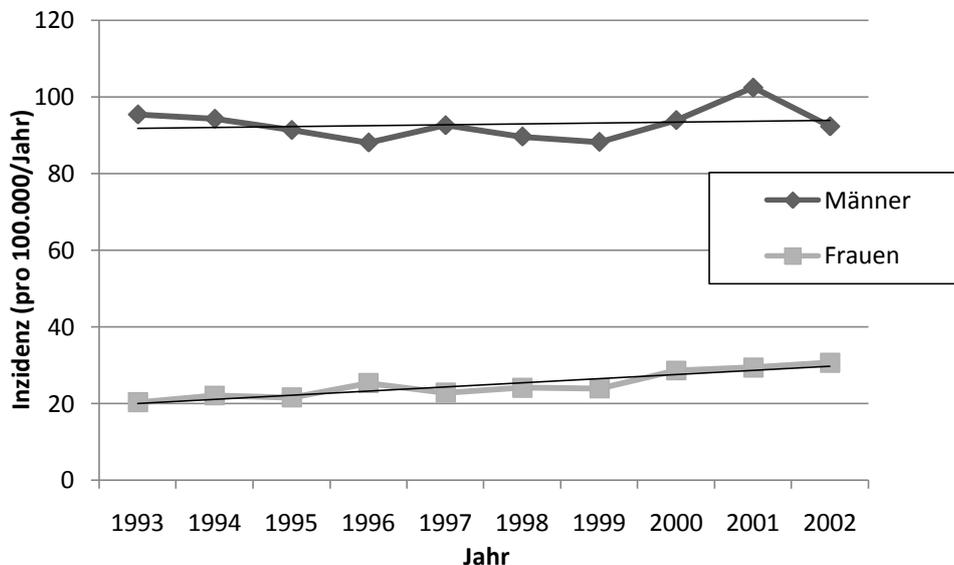
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Durchschnitt 1993-2002
35-74 Jahre	1,3	1,5	1,4	1,7	1,4	1,5	1,5	1,8	1,8	1,7	1,6
≥75 Jahre	1,2	1,1	1,1	1,1	1,3	1,3	1,2	1,3	1,6	1,7	1,3

4.3.5 Zeitliche Trends

4.3.5.1 Rohe Inzidenz

Im beobachteten Zeitraum nahm im Regierungsbezirk Münster die Rate der an einem Bronchialkarzinom neu erkrankten Männer zunächst leicht ab und stieg vorübergehend im Jahr 2000 und 2001 wieder an. Daraus ergab sich insgesamt eine lineare Trendzunahme jährlich um 0,2 Fälle pro 100.000 Männer ($p=0,63$). Im Gegensatz dazu stieg die rohe Inzidenz in der weiblichen Bevölkerung relativ konsistent um durchschnittlich 1,7 neue Fälle pro 100.000 und Jahr beträchtlicher an ($p<0,001$) (Abb. 4-5).

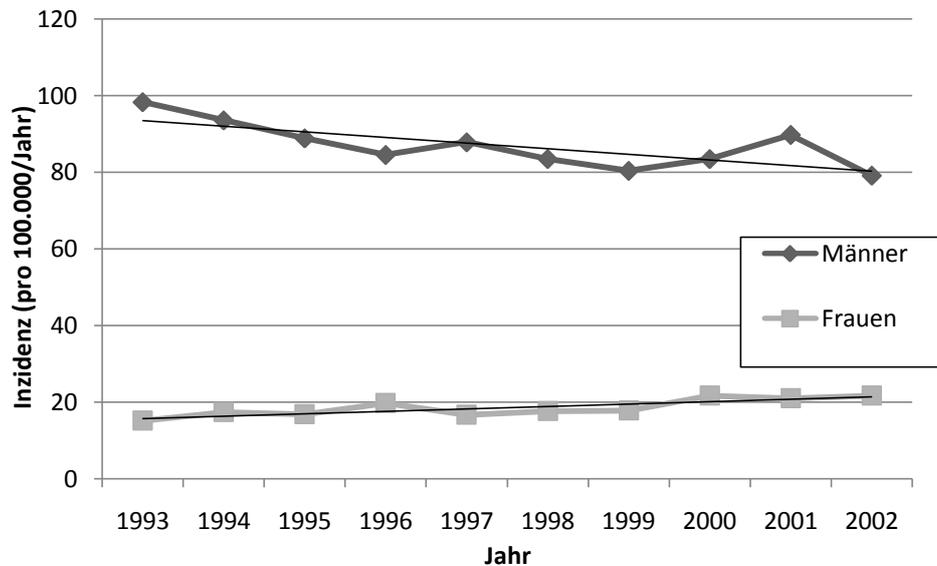
Abb. 4-5: Rohe Inzidenzraten für den Regierungsbezirk Münster im zeitlichen Verlauf (1993-2002) differenziert nach Geschlecht (in Fälle/100.000/Jahr)



4.3.5.2 Altersstandardisierte Inzidenz

Die altersstandardisierte Inzidenz für Lungenkrebs (europäische Altersstandardpopulation) zeigt im beobachteten Zeitraum gegensätzliche geschlechtsspezifische Trends auf. Während in der weiblichen Bevölkerung die Zahl der Neuerkrankungsfälle für das Bronchialkarzinom anstieg, war bei den Männern ein Sinken derselben auszumachen. Dabei war der Abfall der Inzidenz bei den Männern mit jährlich etwa 1,47 pro 100.000 ($p=0,01$) mehr als doppelt so hoch wie die Steigerung im Trend der Frauen von 0,63 pro 100.000 ($p=0,003$) (Abb. 4-6). Beide Trends waren statistisch signifikant.

Abb. 4-6: Altersstandardisierte Inzidenzraten (ESR) für den Regierungsbezirk Münster im zeitlichen Verlauf (1993-2002) differenziert nach Geschlecht (pro 100.000/Jahr)



4.4 Sterberaten (Mortalitätsraten) für das Bronchialkarzinom im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)

4.4.1 Rohe Mortalität

Im Beobachtungszeitraum lagen die rohen Mortalitätsraten für das Bronchialkarzinom in der männlichen Bevölkerung durchschnittlich bei 82 sowie in der weiblichen Bevölkerung im Mittel bei 22,9 pro 100.000 Einwohner und Jahr (Abb. 4-8 und 4-9).

Tab 4-8: Altersspezifische Lungenkrebsmortalitäten und rohe Gesamtmortalität der Männer pro 100.000 im Regierungsbezirk Münster 1993-2002 differenziert nach Diagnosejahr

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Inzidenz pro Altersgruppe
<15 Jahre	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0
15-19 Jahre	0,0	0,0	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
20-24 Jahre	1,1	0,0	0,0	1,3	0,0	0,0	0,0	1,3	0,0	0,0	0,4
25-29 Jahre	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
30-34 Jahre	2,7	1,8	1,7	0,8	0,8	0,8	1,7	1,8	0,9	0,0	1,3
35-39 Jahre	5,2	4,0	5,9	3,8	5,6	7,3	2,7	3,5	4,3	5,1	4,7
40-44 Jahre	20,8	18,2	14,6	18,5	15,9	11,4	12,1	12,7	11,5	12,2	14,8
45-49 Jahre	41,2	41,1	36,8	29,4	34,4	31,4	40,2	35,1	31,9	25,7	34,7
50-54 Jahre	84,9	78,5	81,7	81,4	72,5	67,0	75,8	68,9	62,6	66,6	74,0
55-59 Jahre	132,0	110,1	127,8	143,2	144,4	153,1	124,1	160,4	122,0	132,3	134,9
60-64 Jahre	258,8	241,3	247,7	207,2	204,6	223,5	185,8	205,1	189,1	167,3	213,0
65-69 Jahre	425,3	369,1	364,6	366,5	380,3	335,4	344,3	322,8	291,2	294,1	349,4
70-74 Jahre	527,7	523,2	514,4	472,2	435,5	419,7	390,2	423,1	439,5	423,9	456,9
75-79 Jahre	613,3	584,8	428,7	504,1	508,9	558,8	527,8	573,9	509,0	529,2	533,9
80-84 Jahre	578,2	595,2	657,8	564,9	786,6	562,1	524,2	502,3	579,2	387,1	573,8
>84 Jahre	634,0	445,6	515,7	538,4	585,5	451,8	604,5	435,4	405,5	407,3	502,4
rohe Mortalität Männer	86,9	81,1	82,3	81,2	84,1	82,0	79,9	84,1	80,3	78,7	82,1

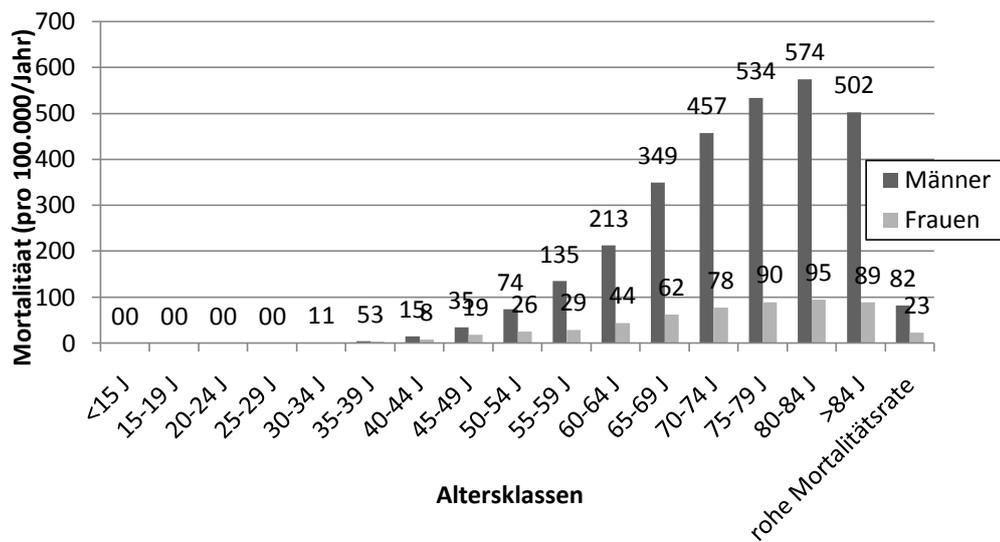
Tab 4-9: Altersspezifische Lungenkrebsmortalitäten und rohe Gesamt mortalität der Frauen pro 100.000 im Regierungsbezirk Münster 1993-2002 differenziert nach Diagnosejahr

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Inzidenz pro Altersgruppe
<15 Jahre	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0
15-19 Jahre	0,0	0,0	1,5	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3
20-24 Jahre	0,0	0,0	1,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
25-29 Jahre	0,0	0,9	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2
30-34 Jahre	3,8	0,9	0,9	1,8	0,0	1,8	0,9	0,9	0,0	0,0	1,1
35-39 Jahre	4,3	1,0	5,0	2,9	1,9	7,5	2,7	0,9	1,8	4,4	3,2
40-44 Jahre	13,1	5,8	4,5	13,3	7,6	5,3	5,1	11,0	6,8	4,7	7,7
45-49 Jahre	18,0	18,8	21,3	14,0	19,5	21,3	18,5	17,0	17,7	19,4	18,5
50-54 Jahre	16,0	16,9	26,0	32,1	18,4	27,3	20,3	32,1	34,5	34,3	25,8
55-59 Jahre	16,8	29,2	24,0	21,7	32,0	29,8	21,2	39,7	38,9	35,8	28,9
60-64 Jahre	46,0	32,6	48,9	48,7	38,9	38,0	35,7	56,1	37,4	60,7	44,3
65-69 Jahre	66,4	55,5	59,9	65,2	72,6	70,4	63,7	53,8	52,1	64,6	62,4
70-74 Jahre	58,7	76,9	64,0	59,7	68,9	89,5	80,7	100,6	83,8	94,9	77,8
75-79 Jahre	77,6	62,1	65,1	82,2	72,8	100,9	86,7	107,7	116,2	125,0	89,6
80-84 Jahre	108,8	78,9	68,5	76,8	94,7	127,2	102,8	76,7	95,9	123,8	95,4
>84 Jahre	67,4	92,6	115,4	88,0	71,3	73,8	76,7	91,7	92,1	125,3	89,4
rohe Mortalität Frauen	20,2	19,2	20,8	21,1	21,0	24,7	21,5	26,1	24,8	29,7	22,9

4.4.2 Altersspezifische Mortalität

Schon aufgrund der Tatsache, dass Lungenkrebs eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist, gibt es nur vereinzelt Todesfälle im Alter unter 45 Jahren. So liegt die altersspezifische Mortalitätsrate in der Kohorte der unter 45-Jährigen bei den Männern unter 15 pro 100.000 und bei den Frauen bei unter 10 pro 100.000. Mit dem Alter steigen die Sterberaten bei beiden Geschlechtern stetig an, bis sie in der Altersklasse der 80-bis 84-Jährigen ihr Maximum erreichen. Hier liegt die Mortalität der Männer mit 573,8 pro 100.000 sechs Mal höher als die der Frauen mit 95,4 pro 100.000 (Abb. 4-7).

Abb. 4-7: Durchschnittliche altersspezifische Mortalitätsrate an Bronchialkarzinomen: Regierungsbezirk Münster, 1993-2002, nach Geschlecht (pro 100.000/Jahr)



4.4.3 Altersstandardisierte Mortalität

Die für den Beobachtungszeitraum gemittelte altersstandardisierte Mortalität war bei den Männern mit 77 pro 100.000 4,7 Mal höher als bei den Frauen, die eine Rate von 16,4 pro 100.000 aufwiesen (Tab 4-10). Dieser Faktor ließ sich ebenso beim geschlechtsspezifischen Unterschied der altersstandardisierten Inzidenzraten (Kap. 4.3.3) feststellen.

Tab. 4-10: Altersstandardisierte Mortalitätsraten (ESR) an Bronchialkarzinomen: Regierungsbezirk Münster, 1993 - 2002, nach Geschlecht (pro 100.000/Jahr)

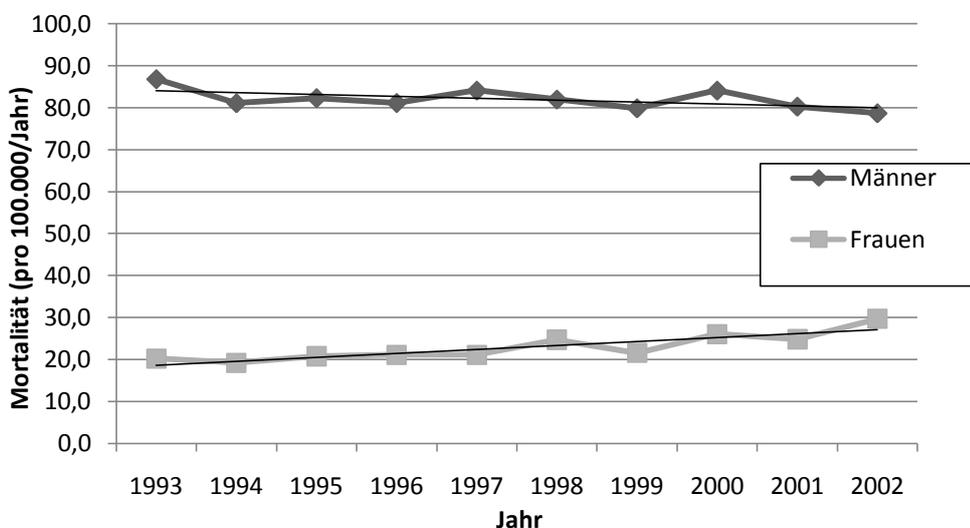
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Durchschnitt 1993-2002
Männer	89,0	81,3	80,2	78,5	80,1	76,0	73,3	75,0	69,4	67,0	77,0
Frauen	14,9	14,0	15,6	15,9	15,4	17,6	14,9	18,5	17,3	20,0	16,4

4.4.4 Zeitliche Trends

4.4.4.1 Rohe Mortalität

Im beobachteten Zeitraum glich sich das Niveau der rohen Lungenkrebssterblichkeit des Regierungsbezirks Münster in der weiblichen Bevölkerung immer mehr dem der männlichen Bevölkerung an, wobei die durchschnittliche Mortalitätsrate der Männer zwischen 1993 und 2002 immer noch um das 3,6fache höher lag. Während in der männlichen Bevölkerung seit 1993 alle zwei Jahre ein Lungenkrebstoter pro 100.000 und Jahr weniger zu beklagen war ($p=0,08$), stieg die Lungenkrebsmortalität bei den Frauen jährlich um eins ($p=0,001$) (Abb. 4-8).

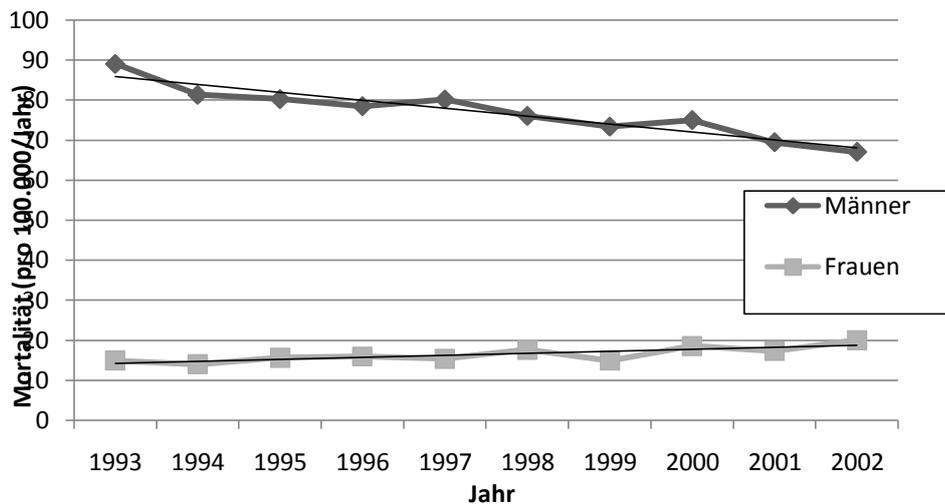
Abb. 4-8: Rohe Mortalitätsraten für Bronchialkarzinome: Regierungsbezirk Münster, 1993 - 2002, nach Geschlecht (pro 100.000/Jahr)



4.4.4.1 Altersstandardisierte Mortalität

In der männlichen Bevölkerung des Regierungsbezirks Münster ist die altersstandardisierte Inzidenz im Verlauf des Beobachtungszeitraumes stark gesunken. Während 1993 noch 89 Menschen pro 100.000 an einem Bronchialkarzinom verstarben, waren es 2002 lediglich 77. Im Schnitt sank damit die Lungenkrebsmortalität um 2 pro Jahr ($p=0,001$). Dem entgegen wurde in der weiblichen Bevölkerung ein leichter Anstieg der Sterbezahlen zwischen 1993 und 2002 registriert. So stieg die Mortalität in den beobachteten zehn Jahren von 14,9 auf 20 pro 100.000, was einer Erhöhung der Rate um 0,5 pro Jahr entspricht ($p=0,005$) (Abb. 4-9).

Abb. 4-9. Altersstandardisierte Mortalitätsraten (ESR) für Bronchialkarzinome: Regierungsbezirk Münster, 1993-2002, nach Geschlecht (pro 100.000/Jahr)



3.5 Mortalität und Inzidenz: der M/I-Quotient

Bei gleichzeitiger Betrachtung der Inzidenz und der Mortalität fällt auf, dass sich beide Raten in ihrem Wert nur sehr wenig voneinander unterscheiden. Der durchschnittliche M/I- Quotient betrug 0,89 bei den Männern sowie 0,88 bei den Frauen. Somit befinden sich die Werte für beide Geschlechter nahe des Wertes 1, was einen Anhalt für die hohe Letalität von Lungenkrebs liefert (Tab 4-11).

Tab. 4-11: M/I-Quotienten von Lungenkrebs im zeitlichen Verlauf differenziert nach Geschlecht: Regierungsbezirk Münster, 1993-2002

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Durchschnitt 1993-2002
Männer	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,8	0,8	0,9
Frauen	1,0	0,8	0,9	0,8	0,9	1,0	0,8	0,9	0,8	0,9	0,9

4.6 DCO-Fälle im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)

Der Anteil von DCO-Fällen im gesamten Datensatz der Bronchialkarzinome des Beobachtungszeitraums betrug 11,3 Prozent. Relevante geschlechtsspezifische Unterschiede finden sich nicht. Im zeitlichen Verlauf schwankten die Raten zwischen 8,8 Prozent (Frauen 1994) und 15,8 Prozent (Männer 1995). Ein signifikanter Trend hin zu einem geringeren beziehungsweise

höheren DCO-Anteil lässt sich nicht feststellen (Männer: $p=0,3$; Frauen: $p=0,5$) (Tab 4-12). Da die lediglich durch Totenscheine erfassten Lungenkrebsfälle nur sehr wenige spezifische Informationen bieten, wurden die DCO-Fälle bei den folgenden Fragestellungen außer Acht gelassen.

Tab. 4-12: DCO-Anteile für Bronchialkarzinome im zeitlichen Verlauf differenziert nach Geschlecht: Regierungsbezirk Münster, 1993-2002

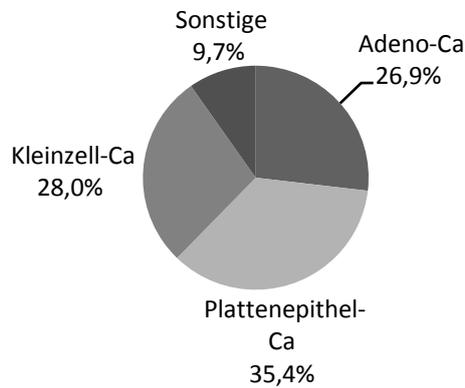
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Durchschnitt 1993-2002
Männer	9,7 %	8,8 %	12,0 %	11,4 %	11,2 %	12,9 %	11,7 %	10,7 %	13,7 %	9,6 %	11,2 %
Frauen	9,4 %	11,0 %	15,8 %	9,5 %	10,5 %	10,9 %	9,1 %	12,2 %	15,2 %	11,6 %	11,6 %

4.7 Histomorphologie von Lungenkrebs im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)

4.7.1 Allgemeine histomorphologische Verteilung

Das Bronchialkarzinom lässt sich nach verschiedenen histomorphologischen Subtypen noch exakter differenzieren (Kap 3.4). Im beobachteten Zeitraum war das Plattenepithelkarzinom mit mehr als einem Drittel (35,4 Prozent) aller dem Krebsregister ausreichend beschriebenen Fälle der häufigste Lungenkrebssubtyp. Es folgten das kleinzellige Bronchialkarzinom mit 28,0 Prozent sowie das Adenokarzinom mit 26,9 Prozent. Alle weiteren registrierten Bronchialkarzinome wurden unter der Rubrik „Sonstige“ zusammengefügt. Sie setzt sich mit einem Anteil von etwa 9,7 Prozent aus allen anderen seltenen Lungenkrebssubtypen sowie aus gemischten Karzinomen zusammen. Aufgrund fehlender Informationen können circa 30 Prozent aller registrierten Bronchialkarzinome ($n=4810$) im Beobachtungszeitraum hinsichtlich ihrer Morphologie nicht näher differenziert werden. Diese Lungenkrebsfälle werden im Folgenden nicht weiter berücksichtigt. Da die Datenlage bei Männern und Frauen diesbezüglich nahezu gleich ist sind geschlechtsspezifische Differenzierungen dennoch möglich.

Abb. 4-10: Histologische Typen des Bronchialkarzinoms; Regierungsbezirk Münster 1993 - 2002 (ausgenommen „Karzinome ohne nähere Angaben“ und DCO-Fälle) (n= 10231)



4.7.2 Histomorphologie differenziert nach Geschlecht

Im Regierungsbezirk Münster waren im Beobachtungszeitraum signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der histomorphologischen Ausprägung von Lungenkrebs auszumachen ($X^2=240,13$; $p<0,0001$). Während in der männlichen Bevölkerung das Plattenepithelkarzinom mit einem Anteil von 39,2 Prozent das mit Abstand am häufigsten anzutreffende Bronchialkarzinom darstellte, wurden in der weiblichen Bevölkerung mit jeweils circa 33,2 bzw. 34,9 Prozent in hohem Maße kleinzellige beziehungsweise Adenokarzinome diagnostiziert. Umgekehrt spielten das Plattenepithelkarzinom bei den Frauen (22 Prozent) sowie das kleinzellige (26,5 Prozent) und das Adenokarzinom (24,6 Prozent) bei den Männern eine untergeordnete Rolle (Tab. 4-13).

Tab. 4-13: Histologische Typen des Bronchialkarzinoms: Regierungsbezirk Münster, 1993 – 2002, nach Geschlecht (ausgenommen DCO-Fälle)

Adenokarzinom		Plattenepithelkarzinom		kleinzelliges Karzinom		Sonstige		Gesamt	
n=	Prozent	n=	Prozent	n=	Prozent	n=	Prozent	n=	Prozent
1971	24,6	3134	39,2	2124	26,5	776	9,7	8005	100
777	34,9	490	22	739	33,2	220	9,9	2226	100
2748	26,9	3624	35,4	2863	28	996	9,7	10231	100

4.7.3 Histomorphologie differenziert nach Geschlecht und Alter

Unter geschlechtsspezifischen Gesichtspunkten gibt es signifikante Unterschiede bei der Verteilung von Lungenkrebs auf die verschiedenen Tumorsubtypen.

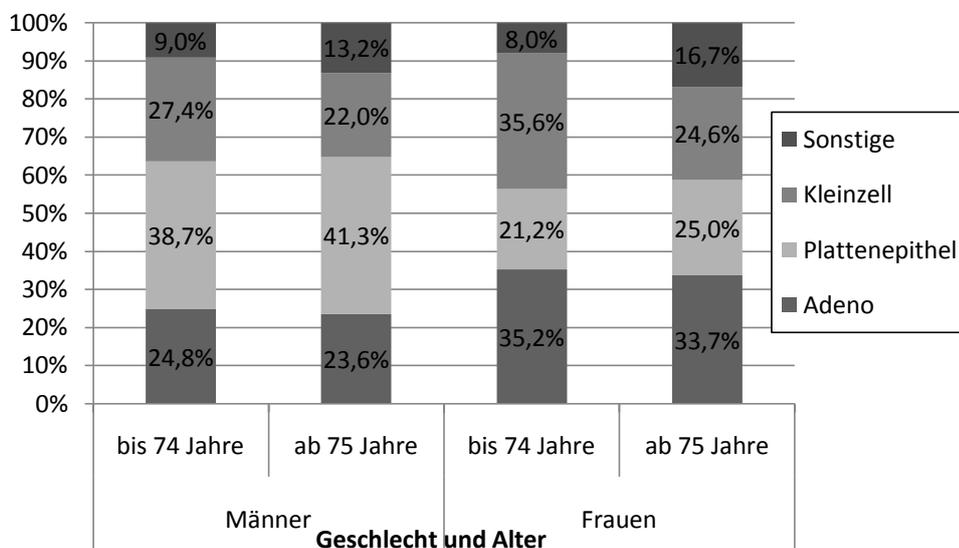
Das Plattenepithelkarzinom stellte in der männlichen Bevölkerung des Regierungsbezirks Münster sowohl bei den älteren Patienten ab 75 Jahren als auch bei den vor dem 75. Lebensjahr Erkrankten den größten Anteil der Bronchialkarzinome dar. Im Gegensatz dazu war unter den Frauen in beiden Alterskohorten das Adenokarzinom die häufigste Tumorart.

Fast jeder vierte maligne Lungentumor der männlichen Registrierten war altersunabhängig ein Adenokarzinom. Das kleinzellige Karzinom spielte in der jüngeren Kohorte eine etwas größere Rolle als in der Gruppe der über 74-Jährigen.

Während bei den Frauen in der Altersgruppierung der über 74-Jährigen das kleinzellige und das Plattenepithelkarzinom nahezu den gleichen Anteil der Bronchialkarzinome ausmachten, dominierte in jüngerem Alter das kleinzellige Karzinom klar vor dem Plattenepithelkarzinom (Abb. 4-11).

Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen älteren Alters fallen mehr Patienten in die Rubrik der sonstigen Bronchialkarzinome (Erkrankte <75 Jahre: $\chi^2=210,56$; $p<0,0001$. Erkrankte >74 Jahre: $\chi^2=43,25$; $p<0,0005$).

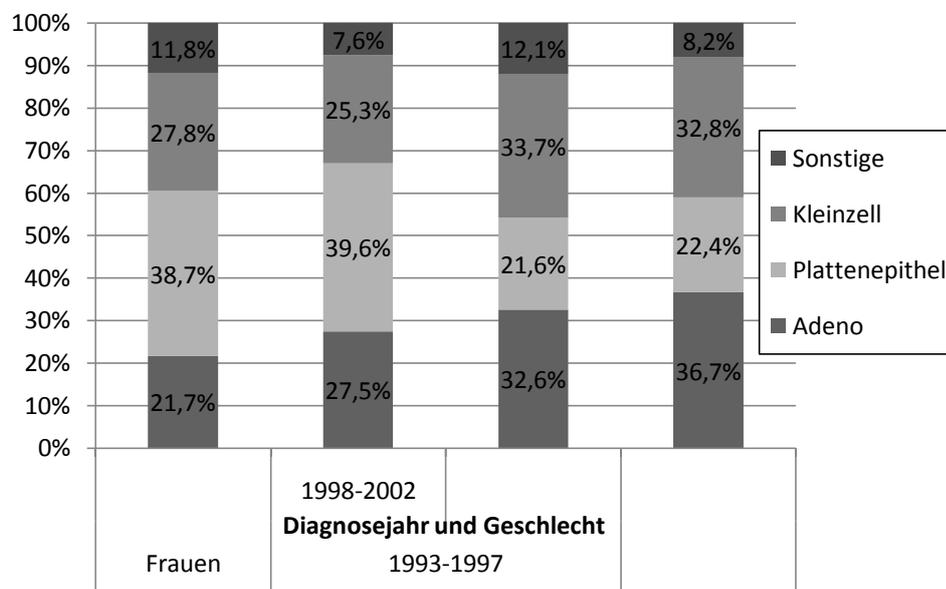
Abb. 4-11: Histologische Typen des Bronchialkarzinoms: Regierungsbezirk Münster, 1993 - 2002, nach Geschlecht und Alter (ohne „Karzinome ohne nähere Angaben“ und DCO-Fälle) (n=10231)



4.7.4 Histomorphologie differenziert nach Geschlecht und Diagnosezeitraum

Bei Untergliederung des Beobachtungszeitraumes in zeitlich zwei gleich große Gruppen (Gruppe 1: Diagnosezeitraum 1993-1997; Gruppe 2: 1998-2002) lässt sich ein leichter, aber signifikanter Trend in Bezug auf die histomorphologische Verteilung sowohl in der weiblichen ($\chi^2=11,33$; $p=0,01$) als auch in der männlichen Kohorte ($\chi^2=7,13$; $p<0,0001$) ausmachen. Bei nahezu gleichen Werten für das Plattenepithelkarzinom stieg sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen die Gruppe der Adenokarzinome auf Kosten der Rubrik „Sonstige“ um circa vier beziehungsweise fünf Prozent. Zudem kommt das kleinzellige Karzinom bei den Männern in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes etwas seltener (-2,5 Prozent) vor als noch in der ersten Hälfte (Abb. 4-12).

Abb. 4-12: Morphologische Typen des Bronchialkarzinoms: Regierungsbezirk Münster, nach Geschlecht und Diagnosezeitraum (ohne „Karzinome ohne nähere Angaben“ und DCO-Fälle) (n=10231)



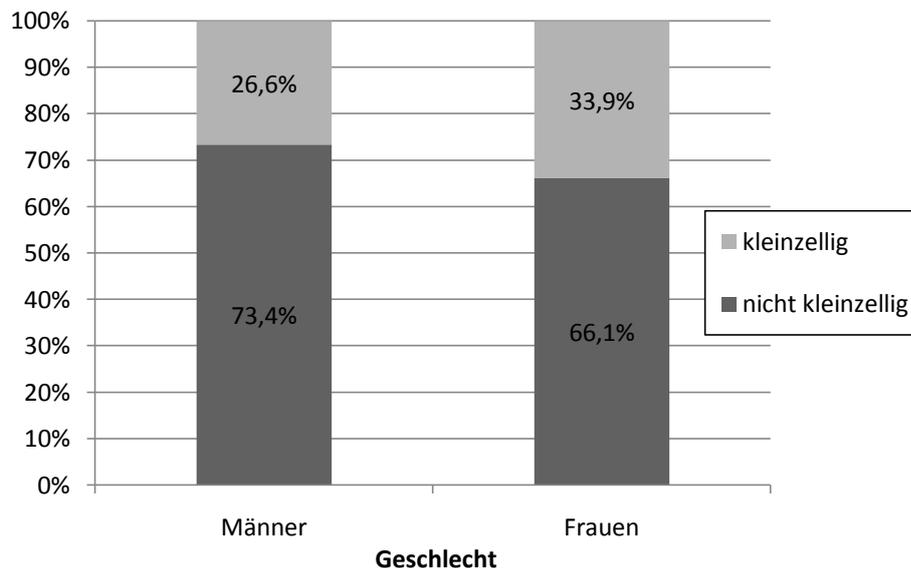
4.8 Zelltypen des Bronchialkarzinoms im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)

4.8.1 Zelltyp differenziert nach Geschlecht

Lungenkrebs lässt sich histomorphologisch auch unter einem anderen Gesichtspunkt betrachten. Dabei wird lediglich zwischen einem kleinzelligen (SCLC) und nicht-kleinzelligen (NSCLC) Bronchialkarzinom unterschieden. Vorteil dieser doch eher grob orientierenden Einteilung ist, dass sich die Gruppe der nicht näher auszuwertenden Fälle leicht verkleinert und damit die Aussagekraft des oben zum Teil bereits beschriebenen Unterschiedes zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der histomorphologischen Verteilung weiter verstärkt wird.

Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom stellt mit 73,4 (Männer) beziehungsweise 66,1 Prozent (Frauen) bei beiden Geschlechtern die größte Gruppe dar. Das kleinzellige Bronchialkarzinom ist jedoch unter den weiblichen Patientinnen um 7,3 Prozent stärker vertreten als in der männlichen Untersuchungsgruppe ($X^2=44,59$; $p<0,0005$) (Abb. 4-13).

Abb. 4-13: Zelltyp der Bronchialkarzinome: Regierungsbezirk Münster 1993 - 2002, nach Geschlecht (ohne DCO-Fälle und „ohne nähere Angaben“) (n=10157)



4.8.2 Zelltyp differenziert nach Geschlecht und Alter bei Diagnosestellung

Allgemein werden kleinzellige Bronchialkarzinome durchschnittlich öfter bei jüngeren Patienten diagnostiziert als nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome. Dieses Phänomen wird in der weiblichen Bevölkerung ($X^2=15,98$; $p<0,0005$) etwas stärker beobachtet als in der männlichen Bevölkerung ($X^2=9,28$; $p=0,01$) (Tab 4-14).

Tab. 4-14: Zelltyp der Bronchialkarzinome: Regierungsbezirk Münster 1993 - 2002, nach Geschlecht und Alter bei Diagnosestellung (ohne „Karzinome ohne nähere Angaben“ und DCO-Fälle)

Geschlecht	Alter	Zelltyp				Gesamtergebnis	
		nicht-kleinzellig		kleinzellig		n=	Prozent
		n=	Prozent	n=	Prozent	n=	Prozent
Männer	unter 35 Jahre	9	69,2	4	30,8	13	100,0
	35-74 Jahre	4894	72,7	1834	27,3	6728	100,0
	über 74 Jahre	951	76,9	286	23,1	1237	100,0
Männer Summe		5854	73,4	2124	26,6	7978	100,0
Frauen	unter 35 Jahre	15	88,2	2	11,8	17	100,0
	35-74 Jahre	1104	64,1	618	35,9	1722	100,0
	über 74 Jahre	321	73,0	119	27,0	440	100,0
Frauen Summe		1440	66,1	739	33,9	2179	100,0
Gesamtergebnis		7294	71,8	2863	28,2	10157	100,0

4.9 Lokalisation von Lungenkrebs im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)

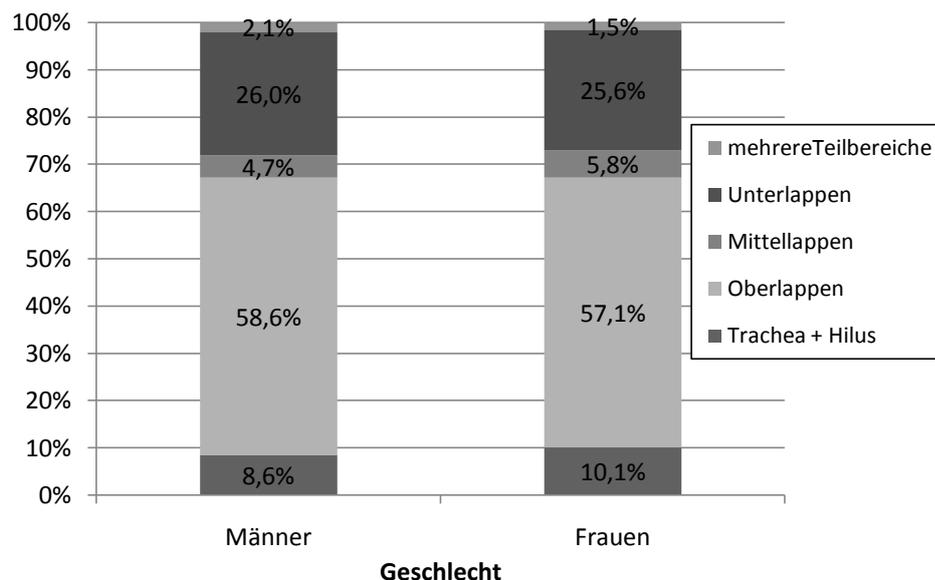
4.9.1 Lokalisation differenziert nach Geschlecht

In den vorliegenden Daten des Krebsregisters für den Regierungsbezirk Münster wurden für circa 60 Prozent aller Lungenkrebsfälle keine Angaben zur Lokalisation des Primärtumors gemacht. Im Folgenden werden alle Datensätze mit diesbezüglich fehlenden Informationen nicht berücksichtigt.

Da sich geschlechtsspezifisch keine nennenswerten Unterschiede hinsichtlich der Missingraten finden, können die vorhandenen Daten zumindest dem Vergleich zwischen Männern und Frauen dienen, sind jedoch nur unter großem Vorbehalt auf die gesamte Kohorte zu beziehen.

Generell lassen sich nur minimale und nicht signifikante Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern ausmachen ($\chi^2=8,4$; $p=0,078$). Fast zwei Drittel (Männer 58,6 Prozent, Frauen 57,1 Prozent) aller Bronchialkarzinome sind im Oberlappen lokalisiert. Jeder vierte Tumor (Männer 26 Prozent, Frauen 25,2 Prozent) wurde dagegen im Unterlappen gefunden, circa jeder Zehnte (Männer 8,6 Prozent, Frauen 10,1 Prozent) befand sich im Hauptbronchus. Lungenkrebs im Mittellappen war mit ungefähr 5-6 Prozent (Männer 4,7 Prozent, Frauen 5,8 Prozent) recht selten. Zu beachten ist dabei jedoch, dass lediglich die rechte Lunge einen solchen Lappen überhaupt besitzt. Als Rarität fanden sich Bronchialkarzinome in der Trachea und in der Hilusregion (Männer 2,1 Prozent, Frauen 1,5 Prozent). Bei den folgenden Fragestellungen wird hinsichtlich der Lokalisation des Primärtumors nur noch zwischen „Trachea + Hilus“, „Lappen“ (Oberlappen + Mittellappen + Unterlappen) und „mehrere Teilbereiche“ differenziert. Dies entspricht grob der Unterscheidung zwischen peripherem (Lappen) und zentralem (Trachea + Hilus) Bronchialkarzinom (Abb. 4-14).

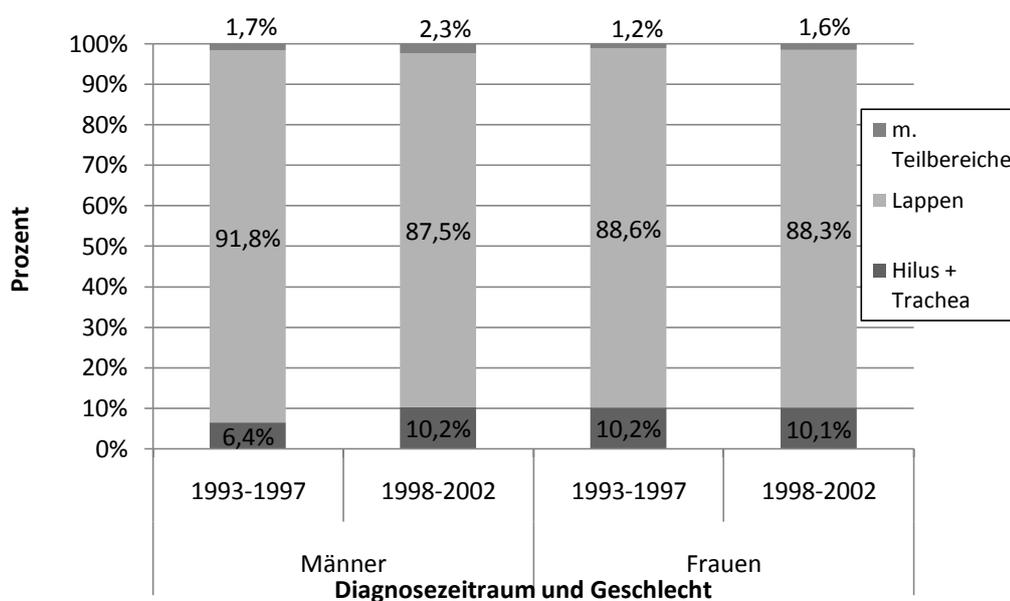
Abb. 4-14: Lokalisation der Bronchialkarzinome: Regierungsbezirk Münster 1993 - 2002, nach Geschlecht (ohne DCO und „ohne nähere Angaben“) (n=5984)



4.9.2 Lokalisation differenziert nach Geschlecht und Diagnosezeitraum

Beim Splitten des Diagnosezeitraumes in 2 gleich große Zeitabschnitte sind in Bezug auf die Lokalisation der registrierten Bronchialkarzinome in der weiblichen Bevölkerung keine signifikanten Veränderungen ersichtlich ($\chi^2=0,366$; $p=0,83$). In der männlichen Bevölkerung fällt dagegen auf, dass der Anteil der in Hilus und Trachea lokalisierten Karzinome im zeitlichen Verlauf um 3,8 Prozent auf 10,2 Prozent und damit auf das Niveau der Frauen angestiegen ist ($\chi^2= 23,56$; $p<0,0005$). Der Anteil des in den Lappen befindlichen Lungenkrebses sank dadurch konsekutiv (Abb. 4-15).

Abb. 4-15: Lokalisation der Bronchialkarzinome: Regierungsbezirk Münster 1993 - 2002, nach Geschlecht und Diagnosezeitraum (ohne „ohne nähere Angaben“ und DCO-Fälle) (n=5984)



4.9.3 Lokalisation differenziert nach Geschlecht und Alter bei Diagnosestellung

Während unter den Frauen das Patientenalter einen unwesentlichen Faktor für die Lokalisation von Lungenkrebs darstellt ($\chi^2=1,57$; $p=0,81$), fällt in der männlichen Bevölkerung ein hoher Anteil von Bronchialkarzinomen im Hilus- und Trachealbereich bei den Patienten unter 35 Jahren auf. Aufgrund der geringen Größe des auswertbaren Datensatzes (s.o) ist dieser Unterschied allerdings nicht signifikant ($\chi^2=5,03$; $p=0,28$).

Es gab keinen Fall in der Gruppe der unter 35-Jährigen mit einem Bronchialkarzinom in mehreren Teilbereichen (Tab. 4-15).

Tab. 4-15: Lokalisation der Bronchialkarzinome: Regierungsbezirk Münster 1993 - 2002, nach Geschlecht und Patientenalter bei Diagnosestellung

Geschlecht	Altersklassen	Lokalisation						Gesamtergebnis	
		Hilus + Trachea		Lappen		mehrere Teilbereiche			
		n=	Prozent	n=	Prozent	n=	Prozent	n=	Prozent
Männer	< 35 Jahre	1	20,0	4	80,0	0	0,0	5	100,0
	35-74 Jahre	336	8,5	3522	89,6	74	1,9	3932	100,0
	> 74 Jahre	67	8,8	674	88,2	23	3,0	764	100,0
Summe Männer		404	8,6	4200	89,3	97	2,1	4701	100,0
Frauen	< 35 Jahre	1	9,1	10	90,9	0	0,0	11	100,0
	35-74 Jahre	102	10,6	848	88,1	13	1,3	963	100,0
	> 74 Jahre	27	8,7	276	89,3	6	1,9	309	100,0
Summe Frauen		130	10,1	1134	88,4	19	1,5	1283	100,0
Gesamtergebnis		534	8,9	5334	89,1	116	1,9	5984	100,0

3.10 Stadienverteilung im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)

4.10.1 Stadienverteilung nach TNM-Klassifikation differenziert nach Geschlecht

Die Auswertung der vorliegenden Daten ist unter dem Gesichtspunkt der Stadieneinteilung problematisch. Grund dafür ist die sehr hohe Rate an registrierten Fällen ohne Informationen über die Ergebnisse des Stagings nach Diagnosestellung.

So fanden sich für die TNM-Klassifikation bei 49,5 Prozent der Fälle keine Angaben zur lokalen Tumorausbreitung (T) sowie bei 52,6 Prozent keine Informationen über den Lymphknotenstatus (N). 57,9 Prozent der Datensätze ließen die Frage über das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) ebenfalls offen. Die großen Gruppen der „Missings“ unterschieden sich geschlechtsspezifisch um höchstens 3-4 Prozent.

Zusätzlich zur hohen Missingrate wurde in 2,4 Prozent (T), 6 Prozent (N) beziehungsweise 7 Prozent (M) der Fälle in den jeweiligen Sparten eine 9 für „unbekannt“ angegeben.

In der Auswertung wurden alle Bronchialkarzinomfälle mit komplett fehlenden Informationen hinsichtlich des Tumorstadiums sowie alle DCO-Fälle nicht berücksichtigt.

Unter dem Gesichtspunkt der Stadieneinteilung nach TNM fiel eine wesentliche Übereinstimmung zwischen den Geschlechtern auf. Es waren lediglich leichte Tendenzen bei der Ausbreitung des Primärtumors (T) sowie bei der Fernmetastasierung zu beobachten: Frauen befanden sich bei Diagnosestellung etwas häufiger in einem fortgeschrittenen Stadium (also T3+4, N+ und M1) als Männer. Die beschriebenen Ergebnisse sind statistisch signifikant (T: $p=0,0001$, N: $p=0,01$, M: $p=0,002$). Allerdings sei erneut auf die hohe Missingrate verwiesen, welche die Validität negativ beeinflussen dürfte (Abb. 4-16 bis 4.18).

Abb. 4-16: TNM-Klassifikation nach Primärtumor (T) der Bronchialkarzinome: Regierungsbezirk Münster 1993 - 2002, nach Geschlecht (ohne „Karzinome ohne nähere Angaben“ und DCO-Fälle) (n=7531)

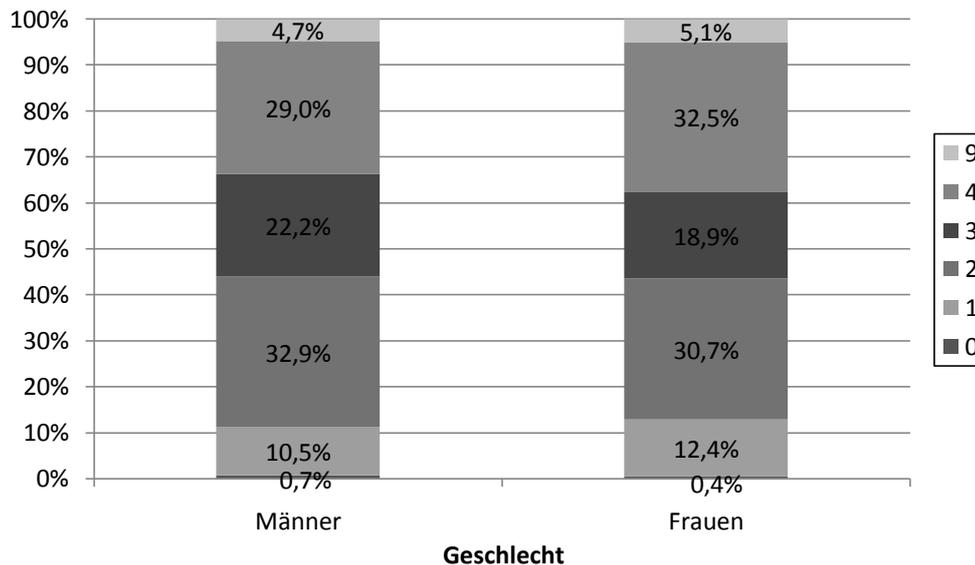


Abb. 4-17: TNM-Klassifikation nach Nodalstatus (N) der Bronchialkarzinome: Regierungsbezirk Münster 1993 - 2002, nach Geschlecht (ohne „ohne nähere Angaben und DCO-Fälle) (n=7079)

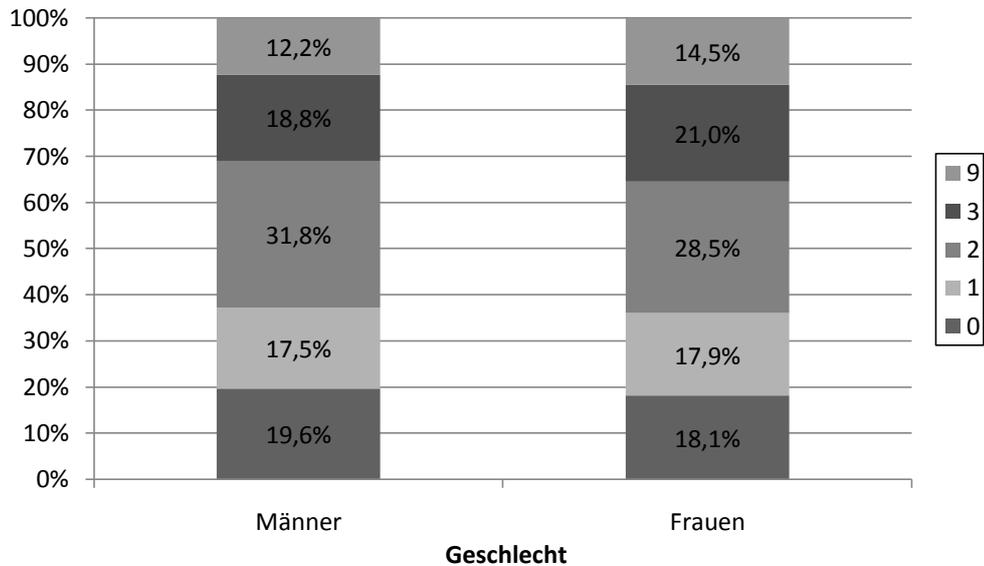
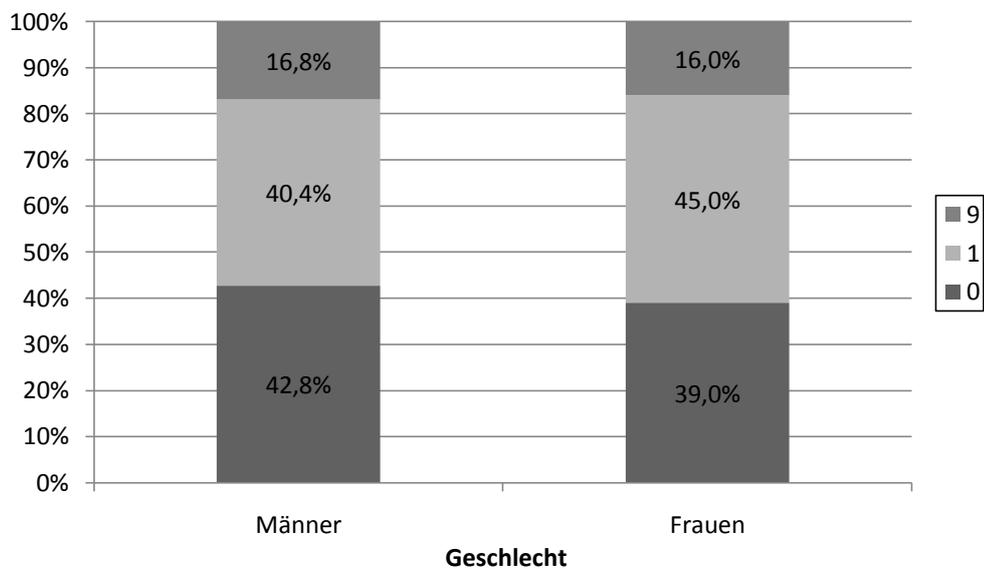


Abb. 4-18: TNM-Klassifikation nach Fernmetastasierung (M) der Bronchialkarzinome: Regierungsbezirk Münster 1993 - 2002, nach Geschlecht (ausgenommen „ohne nähere Angaben und DCO-Fälle) (n=6280)



4.10.2 Stadieneinteilung nach UICC-Stadium

4.10.2.1 UICC-Stadium differenziert nach Geschlecht

Vorteil der UICC-Stadieneinteilung für die Auswertung des vorliegenden Datensatzes ist, dass trotz Anlehnung an die TNM-Klassifikation nicht unbedingt alle Items bekannt sein müssen. So wird zum Beispiel ein Bronchialkarzinom mit Fernmetastasen (also M1) ohne Beachtung der Primärtumorausbreitung (T) beziehungsweise des Nodalstatus (N) zum Stadium UICC IV gezählt. Dadurch vergrößert sich die Zahl der auswertbaren Lungenkrebsfälle leicht. Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit bei den speziellen Fragestellungen die UICC-Stadieneinteilung der TNM-Klassifikation vorgezogen. Zudem wird im Folgenden durch eine Einteilung in „frühe“ (Stadien 0-2) und „späte Stadien“ (Stadien 3-4) weiter abstrahiert.

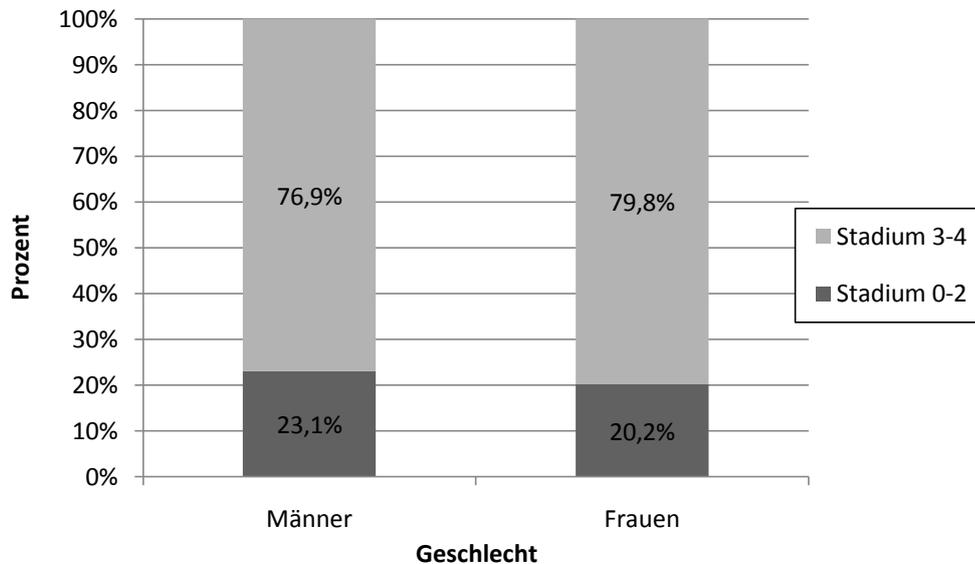
Lungenkrebs wird sehr häufig erst in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert. Im Regierungsbezirk Münster wurden im Zeitraum 1993 bis 2002 77,5 Prozent der registrierten und auswertbaren Bronchialkarzinome in den UICC-Stadien 3 und 4 entdeckt.

Bei Missingraten von mehr als 50 Prozent (Männer 50,3 Prozent, Frauen 53,9 Prozent) beobachtete man eine leicht spätere Diagnosestellung in der weiblichen Bevölkerung ($X^2=4,84$, $p=0,03$). So war besonders im UICC-IV-Stadium eine geschlechtsspezifische Unterschiedsdifferenz von 5,4 Prozent auszumachen (Tab. 4-16 und Abb. 4-19).

Tab. 4-16: UICC-Stadieneinteilung der Bronchialkarzinome im Regierungsbezirk Münster 1993 – 2002, nach Geschlecht (ausgenommen „ohne nähere Angaben“ und DCO-Fälle)

	Männer		Frauen		Gesamt	
	n=	Prozent	n=	Prozent	n=	Prozent
0	14	0,3	0	0,0	14	0,2
1A	208	4,0	63	4,7	271	4,2
1B	477	9,2	102	7,5	579	8,9
2A	59	1,1	14	1,0	73	1,1
2B	437	8,4	94	7,0	531	8,1
3A	742	14,3	160	11,8	902	13,8
3B	972	18,8	253	18,7	1225	18,8
4	2269	43,8	665	49,2	2934	44,9
Gesamt	5178	100,0	1351	100,0	6529	100,0

Abb. 4-19: UICC-Stadiengruppierung („frühe Stadien“ und „späte Stadien“) der Bronchialkarzinome: Regierungsbezirk Münster 1993 - 2002; nach Geschlecht (ausgenommen „ohne nähere Angaben“ und DCO-Fälle) (n=6529)

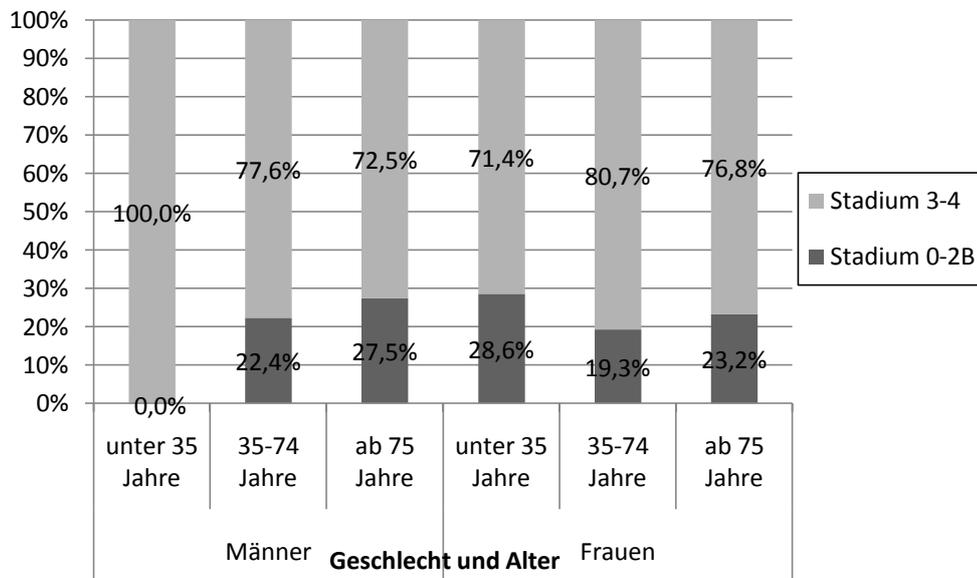


4.10.2.2 UICC-Stadium differenziert nach Geschlecht und Diagnosealter

In Bezug auf die auszuwertenden Bronchialkarzinome im Beobachtungszeitraum war festzustellen, dass das Patientenalter bei Diagnosestellung mit dem Stadium korrelierte. So wurden ältere Patienten relativ häufiger mit einem fortgeschrittenen Stadium registriert als jüngere Patienten. Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen waren circa 5 Prozent Unterschiedsdifferenz zwischen der Alterklasse „35-74 Jahre“ und der Alterklasse „über 75 Jahre“ hinsichtlich der Stadiengruppierung „frühes Stadium“ und „spätes Stadium“ zu finden, wobei lediglich das Ergebnis bei den Männern signifikant war (Männer: $X^2=12,76$; $p<0,005$, Frauen: $X^2=2,53$; $p=0,28$). Aufgrund der geringen Fallzahl für die Kategorie „Altersklasse unter 35 Jahre“ ($n=18$) waren die dort beobachteten Prozentwerte nicht zuverlässig schätzbar.

Vergleicht man die jeweiligen Altersklassen geschlechtsspezifisch, so zeigt sich lediglich ein signifikanter Unterschied bei den 35-74-Jährigen ($X^2=4,56$; $p=0,035$). Hier befanden sich Frauen häufiger bereits in einem fortgeschrittenen Stadium als Männer (Abb. 4-20).

Abb. 4-20: UICC-Stadiengruppierung („frühe Stadien“ und „späte Stadien“) der Bronchialkarzinome Regierungsbezirk Münster 1993 - 2002, nach Geschlecht und Diagnosealter (ausgenommen „ohne nähere Angaben“ und DCO-Fälle) (n=6529)



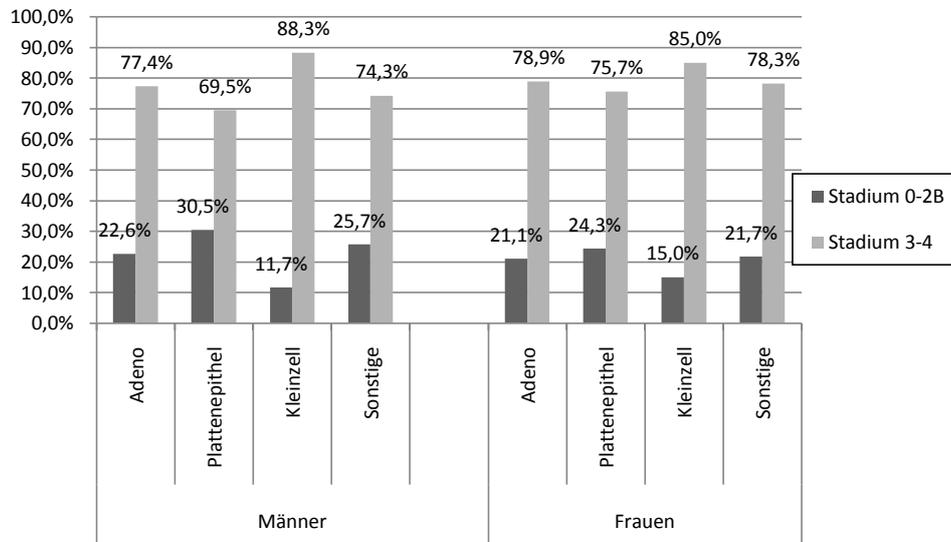
4.11 Beziehung von Histomorphologie, Zelltyp, Lokalisation und Stadium des Bronchialkarzinoms im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)

4.11.1 Histomorphologie differenziert nach Geschlecht und Stadium

Das Bronchialkarzinom wurde hauptsächlich erst sehr spät diagnostiziert. Mit einem Anteil von mehr als 40 Prozent bei den Männern und nahezu 50 Prozent bei den Frauen wurden die meisten Bronchialkarzinome erst im Stadium IV bekannt. Je nach morphologischem Subtyp und Geschlecht befanden sich die Patienten bei Diagnosestellung zu 69,5 (Plattenepithelkarzinome der Männer) bis 88,3 Prozent (kleinzellige Karzinome der Männer) in den fortgeschrittenen Stadien III und IV (Abb. 4-21). Während das kleinzellige Karzinom allgemein am spätesten entdeckt wurde, wurde die Erkrankung an einem Plattenepithelkarzinom häufiger schon etwas früher diagnostiziert. Zudem wurden Plattenepithelkarzinome vor allem in der männlichen Kohorte allgemein in einem früheren Stadium erkannt als Adenokarzinome (Abb. 4-21).

Männer besaßen hinsichtlich des Stadiums bei Diagnosestellung außer beim kleinzelligen Karzinom einen geringen Vorteil gegenüber der weiblichen Bevölkerung.

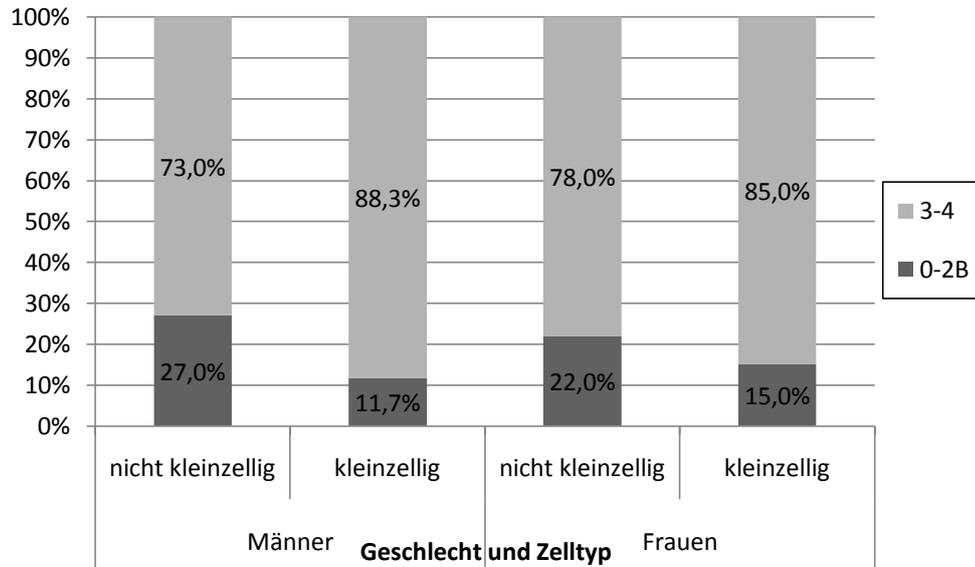
Abb. 4-21: Histomorphologie der Bronchialkarzinome: Regierungsbezirk Münster 1993 - 2002, nach Geschlecht und Stadiengruppierungen (ohne „ohne nähere Angaben“ und DCO-Fälle) (n=5503)



4.11.2 Zelltyp differenziert nach Geschlecht und Stadium

Wie bereits unter dem Gesichtspunkt der histomorphologischen Verteilung erwähnt (Kap. 3.7.6), wurde Lungenkrebs häufig erst sehr spät diagnostiziert. Das kleinzellige Bronchialkarzinom wurde prozentual später erkannt als das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (Männer: $X^2=8,29$; $p<0,0001$, Frauen: $X^2=6,92$; $p=0,009$), wobei es bei den Männern wiederum etwas eher diagnostiziert worden zu sein scheint als bei Frauen ($X^2=2,23$; $p=0,15$) (Abb. 4-2).

Abb. 4-22: Zelltyp der Bronchialkarzinome: Regierungsbezirk Münster 1993 - 2002, nach Geschlecht und Stadiengruppierungen 0-2B sowie 3-4 (ohne „ohne nähere Angaben“ und DCO-Fälle) (n=5553)

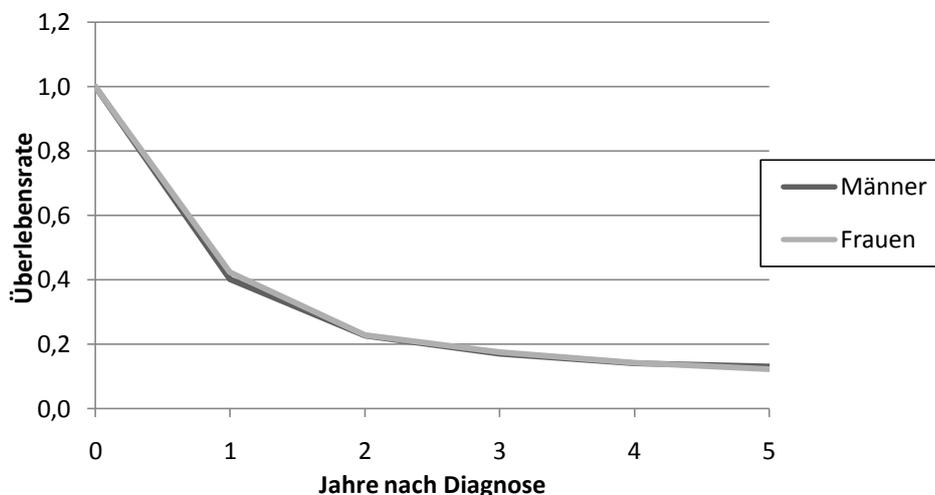


4.12 Prognose von Lungenkrebs

4.12.1 Relative Überlebensraten bei Lungenkrebs differenziert nach Geschlecht

Das Bronchialkarzinom hatte generell eine sehr schlechte Prognose. Im Regierungsbezirk Münster verstarben circa 60 Prozent aller zwischen 1993 und 2002 diagnostizierten Lungenkrebsfälle bereits im ersten Jahr. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag nur bei circa 12 Prozent. Im Vergleich der beiden Geschlechter gab es dabei keine Unterschiede (Abb. 4-23).

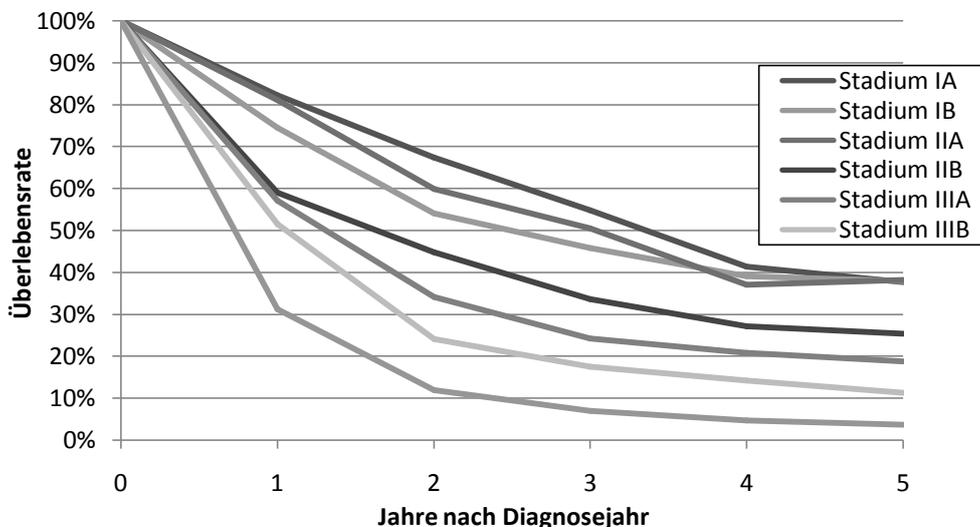
Abb. 4-23: Allgemeine Überlebensraten bei Lungenkrebs im Regierungsbezirk Münster alle Stadien zwischen 1993 und 2002, differenziert nach Geschlecht (ausgenommen DCO-Fälle)



4.12.2 Relative Überlebensraten bei Lungenkrebs differenziert nach Stadium

Das UICC-Stadium hatte großen Einfluss auf das Überleben der Patienten. So kann man generell sagen, dass sich die Prognose mit fortschreitender Erkrankung massiv verschlechterte. Während zum Beispiel im UICC-Stadium Ia nach einem Jahr noch 80 Prozent sowie nach 5 Jahren noch 38 Prozent der Erkrankten lebten, verstarben in den gleichen Zeitintervallen im UICC-Stadium IV bereits 70 Prozent beziehungsweise mehr als 95 Prozent aller Lungenkrebspatienten. Die Bronchialkarzinom-Fälle ohne nähere Angaben besaßen ein 1-Jahres-Survival wie im Stadium IV sowie eine 5-Jahres-Prognose wie im Stadium IIIb (Abb. 4-24).

Abb. 4-24: Überlebensraten bei Lungenkrebs im Regierungsbezirk Münster zwischen 1993 und 2002, differenziert nach UICC-Stadium (ausgenommen „ohne nähere Angaben“ und DCO-Fälle)



4.12.3 Relative Überlebensraten bei Lungenkrebs differenziert nach Geschlecht und Stadium

Wie bereits oben beschrieben (siehe Kapitel 4.12.2), korrelierten die Überlebensraten sehr stark mit dem Stadium der Erkrankung bei Diagnosestellung. Dabei ließen sich - mit Ausnahme des 1-Jahres-Überlebens im UICC-Stadium II (Benefit der Frauen) - keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen finden (Tab. 4-17).

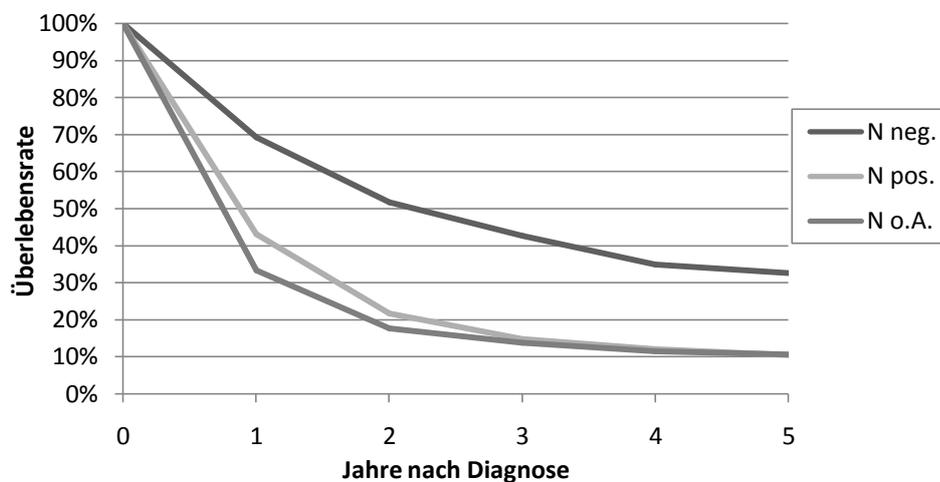
Tab. 4-17: 5-Jahres-Prognose bei Lungenkrebs nach Stadium und Geschlecht: Regierungsbezirk Münster 1993 – 2002 (ausgenommen DCO-Fälle)

	Männer		Frauen	
	1-JÜR	5-JÜR	1-JÜR	5-JÜR
Stadium I	72,5 %	37,9 %	75,4 %	38,6 %
Stadium II	60,1 %	26,7 %	72,6 %	29,0 %
Stadium III	53,7 %	15,1 %	55,2 %	14,0 %
Stadium IV	35,2 %	3,7 %	37,4 %	3,7 %
o.n.A.	37,4 %	13,1 %	39,8 %	13,4 %
Gesamt	40,2 %	13,1 %	43,2 %	12,3 %

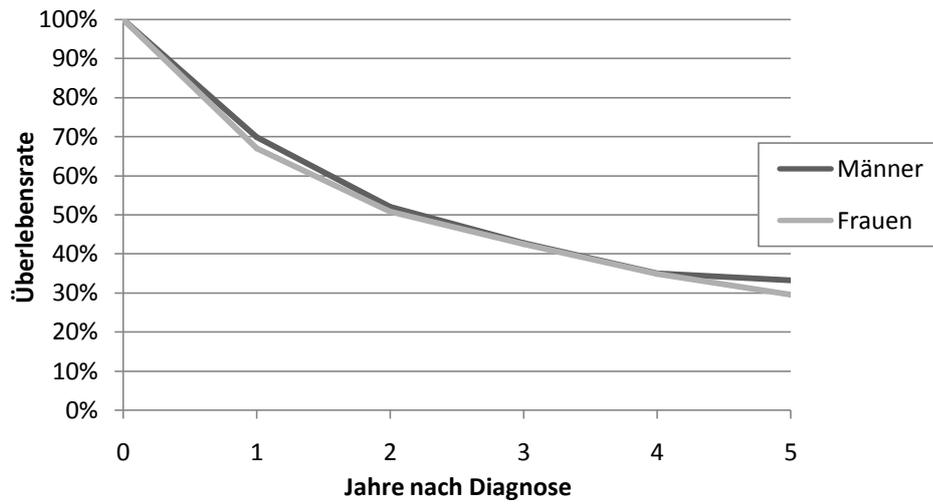
4.12.4 Relative Überlebensraten bei Lungenkrebs differenziert nach Geschlecht und Nodalstatus

Lungenkrebspatienten ohne einen Lymphknotenbefall (N0) besaßen im Vergleich zu Patienten mit einem lymphogen metastasierten Bronchialkarzinom sowohl kurz- als auch mittelfristig eine bessere Prognose. Registrierte Fälle ohne Angaben über den Nodalstatus verhielten sich letztendlich nahezu gleich gegenüber den Daten mit einem N+-Befund, wobei das Überleben unter ihnen nach einem Jahr sogar um 10 Prozent schlechter war (Abb. 4-24). Im Vergleich der beiden Geschlechter waren nahezu keine Unterschiede festzustellen (Abb. 4-25 bis 4-27).

Abb. 4-24: Überlebensraten bei Lungenkrebs nach Nodalstatus: Regierungsbezirk Münster 1993 – 2002 (ausgenommen DCO-Fälle)



**Abb. 4-25: Überlebensraten bei Lungenkrebs mit „N0“ nach Geschlecht:
Regierungsbezirk Münster 1993 – 2002 (ausgenommen DCO-Fälle)**



**Abb. 4-26: Überlebensraten bei Lungenkrebs mit „N+“ nach Geschlecht:
Regierungsbezirk Münster 1993 – 2002 (ausgenommen DCO-Fälle)**

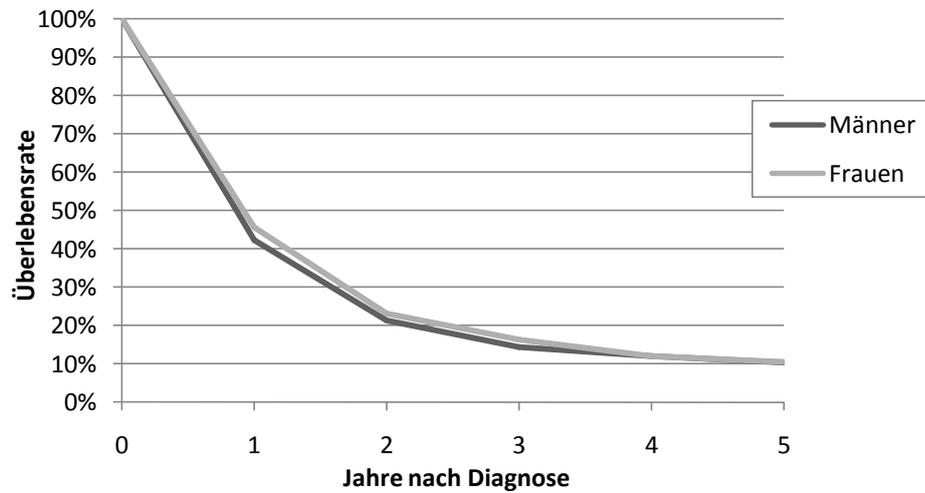
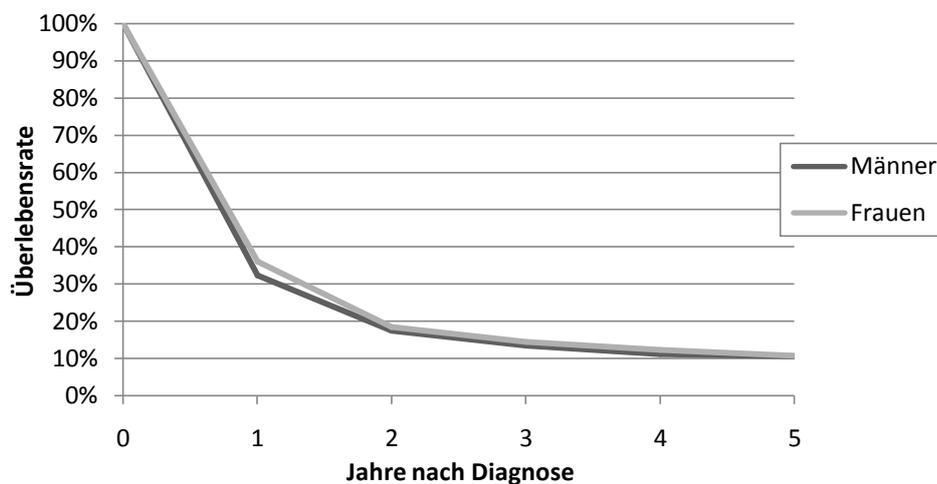


Abb. 4-27: Überlebensraten bei Lungenkrebs mit „N o.n.A.“ nach Geschlecht: Regierungsbezirk Münster 1993 – 2002 (ausgenommen DCO-Fälle)



4.12.5 Relative Überlebensraten bei Lungenkrebs differenziert nach Geschlecht und Zelltyp

Bei generell sehr schlechter Prognose waren die Überlebensraten bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung etwas besser als die der kleinzelligen Karzinome (Abb. 4-28). Im geschlechtsspezifischen Vergleich fanden sich keine nennenswerten Unterschiede (Abb. 4-29 bis 4-31)

Abb. 4-28: Überlebensraten bei Lungenkrebs nach Zelltyp: Regierungsbezirk Münster 1993-2002 (ausgenommen DCO-Fälle)

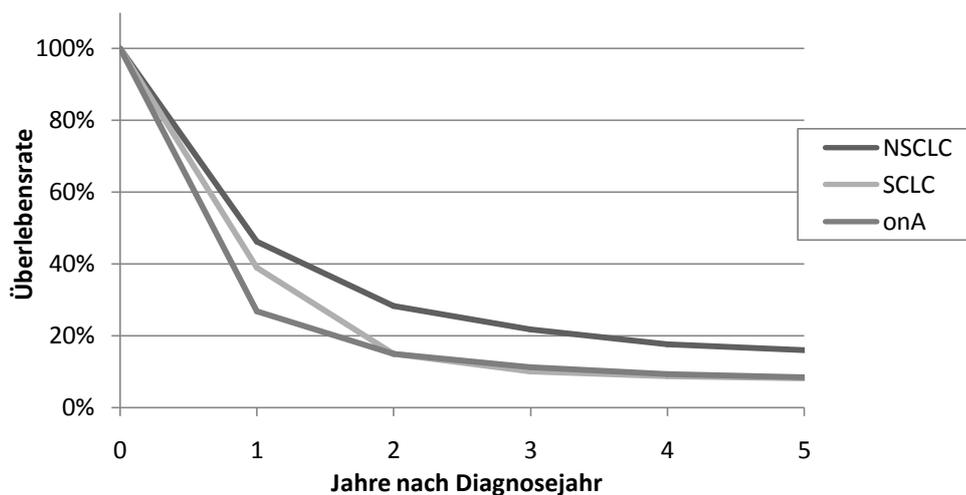


Abb. 4-29: Überlebensraten bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs nach Geschlecht: Regierungsbezirk Münster 1993-2002 (ausgenommen DCO-Fälle)

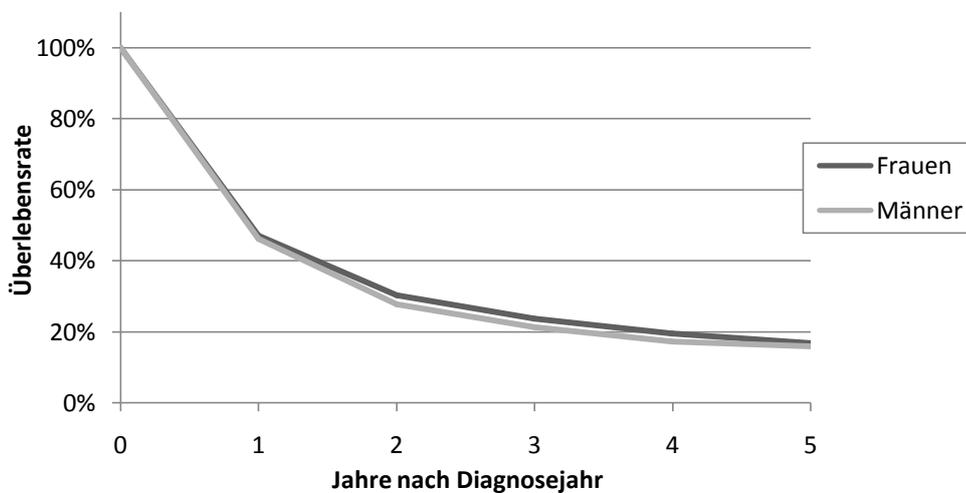


Abb. 4-30: Überlebensraten bei kleinzelligem Lungenkrebs nach Geschlecht: Regierungsbezirk Münster 1993-2002 (ausgenommen DCO-Fälle)

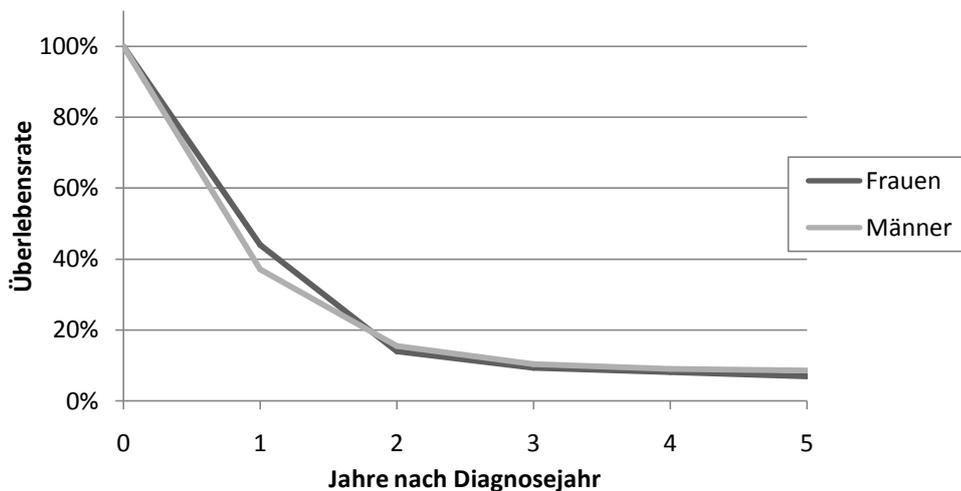
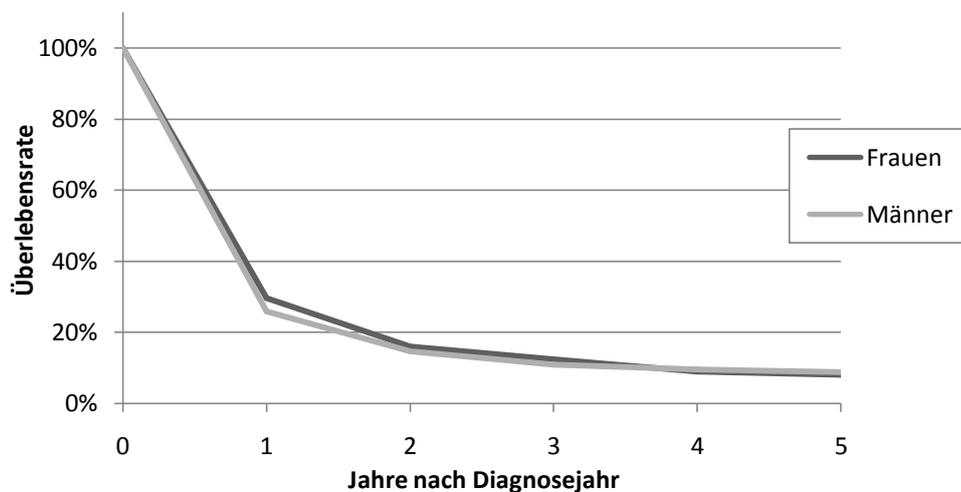


Abb. 4-31: Überlebensraten bei Lungenkrebs ohne morphologische Angaben nach Geschlecht: Regierungsbezirk Münster 1993-2002 (ausgenommen DCO-Fälle)



4.13 Kumulatives Überleben bei Lungenkrebs im RegierungsbezirkMünster

Die Zeit zwischen der Diagnosestellung von Lungenkrebs und dem Tod des Patienten ist häufig nur sehr kurz. Diese Tatsache wird durch den Vitalstatus für die Gruppe der Lungenkrebsfälle im Regierungsbezirk Münster von 1993 bis 2002 belegt. Ende 2002 lebten lediglich noch 9,1 Prozent der erkrankten Männer und 10,4 Prozent der erkrankten Frauen. Insgesamt lag der Vitalstatus bei 10,4 Prozent.

5) Diskussion

5.1 Inzidenz des Bronchialkarzinoms

5.1.1 Inzidenz im Regierungsbezirk Münster

Die altersstandardisierte Lungenkrebsinzidenz im Regierungsbezirk Münster war zwischen 1993 und 2002 in der männlichen Bevölkerung im Mittel mehr als 4,5 mal höher als in der weiblichen Bevölkerung. Allerdings konnte im zeitlichen Trend eine signifikante Annäherung der Neuerkrankungsfälle sowohl durch eine steigende Lungenkrebsinzidenz bei den Frauen als auch durch eine sinkende Lungenkrebsinzidenz bei den Männern registriert werden. Diese Entwicklung wird sich hauptsächlich durch die Veränderungen des geschlechtsspezifischen Rauchverhaltens in den letzten Jahren beziehungsweise Jahrzehnten erklären lassen. In sehr vielen klinischen Studien wurde die kanzerogene Wirkung von Zigarettenrauch eindeutig bewiesen und ist Hauptrisikofaktor für die Ausbildung eines Bronchialkarzinoms in der Fachliteratur unumstritten [41-51,55-61]. So lässt sich, ohne genauere Daten über die geschlechtsspezifischen Raucherinzidenz für den Regierungsbezirk Münster zu besitzen, daraus schließen, dass wahrscheinlich der Anteil rauchender Frauen in der weiblichen Bevölkerung zuvor deutlich zugenommen hat, während der Anteil rauchender Männer in der männlichen Bevölkerung leicht rückläufig gewesen sein muss. Dies bestätigt auch eine Studie über Gesamtdeutschland, in der zwischen 1985 und 2002 eine deutliche Angleichung der Raucherprävalenz von Männern und Frauen registriert werden konnte [104].

Dabei sank die Raucherprävalenz bei den Männern im Beobachtungszeitraum von 40,8 Prozent auf 34,4 Prozent, bei den Frauen stieg sie dagegen von 26,1 Prozent auf 30,7 Prozent. Darüber hinaus konnte für die Kohorte der unter 55-Jährigen kein nennenswerter Unterschied mehr zwischen den beiden Geschlechtern ausgemacht werden, was für die Zukunft eine noch deutlichere Angleichung der geschlechtsspezifischen Lungenkrebsinzidenzen erwarten lässt. Für die in dieser Arbeit untersuchte Lungenkrebskohorte spielten wohl nicht nur die Raucherprävalenzen der letzten Jahre, sondern auch die der letzten Jahrzehnte als Hauptrisikofaktor eine entscheidende Rolle. So ist das Verhältnis der geschlechtsspezifischen Raucherzahlen zwischen 1985 und 2002 von höchstens 1,6 zu 1 (1985) nicht vergleichbar mit dem Verhältnis der geschlechtsspezifischen Lungenkrebsinzidenz (4,5 zu 1) im Beobachtungszeitraum. Dieses Phänomen bestätigt daher Studien, die über viel stärkere Unterschiede zwischen den Raucherprävalenzen von Männern und Frauen in den Sechzigern und Siebzigern berichteten (siehe auch Einleitung) [47,55], sowie die Hypothese, dass die Lungenkrebsinzidenzen den Raucherprävalenzen um 15 bis 25 Jahre zeitversetzt folgen [44,45].

Andere bekannte Risikofaktoren für die Ausbildung eines Bronchialkarzinoms (siehe auch Kapitel 1.3), die bevölkerungsweit wegen der geringeren Expositionsprävalenz generell sehr viel weniger ins Gewicht fallen als das Rauchen, sind als solche für den Regierungsbezirk Münster wohl eher als konstante Größe und im zeitlichen Verlauf vielleicht sogar als immer weniger relevant anzusehen. So wird Radon als zweithäufigste Ursache für Lungenkrebs in unserer Kohorte bei einer generell sehr geringen Belastung der Raumluft von 0-20 Becquerel pro Kubikmeter wenig Einfluss auf die Lungenkrebsinzidenz gehabt haben. Zudem wird Radon aufgrund niedrigerer Richtwerte für Wohngebäude seit 1990 (Empfehlung der EU-Kommission von 200 Becquerel pro Kubikmeter für Neubauten und 400 Becquerel pro Kubikmeter für bestehende Gebäude im Jahre 1990 [82]) und durch verbesserte bauliche Maßnahmen (zum Beispiel durch Beton-Plattenfundamente und Abdichtungen gegen Bodenfeuchte) auch in Gebieten mit höheren Raumluftkonzentrationen im zeitlichen Verlauf sowie in der Zukunft für immer weniger Bronchialkarzinome verantwortlich zu machen sein. Auch die meist berufliche Exposition mit inhalativen kanzerogenen Stoffen (insbesondere Radon, Asbest und Pestizide, siehe auch Einführungsteil) wird durch stetig gestiegene Arbeitssicherheitsbestimmungen in den letzten 2 bis 3 Dekaden wohl deutlich abgenommen haben, was vermutlich einen geringen Einfluss auf die sinkende Lungenkrebsinzidenz in der männlichen Bevölkerung (berufliche Exposition) gehabt haben könnte. Die geringen protektiven Einflüsse von Vitaminen beziehungsweise Karotinen können bei einer Verbesserung der Ernährungsgewohnheiten in Deutschland [105] leicht zugenommen haben, wobei diese Entwicklung als geschlechterunspezifisch zu werten ist.

In den letzten Jahren haben viele Studien auch nach einer biologischen sowie genetischen Prädisposition von Frauen zur Entwicklung eines Bronchialkarzinoms geforscht. Anlass hierzu war die deutlich höhere Lungenkrebsinzidenz bei Nichtraucherinnen als bei Nichtrauchern. So konnten 90 Prozent der Bronchialkarzinome bei den Männern, allerdings nur 60 Prozent der Bronchialkarzinome bei den Frauen auf das Rauchen zurückgeführt werden [42].

Kontrovers diskutiert wird unter anderem, ob Östrogenen ein Mitwirken an der Entstehung eines Bronchialkarzinoms zugesprochen werden kann [86-90], was das höhere relative Risiko für Nichtraucherinnen erklären könnte. Zum anderen könnte einigen Studien zufolge auch eine erhöhte Anfälligkeit für Lungenkrebs durch bestimmte Mutationen insbesondere in Kombination mit dem Rauchen vorliegen, welche im weiblichen Genom (vor allem Gene der Zellreparatur und des Nikotinmetabolismus) deutlich häufiger vorhanden sind [53,90], so dass allein Passivrauch das Lungenkrebsrisiko drastisch erhöhen könnte.

Generell ist jedoch ein Konsens über die Ätiologie von Bronchialkarzinomen ohne eine vorhergehende Rauchexposition insbesondere bei Frauen aktuell noch nicht gefunden [90,93],

wobei von noch unbekanntem weiteren Risikofaktoren mit unterschiedlicher Ausprägung bei den Geschlechtern ausgegangen werden muss.

Im Regierungsbezirk Münster lässt sich eine sehr heterogene Bevölkerungsstruktur wieder finden. So ist der Norden dieser Region mit vielen kleinen Gemeinden (meist unter 25.000 Einwohnern) sehr ländlich geprägt, wohingegen die Registerpopulation im Süden mit bereits häufig größeren Städten an das stark industriell geprägte Ruhrgebiet grenzt, welches die höchste Raucherprävalenz für Männer und Frauen in Deutschland aufweist [68]. Die höhere Bevölkerungsdichte im Süden des Regierungsbezirks und die damit korrelierende höhere Raucherprävalenz der Bevölkerung [67,68] (siehe auch Kapitel Einführungsteil) ist mit einer insbesondere vor Jahrzehnten bestehenden starken Exposition gegenüber inhalativen Kanzerogenen (durch starke Luftverschmutzung sowie beruflich in der Industrie) einhergegangen [107]. Dem entgegen war im Norden des Regierungsbezirks bei einer geringeren Bevölkerungsdichte auch der Kontakt zu Lungenkrebs verursachenden Stoffen in der Luft wahrscheinlich deutlich geringer. Dies spiegelt sich auch in den (rohen) Inzidenzraten der verschiedenen Kreise wieder. So lagen in den an das Ruhrgebiet grenzenden Kreisen Reken (Männer 112, Frauen 30 pro 100.000), Bottrop (Männer 122, Frauen 33 pro 100.000) und Gelsenkirchen (Männer 134, Frauen 37 pro 100.000) die Neuerkrankungszahlen an Lungenkrebs pro Jahr erheblich über dem Kohortendurchschnitt (Männer 93, Frauen 25 pro 100.000), wohingegen zum Beispiel der Kreis Steinfurt (Männer 73, Frauen 17 pro 100.000) deutlich darunter lagen. Allerdings waren die Unterschiede innerhalb des Regierungsbezirks bei beiden Geschlechtern vorhanden, sodass wohl eher die Rauchergewohnheiten und die Luftverschmutzung als die geschlechtsspezifisch zu wertende berufliche Karzinogenexposition (der Männer) hierfür verantwortlich waren.

5.1.2 Inzidenz im regionalen Vergleich

Vergleicht man die Auswertungen für die beobachteten Lungenkrebsfälle des Krebsregisters für den Regierungsbezirk Münster mit den Daten von Lungenkrebsfällen anderer deutscher Krebsregister (Kriterium: Vollständigkeit von mehr als 90 Prozent, das sind laut RKI Bremen, Saarland, Hamburg, Schleswig-Holstein und Sachsen*) im gleichen Zeitraum, so lassen sich in Bezug auf die Lungenkrebsinzidenz für die männliche Bevölkerung eher kleinere, für die weibliche Bevölkerung jedoch zum Teil deutliche Unterschiede feststellen. Während die Neuerkrankungsraten im Zeitraum 1993-2002 im Saarland (85,3 pro 100.000) und in der Hansestadt Hamburg (85,0 pro 100.000) nahezu identisch mit denen im Regierungsbezirk Münster (86,9 pro 100.000) waren, gibt es im Zeitraum 1999-2002 bereits größere Disparitäten

zu den Daten von Bremen (76,6 pro 100.000) und Schleswig-Holstein (78,7 pro 100.000) (Krebsregister Münster 83,2 pro 100.000) [124].

Im Gegensatz zu der männlichen Bevölkerung sind für die Inzidenz in der weiblichen Bevölkerung deutliche regionale Unterschiede auszumachen. So schwanken die Raten im Zeitraum 1993 – 2002 zwischen 18,6 (Regierungsbezirk Münster) und 28,6 pro 100.000 (Hamburg) beziehungsweise im Zeitraum 1999 – 2002 zwischen 20,6 (Münster) und 26,5 pro 100.000 (Schleswig-Holstein) [124].

Demnach sind die Neuerkrankungsraten in der männlichen Bevölkerung des Regierungsbezirks Münster im regionalen Vergleich als hoch, in der weiblichen Bevölkerung dagegen als verhältnismäßig niedrig zu bewerten. Schätzungen der Lungenkrebsinzidenz für die deutsche Gesamtbevölkerung im Beobachtungszeitraum 1993 bis 2001 von Seiten des Robert Koch Institutes in Anlehnung an die „Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.“ mit Neuerkrankungsraten von 73,0 bei den Männern sowie von 17,3 pro 100.000 bei den Frauen belegen jedoch leider nur die hohe männliche Lungenkrebsrate (42).

Wie bereits oben diskutiert, werden für diese Unterschiede hauptsächlich regional verschiedene, frühere Rauchgewohnheiten verantwortlich sein, insbesondere weil alle anderen Risikofaktoren (siehe oben) entweder als regional unabhängig oder geschlechtsunspezifisch eingestuft werden dürften. So ist zum Beispiel die Radon-Exposition der Bevölkerung in Schleswig-Holstein deutlich größer (40-100 Becquerel pro Kubikmeter) als im Regierungsbezirk Münster (0-40 Becquerel pro Kubikmeter) (108), wobei die Lungenkrebsinzidenz bei den Männern der zweitgenannten Region dennoch höher ist. Während Schätzungen nach circa 5 Prozent aller Bronchialkarzinome in Deutschland durch Radon verursacht werden sollen [84], besitzt der Risikofaktor Rauchen für den Regierungsbezirk Münster einen noch höheren Stellenwert als in anderen Regionen, da die Radonbelastung im Gegensatz zu zum Beispiel Schleswig-Holstein deutlich geringer ist. Generell ist jedoch zu beachten, dass die Radonkonzentrationen bereits in sehr kleinen Gebieten deutlich schwanken können [83], so dass an einigen Standorten im Regierungsbezirk auch Expositionswerte oberhalb der Richtlinien der Europäischen Kommission vorkommen können beziehungsweise vorkamen.

Des Weiteren fällt auf, dass die Vergleichsbevölkerungen unter der Exposition regional abhängiger sowie geschlechtsunspezifischer Risikofaktoren (Radonexposition, Luftverschmutzung und andere) dennoch im regionalen Ranking große geschlechtsspezifische Unterschiede aufweisen. So ist zum Beispiel in Schleswig-Holstein die Lungenkrebsinzidenz der Männer (78,5 pro 100.000) im regionalen Vergleich eher gering, die Neuerkrankungsraten bei den Frauen (26,4 pro 100.000) sind dagegen im Verhältnis am höchsten. Dies unterstreicht wiederum die ausgesprochen hohe

Gewichtung des Risikofaktors „Zigarettenkonsum“ beziehungsweise „Rauchgewohnheiten“, die regional und geschlechtsspezifisch grundsätzlich unterschiedlich sein kann. Als ein Beispiel hierfür kann die Stadt Trier angeführt werden. Dort lag die Lungenkrebsmortalität (entspricht ungefähr der Lungenkrebsinzidenz, siehe unten) deutlich über dem Landes- sowie dem Bundesdurchschnitt. Als unmittelbarer Auslöser dafür konnte insbesondere die sehr hohe Raucherprävalenz aufgrund von preiswerten Tabakwaren aus dem benachbarten Luxemburg ausgemacht werden [109].

Andere Ursachen für eine regional unterschiedliche Raucherprävalenzen in Deutschland sind dagegen eventuell sozioökonomische Aspekte. Hier ist insbesondere eine Korrelation mit dem durchschnittlichen Bildungsniveau und dem Einkommen der jeweiligen Bevölkerungsgruppen zu sehen: Menschen mit einem geringeren Einkommen beziehungsweise geringeren Bildungsstand rauchen im Schnitt häufiger [67,98,110]. Dieser Aspekt ist jedoch zunächst als eher geschlechtsunspezifisch zu sehen und könnte somit die regional unterschiedlich hoch divergierenden Inzidenzraten zwischen Männern und Frauen nicht alleine erklären. Allerdings sind unter psychosozialen Gesichtspunkten gewisse geschlechtsspezifische Unterschiede festzustellen (siehe auch Einleitungsteil). So rauchen Männer eher zur Entspannung, wohingegen Frauen häufig in Stress- und Angstsituationen beziehungsweise depressiven Episoden zur Zigarette greifen [111,112]. In den nach Sozialstatus differenzierten Raucherprävalenzen ist jedoch nicht feststellbar, dass Frauen aufgrund von zum Beispiel wirtschaftlicher Existenzangst verhältnismäßig häufiger als Männer Tabakwaren konsumierten [67].

Nicht zuletzt können natürlich auch Fehler oder Ungenauigkeiten bei der Datenerfassung beziehungsweise -auswertung in den jeweiligen Krebsregistern zu regionalen Unstimmigkeiten beim Vergleich der Inzidenzraten sein. Allerdings wurden unserer Kohorte lediglich Zahlen von Krebsregistern mit einer Vollzähligkeit von über 90 Prozent (laut RKI) gegenübergestellt, um die Größe der statistischen Fehler möglichst klein zu halten.

* Berücksichtigung von Sachsen nicht möglich, da bis dato nur gemeinsames Krebsregister für alle 5 neuen Bundesländer

5.1.3 Inzidenz im internationalen Vergleich

Der Regierungsbezirk Münster besitzt für das Jahr 2000 im europäischen Vergleich insbesondere in der weiblichen Bevölkerung recht hohe Lungenkrebsinzidenzen. So liegt die Neuerkrankungsrate der Männer mit 56,1 (altersstandardisiert nach Weltstandard) pro 100.000 höher als durchschnittlich in Nord- (50,2 pro 100.000) und Westeuropa (53,2 pro 100.000), jedoch im Mittel noch unter denen von Süd- (58,8 pro 100.000) und Osteuropa (69,7 pro 100.000). Allerdings wurden unter länderspezifischen Gesichtspunkten in den westeuropäischen Beneluxstaaten mit 60,5 (Luxemburg) bis 76,4 pro 100.000 (Belgien) sowie in Est- und Lettland mit 61,5 beziehungsweise 69,9 pro 100.000 deutlich mehr neue Bronchialkarzinome registriert als in unserer untersuchten Kohorte. So gibt es auch in Ost- (Moldawien 47,1 pro 100.000) und Südeuropa (Portugal 33,9 pro 100.000) Staaten mit niedrigeren Inzidenzraten als im Regierungsbezirk Münster [99]. Im außereuropäischen Vergleich befand sich der Regierungsbezirk Münster mit seinen Neuerkrankungszahlen für das männliche Bronchialkarzinom im Jahre 2000 ungefähr auf gleichem Niveau mit Nordamerika, welches laut Daten von GLOBOCAN [98] eine Lungenkrebsinzidenz von 52,9 pro 100.000 besaß. Damit war sie deutlich höher als in Australien beziehungsweise Neuseeland (42,1 pro 100.000) und Asien (zwischen 39,4 (Ostasien) und 11,6 pro 100.000 (Südzentrasien)) [98].

Beachtlich hoch sind die Lungenkrebsinzidenzen in der weiblichen Bevölkerung des Regierungsbezirks Münster im Vergleich zu anderen europäischen Ländern. So besitzt die beobachtete Kohorte unter diesem Aspekt nach Nordeuropa (18,8 pro 100.000, darunter insbesondere Dänemark mit 27,7 und Großbritannien mit 21,8 pro 100.000), Ungarn (22,6 pro 100.000) und den Niederlanden (17,5 pro 100.000) mit 15,1 pro 100.000 Neuerkrankungsfällen eine Vorreiterstellung gegenüber den Staaten in West- (durchschnittlich 10,7 pro 100.000), Ost- (durchschnittlich 8,8 pro 100.000) und Südeuropa (durchschnittlich 8,0 pro 100.000) [99].

Nicht zu vergleichen war die ermittelte Lungenkrebsinzidenz jedoch mit der Neuerkrankungsrate für die weibliche US-Bevölkerung, die mit 33,6 pro 100.000 in Nordamerika mehr als doppelt so hoch war. Dagegen war die Anzahl der neu registrierten Bronchialkarzinome pro 100.000 im Jahre 2000 in Australien beziehungsweise Neuseeland (18,8 pro 100.000) und in Ostasien (15,0 pro 100.000) ungefähr auf demselben Niveau wie im Regierungsbezirk Münster (Berechnung aus den Daten der WHO) [98].

Generell konnte für die höher entwickelten Staaten der Welt im Jahre 2000 eine durchschnittliche Lungenkrebsinzidenz von 55,6 pro 100.000 bei den Männern sowie von 15,6 pro 100.000 bei den Frauen ermittelt werden [98], was nahezu der jeweiligen Neuerkrankungsrate für den Regierungsbezirk Münster entspricht.

Unter Annahme einer hohen Datenvollständigkeit (welche wohl nicht durchgehend gewährleistet war) lassen sich als Ursache der international zum Teil deutlich voneinander abweichenden Lungenkrebsinzidenzen wiederum die international unterschiedlichen Rauchgewohnheiten insbesondere der vorhergehenden Jahre und Jahrzehnte nennen [62,113]. So variierten sowohl die geschlechtsunspezifischen als auch die geschlechtsspezifischen Raucherprävalenzen von Nation zu Nation zum Teil deutlich [98].

Als Erklärungsmodell für diesen Zustand teilen Richmond [114] beziehungsweise Lopez [115] die weltweite „Raucher-Epidemie“ in 4 Stadien, abhängig von der ökonomischen Entwicklung eines jeweiligen Landes: während in sich noch ökonomisch deutlich entwickelnden Staaten mit einer niedrigen Lungenkrebsinzidenz langsam die Raucherprävalenz in der männlichen Bevölkerung ansteigt (Stadium 1, z.B. Nigeria), steigt die Lungenkrebsinzidenz im weiteren Verlauf zusammen mit der Raucherprävalenz nun bei Männern und Frauen (Stadium 2, zum Beispiel China und Lateinamerika), bis sich bei sehr hohen Neuerkrankungszahlen zunächst der Zigarettenkonsum bei Männern und später auch bei Frauen einstellt beziehungsweise zurückentwickelt (Stadium 3, Ost- und Südeuropa), woraufhin sich auf Dauer zunächst in der männlichen und deutlich verzögert in der weiblichen Bevölkerung immer weniger neue Bronchialkarzinome registrieren lassen werden (Stadium 4, Nordamerika, England, Westeuropa) [114,115].

Weltweit lassen sich des Weiteren andere bekannte Risikofaktoren (siehe Einführungsteil) für die Ausbildung eines Bronchialkarzinoms in unterschiedlichen Ausprägungen finden. So variieren die Gesundheits-, Ernährungs- und Bildungsstandards der verschiedenen Nationen deutlich [116-118], so dass unter anderem die Luftverschmutzung und partiell eine Mangelernährung mit einbezogen werden müssen. Insbesondere in weniger entwickelten Ländern beziehungsweise in unteren sozialen Schichten einiger Staaten wird zum Beispiel die Rauchexposition von Frauen durch Kohle oder Öl beim Kochen als geschlechtsspezifischer Risikofaktor anerkannt [119,120]. Auch der in einigen Regionen nicht immer vorhandene öffentliche Zugang zu einer qualitativ hochwertigen medizinischen Versorgung führte zu unterschiedlichen Lungenkrebsinzidenzen [118], da zum Beispiel chronische Lungenerkrankungen als Lungenkrebsrisikofaktor nicht effizient behandelt werden konnten beziehungsweise wurden.

Nichtsdestoweniger sind unterschiedliche nationale, (gesundheits-)politische Maßnahmen wie Präventions- und Gesundheitsförderungskampagnen sowie Arbeitsschutzrichtlinien zu nennen, welche eventuell eine Senkung beziehungsweise Anstiegsvermeidung der Neuerkrankungszahlen von Lungenkrebs in einigen Ländern bewirken konnten [113]. Als Beispiel ist hier insbesondere die USA zu nennen, dessen Bundesstaaten jeweils durch eine forcierte

Gesundheitspolitik (Nichtraucherschutz, Jugendschutz, unter anderem Werbeverbote für Rauchwaren, Tabaksteuern et cetera) die Raucherprävalenz in den letzten Jahrzehnten bei beiden Geschlechtern senken sowie die Lungenkrebsinzidenzen in den letzten Jahren senken (Männer) beziehungsweise stabilisieren (Frauen)) konnten [121, 122].

5.2 Der M/I-Quotient

Wie bereits im Auswertungsteil beschrieben, gab es in der beobachteten Kohorte bei beiden Geschlechtern nur minimale Abweichungen zwischen den jeweiligen Inzidenz- sowie den Mortalitätsraten, was sich im M/I-Quotienten mit einem Wert stets nahe 1 erkennen lässt. Auch in den Vergleichskohorten der anderen betrachteten deutschen Krebsregister waren keine größeren geschlechtsspezifischen Unterschiede diesbezüglich ersichtlich. So lagen die regionalen M/I-Quotienten im Beobachtungszeitraum zwischen 1,0 (Bremen und Saarland) und 0,7 (Schleswig-Holstein), wobei lediglich in Schleswig-Holstein (Männer 0,8; Frauen 0,7) und dem Saarland (Männer 1,0; Frauen 0,9) leichte geschlechtsspezifische Unterschiede von 0,1 festzustellen waren [124]. Auch international befanden sich Mortalitäts- und Inzidenzraten (2000) bei Männern und Frauen auf annähernd gleichem Niveau (deutlichster geschlechtsspezifischer Unterschied in Nordamerika mit einem M/I-Quotienten von 0,9 in der männlichen und 0,8 in der weiblichen Bevölkerung) [55]. Dabei konnte auch im zeitlichen Verlauf (das heißt im Vergleich zum Zeitraum 1988-1992) keine Senkung der Rate erzielt werden [123].

Die stets nahe 1 (0,7-1,1) liegenden Werte der M/I-Quotienten verdeutlichen die oben beschriebene sowie unten diskutierte schlechte Prognose des Bronchialkarzinoms.

5.3 Alter bei Diagnosestellung eines Bronchialkarzinoms im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)

Im Regierungsbezirk Münster erkrankten Frauen im Mittel (Median) mit 69 Jahren und somit durchschnittlich 2 Jahre später als Männer (67 Jahre) an Lungenkrebs, obwohl die altersspezifische Inzidenz bei den Männern in der Altersklasse der 80- bis 84-Jährigen (569 pro 100.000), jedoch bei den Frauen bereits in der Altersklasse der 75- bis 79-Jährigen (97 pro 100.000) am höchsten war. Diese Verschiebung bei der altersspezifischen Inzidenz lässt sich insbesondere durch die generell längere Lebenserwartung von Frauen erklären. So lebten im Beobachtungszeitraum im Mittel in der Gruppe der 75- bis 79-Jährigen 1,9 mal, in der Gruppe der 80- bis 84-Jährigen 2,5 mal und in der Gruppe der über 84-Jährigen sogar 3,4 mal mehr

Frauen im Regierungsbezirk Münster als Männer (Berechnung aus den offiziellen Bevölkerungsdaten für den Regierungsbezirk Münster im Zeitraum 1993 bis 2002).

In Bezug auf die Raucherprävalenz in der Vergangenheit könnte man zunächst zu dem Schluss kommen, dass Frauen erst später mit dem Rauchen begannen und damit auch erst später an einem Bronchialkarzinom erkrankten. Allerdings finden sich keine detaillierten Daten über die geschlechtsspezifischen Rauchgewohnheiten im Regierungsbezirk für die letzten Jahrzehnte, um diese These zu stützen. Zudem lässt sich das im Mittel 2 Jahre höhere Diagnosealter der weiblichen Lungenkrebskohorte weniger durch einen späteren Krankheitsbeginn bei Frauen als eventuell vielmehr durch frühzeitigere Symptome der im Verlauf zunächst unerkannten Krebserkrankung bei den Männern erklären. Diese These wird dadurch gestützt, dass sich Frauen bei Diagnosestellung durchschnittlich in einem fortgeschritteneren Stadium befinden als Männer (siehe auch Kapitel 4.10).

Ein anderer Ansatzpunkt, warum Lungenkrebs bei Frauen im Mittel später diagnostiziert wird, wäre eine eventuell stärkere Assoziation der Erkrankung mit dem männlichen Geschlecht. So könnten insbesondere deutlich größere Fallhäufigkeit in der männlichen Bevölkerung eine tragende Rolle dafür spielen, dass bei Männern mit spezifischen Symptomen früher eine weiterführende Diagnostik zur Sicherung eines Bronchialkarzinoms erfolgt als bei Frauen.

Nicht zuletzt wird das höhere Diagnosealter bei den Frauen, wie bereits oben erwähnt, durch die höhere Lebenserwartung erklärt. So wäre sicherlich bei einigen Männern häufiger Lungenkrebs in einem höheren Alter diagnostiziert worden, wenn sie dieses noch erlebt hätten.

Im Vergleich mit anderen deutschen Krebsregistern fällt auf, dass das mittlere Erkrankungsalter regional zum Teil einige Unterschiede aufweist. So lag 2001 in Schleswig-Holstein das mittlere Erkrankungsalter (Median) der Lungenkrebspatientinnen bei 62 Jahren und der Lungenkrebspatienten bei 65 Jahren sowie 2002 in Rheinland-Pfalz bei 65 beziehungsweise 67 Jahren. In Niedersachsen erkrankten dagegen zwischen 1996 und 1999 sowohl Männer als auch Frauen im Durchschnitt mit 66 Jahren, während die „Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.“ wiederum für 2002 ein mittleres Erkrankungsalter von 68 Jahren für beide Geschlechter veröffentlichte [42,124]. Dieser Aspekt unterstreicht die Abhängigkeit des Altersmedians von den regionalen Altersstrukturen, zumal andere geschlechtsspezifische sowie regional unterschiedliche Faktoren (insbesondere Screening und Diagnostik - siehe auch Leitlinien der AWMF [12] (Kap 1.2.2) - mit Ausnahme der Raucherprävalenz) weiterhin nicht ersichtlich sind.

5.4 Histomorphologische Unterschiede im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)

5.4.1 Plattenepithel- versus Adenokarzinom

Im Beobachtungszeitraum stellte sich ein deutlicher geschlechtsspezifischer Unterschied hinsichtlich der Histomorphologie der registrierten Bronchialkarzinome heraus. So war das Plattenepithelkarzinom der häufigste maligne Lungentumor bei den Männern, während Frauen deutlich häufiger an Adenokarzinomen erkrankten. Dieses Phänomen wurde bereits in vielen anderen Studien beziehungsweise Bevölkerungen beschrieben [47,62,99,101,124], wobei in der Fachliteratur zwei Hauptursachen hierfür diskutiert werden. Zum einen stellt sich die Frage, ob biologische Faktoren, insbesondere die Wirkung von Östrogenen, sowie genetische Faktoren bei der Tumorentstehung diesen geschlechtsspezifischen Unterschied erklären könnten [57,125-128]. Zum anderen wird das geschlechtsspezifisch unterschiedliche Rauchverhalten als Ursache in Betracht gezogen [46,47,55,57,101,129].

Während die These des biologischen beziehungsweise genetischen Einflusses noch umstritten ist, scheinen die geschlechtsspezifisch insbesondere in der Vergangenheit vorherrschenden unterschiedlichen Rauchergewohnheiten als Ursache in Fachkreisen generell akzeptiert zu sein. So wird der Einführung von Filterzigaretten in den sechziger Jahren und der damit beginnende drastische Anstieg der Raucherprävalenz unter Frauen die stetig steigende Inzidenz von Adenokarzinomen zugeschrieben. Dabei stützt man sich auf die Annahme, dass gefilterte Rauchwaren aufgrund ihrer Eigenschaften (erhöhter Nitrosamingehalt, Möglichkeit der tieferen Inhalation et cetera, siehe auch Einführungsteil) ein deutlich höheres Risiko für die Ausbildung eines Adenokarzinoms als für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms besitzen [46,47,55,101].

In der Fachliteratur ist vorbeschrieben, dass Frauen schon immer fast ausschließlich Filterzigaretten bevorzugten, wohingegen Männer früher eher filterlose Rauchwaren konsumierten [101,129-131]. Allerdings ist in den letzten Jahren beziehungsweise Jahrzehnten auch in der männlichen Bevölkerung der Konsum von Filterzigaretten stark gestiegen, so dass heutzutage filterlose Zigaretten nur noch einen geringen Anteil der abgesetzten Tabakwaren ausmachen [62,129,130].

Unter dem Aspekt der oben genannten Hypothese dürfte sich demnach in den nächsten Jahren die geschlechtsspezifische histomorphologische Verteilung in dem Sinne deutlich angleichen, dass bei abnehmender Häufigkeit von Plattenepithelkarzinomen insbesondere in der männlichen Bevölkerung die Adenokarzinome unter den Bronchialkarzinomen überwiegen werden.

Während in Europa Anzeichen hierfür deutlich sichtbar sind (Anstieg der Zahlen für Adenokarzinome bei abnehmenden Plattenepithelkarzinomen) [101], hat sich diese Entwicklung

in den USA bereits vollzogen. Während vor einigen Jahrzehnten noch das Plattenepithelkarzinom mit Abstand das häufigste Malignom unter den Bronchialkarzinomen war, sind bereits seit Ende der achtziger Jahre die Adenokarzinome bei Männern und Frauen die größte histomorphologische Untergruppe [130]. Auch hier ist insbesondere eine Korrelation mit den Rauchergewohnheiten in der Vergangenheit zu sehen, da in den USA, im Gegensatz zu Europa, deutlich früher und deutlich mehr Raucher Filterzigaretten als reine Tabakwaren konsumierten [55,129].

In der hier untersuchten Kohorte blieben die histomorphologischen Verteilungsmuster jedoch in den Zeiträumen 1993 bis 1997 sowie 1998 bis 2002 bei beiden Geschlechtern weitestgehend konstant. Ein relativer Zuwachs der Adenokarzinome wird sich jedoch auf Dauer bereits durch die prognostizierte Angleichung der geschlechtsspezifischen Inzidenzraten vollziehen.

5.4.2 Das kleinzellige Bronchialkarzinom

Kleinzellige Karzinome waren sowohl bei Männern als auch bei Frauen die in einem verhältnismäßig frühen Lebensalter diagnostizierten malignen Lungentumore, die sich jedoch gleichzeitig zu einem sehr hohen Anteil in einem weit fortgeschrittenen Stadium befanden und somit auch eine deutlich schlechtere Prognose als nicht-kleinzellige Karzinome besaßen. Demnach kann man davon ausgehen, dass kleinzellige Karzinome entweder einen deutlich schnelleren Krankheitsverlauf zeigen oder sich bereits in einem jüngeren Lebensalter ausbilden. Dies wäre dann wieder in Einklang damit zu bringen, dass Plattenepithelkarzinome trotz des überdurchschnittlich hohen Diagnosealters aufgrund relativ frühzeitiger Symptome häufig in einem (relativ) früheren Stadium diagnostiziert werden konnten als kleinzellige Karzinome mit verhältnismäßig sehr späten Symptomen (siehe auch Kapitel 4.3).

Dass Frauen mit einem deutlich höheren Anteil an kleinzelligen Karzinomen (34 Prozent im Gegensatz zu 27 Prozent bei den Männern) im Mittel auch in einem fortgeschritteneren Stadium erstdiagnostiziert wurden als Männer, ist aus diesem Grund nicht mehr überraschend.

Im internationalen Vergleich fällt auf, dass im Regierungsbezirk Münster mit Abstand der höchste Anteil an kleinzelligen Bronchialkarzinomen zu finden war. So schwankten die Raten zwischen 10 (Polen) und 27 Prozent (Münster) bei den Männern sowie zwischen 3 (Spanien) und 34 Prozent (Münster) bei den Frauen. Dabei waren unter geschlechtsspezifischen Gesichtspunkten größtenteils keine oder nur sehr kleine Unterschiede bei den verschiedenen Nationen festzustellen (Ausnahme war die Niederlande mit einem Anteil von 17 Prozent bei den Männern sowie 26 Prozent bei den Frauen) [101].

Während die ungefähr gleich ausfallenden Werte der benachbarten Niederlande zunächst nach regionalen Faktoren suchen lassen, sind dennoch keine histologiespezifischen Risikofaktoren bekannt, die den hohen Anteil von kleinzelligen Karzinomen in unserer Kohorte erklären könnten. In diesem Zusammenhang muss sicherlich die Höhe der Validität unserer Auswertungen aufgrund von erheblichen Missingraten diskutiert werden (siehe unten).

In unserem Datensatz liegt eine stark eingeschränkte Vollständigkeit insbesondere in Bezug auf die Histomorphologie vor. So könnten bei Missingraten von 23,4 (Männer) und 25,6 Prozent (Frauen) kleinzellige Bronchialkarzinome im Verhältnis deutlich besser beziehungsweise vollständiger erfasst worden sein als nicht-kleinzelliger Lungenkrebs. Dahingehend stellt sich die Frage, ob die histologische Diagnosesicherung bei einem der beiden Tumorunterklassen erschwert beziehungsweise häufiger nicht möglich war. Dagegen spricht, dass mit circa 80 Prozent für beide Tumorklassen eine ungefähr gleichwertige histologische Sicherung erfolgte. Allerdings hängt die Rate der nicht histologisch evaluierten Bronchialkarzinome sehr deutlich vom Alter ab. So wird insbesondere bei den Patienten über 75 Jahren nur noch zu circa 40 Prozent ein Grading durchgeführt, wohingegen sich in Bezug auf die gesamte Kohorte etwa 75 Prozent der Patienten einer geweblichen Probeentnahme unterziehen. Da das nicht-kleinzellige Karzinom im Mittel zu einem späteren Lebenszeitpunkt diagnostiziert wurde (siehe oben), könnte man eine geringere histologische Qualifizierungsrate dieses Krebstyps in Erwägung ziehen, sodass das kleinzellige Bronchialkarzinom in der Tat in unseren Auswertungen leicht überrepräsentiert wurde. Unter geschlechtsspezifischen Gesichtspunkten würde dieser Aspekt eventuell sogar den leicht höheren Anteil an kleinzelligen Karzinomen bei den Frauen erklären, die im Mittel zu einem etwas späteren Lebenszeitpunkt erkrankten.

In vielen veröffentlichten Studien sind keine Aussagen über die histologische Verteilung der Bronchialkarzinome getroffen worden, was wiederum auf sehr geringe Vollständigkeitsraten der jeweiligen Datensätze in Bezug auf die Histomorphologie schließen lässt.

Insgesamt sind unsere Ergebnisse so zu bewerten, dass sie ungeachtet der eingeschränkten Validität im Rahmen der hohen Missingraten dennoch insbesondere die großen geschlechtsspezifischen Unterschiede aufzeigen.

5.5 Probleme der Datenqualität

Bei einer im Vergleich zu anderen deutschen Krebsregistern sehr guten Vollzähligkeit (mehr als 90 Prozent) der registrierten Bronchialkarzinome im Regierungsbezirk Münster zwischen 1993 und 2002 und einem zufriedenstellenden DCO-Anteil von circa 11 Prozent führte jedoch die mangelhafte Vollständigkeit der erfassten Daten zu Problemen in Bezug auf die externe Validität und Generalisierbarkeit der Auswertungen. Während für die Berechnungen der Inzidenzen und Mortalitäten eine vollständige Datenerfassung des Diagnosealters sowie der Diagnose- und Sterbejahre vorlag, waren insbesondere in Bezug auf die Histologie (siehe oben), die Lokalisation und die TNM-Klassifikation nur deutlich eingeschränkte Daten verfügbar. Obwohl die Missingraten von zum Teil mehr als 50 Prozent (DCO-Fälle ausgenommen) keine größeren geschlechtsspezifischen Divergenzen aufwiesen, sind die Validität und Reliabilität der getätigten Aussagen dennoch als eingeschränkt zu bewerten.

Die Problematik der nicht nur in unserer Kohorte geringen Vollständigkeit der Daten lässt sich insbesondere auch an der nationalen und internationalen Fachliteratur erkennen. So finden sich unzählige Studien zur Inzidenz, Mortalität sowie zur Prognose, wohingegen kaum Daten über die Lokalisation sowie die histomorphologische Verteilung von Bronchialkarzinomen veröffentlicht werden.

Aus diesem Grund wird im Verlauf der Diskussion lediglich die Prognose von Lungenkrebs im Regierungsbezirk Münster ausführlich diskutiert werden, da - wie bereits unter dem Aspekt der Histomorphologie erörtert - als Ursache von geschlechtsspezifischen Unterschieden beziehungsweise regionalen und internationalen Disparitäten insbesondere Validitätsprobleme angenommen werden können..

Für die Zukunft wäre neben den bereits vorhandenen hohen gesetzlichen Standards zur Verbesserung der Vollständigkeit eine Ausweitung von Recherchen durch das Krebsregister, wie sie bereits bei den DCN-Fällen erfolgen, oder ein monetäres Bonusprinzip für das vollständige Einreichen von Daten denkbar. Allerdings würden diese Maßnahmen eine wahrscheinlich nicht finanzierbare Kostenintensität aufweisen. Es stellt sich generell zunächst die Frage, in welchem Ausmaß bestimmte Daten überhaupt jemals klinisch in Erfahrung gebracht werden. So wird bei starker Komorbidität der Patienten wahrscheinlich häufig auf ein histologisches Grading beziehungsweise auf ein differenziertes klinisches Staging verzichtet.

Dennoch ist zur Diskussion neuer Erkenntnisse in der Fachliteratur eine hohe Datenqualität unabdingbar. Für die Zukunft sollte daher neben einer bereits bestehenden hohen Vollzähligkeit die Verbesserung der Vollständigkeit von Daten - wie auch immer - unbedingt angestrebt werden.

5.6 Prognose des Bronchialkarzinoms im Regierungsbezirk Münster (1993-2002)

Insbesondere die durchschnittlich sehr späte Diagnosestellung eines Bronchialkarzinoms sorgt für die schlechte Prognose der beschriebenen Erkrankung. So sinkt das Überleben in der beobachteten Kohorte stetig mit zunehmendem Stadium. Dies erklärt sich dadurch, dass ein kurativer Therapieansatz laut Leitlinien der AWMF nur in einem lokalen Stadium (UICC-I) und nur durch chirurgische R0-Intervention möglich ist. So fällt die 5-Jahres-Überlebensrate vom UICC-Stadium Ia zu Stadium UICC Ib in unserer Kohorte deutlich ab. Da Lungenkrebs im Beobachtungszeitraum meist in einem fortgeschritteneren Stadium diagnostiziert wurde, konnte größtenteils nur noch eine palliative Therapie durchgeführt werden, die die Lebenszeit der Patienten nur noch bedingt um wenige Monate verlängerte. Daher zeigte sich in der Kohorte des Regierungsbezirks Münster insbesondere aufgrund des meist späten Stadiums bei Diagnosestellung bei beiden Geschlechtern ein relatives 5-Jahres-Überleben von lediglich 12 bis 13 Prozent, wobei bereits nach einem Jahr mehr als die Hälfte aller Patienten verstorben waren.

Trotz der im Schnitt leicht späteren Diagnosestellung sowohl in Bezug auf das Alter als auch auf das Stadium sowie einem höheren Anteil von kleinzelligen Karzinomen fällt auf, dass Frauen dennoch insgesamt annähernd die gleiche Prognose wie Männer besitzen. Dabei scheinen sie zudem im UICC-Stadium II einen minimalen, nicht signifikanten Überlebensvorteil zu genießen.

Allerdings waren unter Verwendung von relativen Überlebensraten, das heißt unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Lebenserwartungen von Männern und Frauen, Einflüsse einer häufig in der Fachliteratur diskutierten höheren Co-Morbidität der männlichen Bevölkerung, welche zum Teil die Therapieoptionen eingeschränkt und dadurch auch die Prognose dezimiert haben könnten, in Bezug auf unsere Kohorte nicht nachvollziehbar.

Während das Saarland mit einer geschlechtsunspezifischen 5-Jahres-Überlebensrate von 15,4 Prozent eine minimal bessere Prognose für Lungenkrebs aufweist als der Regierungsbezirk Münster, finden sich im europäischen Vergleich bereits deutlichere Unterschiede. Das relative 1-Jahres-Überleben schwankte demnach zwischen 23 und 43 Prozent, die Raten für das 5-Jahres-Überleben variierten dagegen zwischen 6 und 16 Prozent. Dabei hatten die Menschen in Frankreich, den Niederlanden, der Schweiz und Deutschland die besten Prognosen, während die schlechtesten Überlebensraten in Dänemark, Großbritannien, Polen und Schottland zu finden waren. Darüber hinaus konnten in vielen europäischen Ländern im Gegensatz zu zum Beispiel Deutschland und den Niederlanden große geschlechtsspezifische Unterschiede registriert werden. So besaßen Frauen insbesondere in Estland, der Schweiz, Frankreich und Schweden deutlich höhere Lebenserwartungen nach Diagnosestellung von Lungenkrebs, wobei in weiteren Staaten das 5-Jahres-Survival für Frauen über 10 Prozent, für

Männer hingegen unter 10 Prozent lag [132]. Allerdings war in Bezug auf Gesamteuropa kein Unterschied zwischen Männern und Frauen zu finden. Hier lag das 5-Jahres-Überleben bei 9,7 (Männer) beziehungsweise 9,6 Prozent (Frauen) [131]. Damit ist Lungenkrebs mit den Weichteiltumoren der einzige Tumor ohne Prognosevorteile für ein Geschlecht [32].

Für die internationalen Unterschiede bei den geschlechtsunspezifischen Überlebensraten lässt sich wohl unter anderem ein deutlich variierender Zugang zur medizinischen Basisversorgung von zum Teil stark divergierender Qualität verantwortlich machen. Dabei spielt sowohl die Dichte der medizinischen Versorgungseinrichtungen als auch die allgemeine Krankenversicherungsabdeckung der jeweiligen Bevölkerungen eine Rolle, die wiederum beide von der gesundheitspolitischen Haltung der verschiedenen Staaten abhängen. So zeigte sich zum Beispiel in Großbritannien und in Dänemark bei einer eher restriktiven Diagnostik (dadurch spätes Stadium bei Diagnosestellung) und Behandlung von Lungenkrebspatienten parallel auch eine überdurchschnittlich schlechte Überlebensrate [133]. Im Gegensatz dazu ist zum Beispiel in Deutschland bei einer Krankenversicherungspflicht und einem guten Zugang zur medizinischen Basis- sowie Breitenversorgung auch für die sozioökonomisch schlechter gestellten Bevölkerungsteile die Prognose für Lungenkrebs überdurchschnittlich hoch.

Die in vielen Staaten zum Teil deutlich bessere Prognose für Lungenkrebspatientinnen könnte unter anderem mit den 3 unabhängigen Prognosefaktoren „Alter“, „Tumorstadium“ und „Therapiestrategie“ einhergehen. So ist die chirurgische Intervention als positiver Prognosefaktor anerkannt, die bei Frauen häufiger durchgeführt wurde als bei Männern [134].

Allerdings waren ein im Schnitt höheres Alter sowie ein höheres Tumorstadium, welche wiederum die Therapieoptionen direkt beeinflussen, bei Diagnosestellung in der männlichen Bevölkerung (auch aufgrund mangelnder Daten) nicht durchgehend nachweisbar (siehe auch Diskussion hinsichtlich Diagnosealter) [134].

Komorbidität als solche ist als unabhängiger Prognosefaktor umstritten, insbesondere weil Lungenkrebs selbst stark progredient verläuft und - unabhängig von eventuellen Begleiterkrankungen - rasch zum Tod der Patienten führt [40]. Zudem ist die Komorbidität größtenteils altersabhängig, so dass sie unter Verwendung von relativen Überlebensraten - wenn überhaupt - nur noch eine sehr geringe Rolle spielt.

Nichtsdestotrotz könnte sich die bei Männern durchschnittlich höhere Komorbidität insofern als negativer prognostischer Faktor dargestellt haben, da sie zum Teil für eine Inoperabilität von Patienten verantwortlich gewesen sein wird [78].

Das kleinzellige Karzinom besitzt eine deutlich schlechtere Prognose als nicht-kleinzelliger Lungenkrebs (siehe Kapitel 3.12.5). Hierdurch lassen sich die geschlechtsspezifischen prognostischen Unterschiede jedoch nicht erklären, da Frauen trotz einer zum Teil leicht „höheren Anfälligkeit“ für ein kleinzelliges Karzinom (siehe oben) dennoch länger überleben als Männer. Unter den nicht-kleinzelligen Karzinomen wäre eine bessere Prognose für das Adenokarzinom als für das Plattenepithelkarzinom zur Erklärung der geschlechtsspezifischen Prognoseunterschiede nachvollziehbar. Allerdings stellte sich dann wiederum die Frage, warum zum Beispiel in unserer Kohorte mit noch recht hohen histologischen Unterschieden Frauen nicht eine deutlich bessere Prognose als Männer besaßen.

Zuletzt sei erwähnt, dass bei den genannten Vergleichsdaten zum Teil DCO-Fälle in die Auswertungen mit eingeflossen sind [132]. Diese haben wahrscheinlich die Überlebensraten einiger Nationen fälschlicherweise nach unten korrigiert, da Diagnosedatum und Todesdatum in diesen Fällen als gleich anzunehmen sind. Dadurch könnten sie auch statistische Fehler beim Vergleich von Männern und Frauen verursacht haben. Um diese als Faktor für die deutlich bessere Prognose von Frauen anzuerkennen, müsste der DCO-Anteil demnach in den männlichen Bevölkerungen deutlich höher gewesen sein.

Generell sind erklärende Faktoren für die regional und international aufgetretenen geschlechtsspezifischen Unterschiede in Bezug auf die Prognose von Lungenkrebs nicht ersichtlich.

6) Zusammenfassung und Ausblick:

Im Regierungsbezirk Münster fanden sich im Beobachtungszeitraum 1993 bis 2002 in der männlichen Bevölkerung circa 4,5 Mal so viele Lungenkrebskranke wie in der weiblichen Bevölkerung. Allerdings glichen sich die geschlechtsspezifischen Lungenkrebsinzidenzen durch abnehmende Zahlen bei den Männern und steigenden Raten bei den Frauen im zeitlichen Trend stetig an. Während Männer im nationalen Vergleich hohe Lungenkrebsinzidenzen aufwiesen, traten bei Frauen international (nach Nordamerika und Nordeuropa) deutlich mehr Neuerkrankungen auf.

Für die nahe und mittelferne Zukunft zeichnet sich bei den derzeitigen Raucherzahlen für Deutschland insbesondere unter den Jugendlichen und jungen Erwachsenen eine Abnahme der Lungenkrebsinzidenzen wohl nicht ab [104]. Vielmehr wird man auf Dauer dann auch von ungefähr gleichen Neuerkrankungszahlen bei Männern und Frauen ausgehen können.

International betrachtet wird die Lungenkrebsmortalität unter den Männern in Nord- und Westeuropa, Nordamerika, Australien und Neuseeland nach einem Rückgang der Fallzahlen bis 2010 ein Plateau erreicht haben und danach erneut ansteigen. Unter der weiblichen Bevölkerung in Nordwest- und Südeuropa sowie unter der männlichen Bevölkerung in Südeuropa wird sich sehr bald ein Sinken der Inzidenz feststellen lassen, wobei bis spätestens zum Jahre 2010 eine Stabilisierung der Fallzahlen erwartet wird. Danach werden die Neuerkrankungsraten auch hier wieder langsam ansteigen. Grund dieser Annahme sind auffällig hohe Raucherzahlen in Europa in den Geburtenjahrgängen ab 1970 seit den neunziger Jahren. In Osteuropa wird aufgrund der bis zu den Neunzigern ansteigenden Raucherprävalenz vor 2010 mit einem Rückgang der Lungenkrebsinzidenz nicht zu rechnen sein. In allen anderen Teilen der Welt, in denen die Raucherprävalenz bis dato steigt, ist sogar von steigenden Neuerkrankungsfällen in den nächsten Jahrzehnten auszugehen [45,100].

Unter geschlechtsspezifischen Gesichtspunkten erkrankten Frauen verhältnismäßig häufiger an Adeno- und kleinzelligen Karzinomen, wohingegen unter den Männern das Plattenepithelkarzinom den häufigsten Tumorsubtyp darstellte. Ein deutlich über dem nationalen sowie internationalen Durchschnitt liegender Anteil von kleinzelligen Karzinomen sowohl in der weiblichen als auch in der männlichen Bevölkerung lässt sich nicht eindeutig erklären.

Frauen erkrankten im Schnitt 2 Jahre später als Männer, wobei dieser Aspekt wahrscheinlich auf die generell längere Lebenserwartung zurückzuführen ist.

Die Prognose eines Bronchialkarzinoms war mit einem 5-Jahres-Überleben von circa 12 Prozent äußerst schlecht, wobei keine relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede festzustellen waren. So waren die Mortalitätsraten sowohl in der beobachteten Kohorte als auch im regionalen und internationalen Vergleich nahezu identisch mit den Neuerkrankungsraten.

Aufgrund der seit Jahren stagnierenden Survivalraten und bis dato keinem Anhalt für durchschlagende Therapiekonzepte in den nächsten Jahren wird der Trend für die Lungenkrebsmortalität weiterhin nahezu parallel zur Lungenkrebsinzidenz verlaufen [64].

Das derzeit bei Diagnosestellung meist fortgeschrittene Stadium zeigt, dass zur Senkung der Letalität von Lungenkrebs die Forschung im Hinblick auf Früherkennung und Risikogruppenscreening durch Spiral-CT erheblich investiert werden muss [136,137]. Unter diesem Aspekt wäre die Verbesserung der Datenqualität von epidemiologischen Krebsregistern insbesondere in Bezug auf die Histologie und die Lokalisation von Lungentumoren obligat.

Eine stringent reglementierende Gesundheitspolitik, wie sie derzeit lediglich in wenigen Staaten (zum Beispiel Nordamerika [121]) umgesetzt wird und in Deutschland mit einer starken Besteuerung von Tabakwaren sowie Rauchverboten in öffentlichen Einrichtungen praktiziert werden könnte, erscheint zurzeit noch als das einzige Instrument zur Senkung der Lungenkrebsmortalität [138]. Während für den Beobachtungszeitraum die in der Vergangenheit auf Bundesebene geführte Gesundheitspolitik keinen Faktor für die Raucherprävalenz beziehungsweise Lungenkrebsinzidenz darstellen konnte, bleibt nach Verabschiedung der Föderalismusreform 2006 jedoch abzuwarten, ob sich insbesondere durch die je nach Bundesland unterschiedlichen Umsetzungen des Nichtraucherschutzes in der Zukunft gesundheitspolitisch gesteuerte Trends ausmachen lassen.

5) Referenzregister:

- [1] Schiebler, Schmidt, Zilles. Anatomie. Springer 8. Auflage. 1999: 489-501
- [2] Deetjen, Speckmann. Physiologie. Urban&Fischer 5. Auflage. 2008: 449
- [3] M. Dietel, J. Dudenhausen, N. Suttorp, E. Braunwald, A. S. Fauci, D. L. Kasper, St. L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jameson. Harrisons Innere Medizin 1, 15. Auflage, Deutsche Ausgabe. 2003: 621-23
- [4] Suzuki Y, Orita M, Shiraishi M, Hayashi K, Sekiya T. Detection of ras gene mutations in human lung cancers by single-strand conformation polymorphism analysis of polymerase chain reaction products. *Oncogene* 1990: 1037-43.
- [5] Birrer MJ, Minna JD. Genetic changes in the pathogenesis of lung cancer. *Annu Rev Med* 1989, 40: 305-17
- [6] Kishimoto Y, Murakami Y, Shiraishi M, Hayashi K, Sekiya T. Aberrations of the p53 tumor suppressor gene in human non-small cell carcinomas of the lung. *Cancer Res* 1992, 52: 4799-804
- [7] Sachse R, Murakami Y, Shiraishi M, Hayashi K, Sekiya T. DNA aberrations at the retinoblastoma gene locus in human squamous cell carcinomas of the lung. *Oncogene* 1994, 9: 39-47
- [8] H. Mai , W.S. May, F. Gao, Z. Jin, X. Deng. A functional role for nicotine in Bcl2 phosphorylation and suppression of apoptosis. *J Biol Chem*. 2003 Jan 17;278(3): 1886-91
- [9] Larsen JE, Colosimo ML, Yang IA, Bowman R, Zimmerman PV, Fong KM. Risk of non-small cell lung cancer and the cytochrome P450A1 Ile462Val polymorphism. *Cancer Causes Control*. 2005 Jun;16(5): 579-85.
- [10] Gharavi N, El-Kadi AO. Expression of cytochrome P450 in lung tumor. *Curr Drug Metab*. 2004 Apr;5(2): 203-10
- [11] Classen, Diehl, Kochsiek. „Innere Medizin“. Urban & Fischer 2004, 5. Auflage: 548
- [12] Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft. Therapie des kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 032/006+007 (Stand: Januar 2004)
- [13] Hermanek P (Hrsg). Diagnostische Standards. Lungen-, Magen-, Pankreas- und kolorektales Karzinom. Qualitätssicherung in der Onkologie 3.1. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York 1995
- [14] Drings P, Wannenmacher M. Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome. In: Seeber S, Schütte J (Hrsg) *Therapiekonzepte Onkologie 3*. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York 1998: 526-56
- [15] Thomas M, Gatzemeier U, Georg R, Matthiessen W, Morr H, Schonfeld N, Ukena D, Stamatis G. Recommendations on the diagnosis of bronchial carcinoma. German Pneumology Society. *Pneumologie* 2000;54: 361-71
- [16] ESMO (2001) ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of small-cell lung cancer (SCLC). *Ann Oncol* 12: 1051-52

- [17] Wittekind CH, Wagner G (Hrsg) für die UICC (1997) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Springer, Berlin Heidelberg New York
- [18] Zelen M (1973) Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 4: 31-42
- [19] Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer* 1989;5: 119-126
- [20] Wolf M, Havemann K. Kleinzellige Bronchialkarzinome. In: Seeber S, Schütte J (Hrsg) *Therapiekonzepte Onkologie*. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Springer, Berlin Heidelberg New York 1995: 420-445
- [21] Ginsberg RJ, Port JL. Surgical therapy of stage I and non T3 N0 Stage II non-small cell lung cancer In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD (eds) *Lung cancer - Principles and practices*, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000: 682-694
- [22] Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327: 1618-24
- [23] Drings P (Hrsg.). *Therapeutische Standards. Lungenkarzinom. Qualitätssicherung in der Onkologie* 4.1. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York
- [24] Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group*. *N Engl J Med* 1999;341: 476-84
- [25] Talback at al, *Cancer Survival in Sweden 1960-1998 – developments across for decades*, Centre for Epidemiology, The National Board of Health and Welfare, Stockholm, Sweden. *Acta Oncol*. 2003;42(7): 637-59
- [26] Janssen-Heijnen MLG, Schipper RM, Klinkhamer PJJM, Crommelin MA, Coebergh JWW. Improvement and plateau in survival of non-small cell lung cancer since 1975: a population-based study. *Ann Oncol* 1998: 543-47
- [27] Brenner, Hermann; Stegmaier, Christa; Ziegler, Hartwig. *Verbesserte Langzeitüberlebensraten von Krebspatienten: Die unterschätzten Fortschritte der Onkologie. Long-term survival of cancer patients – underrated progress in oncology* *Deutsches Ärzteblatt* 102, Ausgabe 39 09/2005: A2628-33
- [28] M.P. Coleman at al. *EUROCAE-3 Summary: cancer survival at the end of the 20th century*, *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 5: 128-49
- [29] *SEER Fast Stats: Lung and Bronchus Cancer*, siehe auch www.seer.cancer.gov
- [30] Choi NC, Carey RW, Kaufmann SD, Grillo HC, Younger J, Wilkins EW, Jr. Small cell carcinoma of the lung. A progress report of 15 years' experience. *Cancer* 1987 Jan 1;59(1): 6-14
- [31] Watkin S, Hayhurst GK, Green JA. Time trends in the outcome of lung cancer management: a study of 9090 cases diagnosed in the Mersey Region, 1974-1986. *Br J Cancer* 1990 Apr;61(4): 590-6
- [32] Storm HH, Dickman PW, Engeland A, Haldorsen T, Hakulinen T. Do morphology and stage explain the inferior lung cancer survival in Denmark? *Eur Respir J* 1999 Feb;13(2): 430-35
- [33] *EUROCAE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century*, M.P. Coleman, G. Gatta, A. Verdecchia, J. Esteve, M. Sant, H. Storm, C. Allemani

- and the EUROCARE Working Group, *Annals of Oncology* 2003;14 Suppl 5: 128-49
- [34] Sant M, Gatta, Capocaccia R, et al. Survival for lung cancer in northern Italy, *Cancer Causes Control*, 1992 May;3(3): 223-30
- [35] Levi F, Randimbison L, Van-Cong T, Franceschi S, La Vecchia C. Trends in cancer survival in Vaud, Switzerland. *Eur J Cancer* 1992; 28A(8-9):1490-95
- [36] Jahresbericht 2001/2002 des Tumorregisters München, siehe auch <http://www.tumorregister-muenchen.de/annals/j2001.php> (letzter Aufruf 27.02.2009)
- [37] Mountain CF: The international system for staging lung cancer. *Semin Surg Oncol*. 2000 Mar;18(2): 106-15
- [38] Vrdoljak E, Mise K, Sapunar D, Rozgar A, Marusic M. Survival analysis of untreated patients with non-small-cell lung cancer, *Chest* 1994 Dec;106(6):1797-800
- [39] Janssen-Heijnen MLG, Schipper RM, Klinkhamer PJJM, Crommelin MA, Mooi WJ, Coebergh JWW. Divergent changes in survival for histological types of non-small-cell lung cancer in southeastern Netherlands since 1975. *BR J Cancer* 1998 Jun;77(11): 2053-57
- [40] M L G Janssen-Heijnen, S Smulders, V E P P Lemmers, F W J M Smeenk, H J A A van Geffen and J W W Coebergh. Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 2004; 59:602-07
- [41] Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, Masuyer E. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking: global estimates for 1985. *Int J Cancer* 1994 Nov 15;59(4): 494-504
- [42] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem RKI. *Krebs in Deutschland*. 5. überarbeitete, aktualisierte Auflage, Saarbrücken 2006: 45-47, siehe auch www.rki.de
- [43] Böcker, Denk Heintz. *Pathologie*. Urban & Fischer. 2. Auflage. September 2000
- [44] Devesa SS, Gaumann DJ, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr. Cancer surveillance series: changing geographic patterns of lung cancer mortality in the United States, 1950 through 1994. *J Natl Cancer Inst* 1999 Jun 16;91(12): 1040-50
- [45] Franceschi S, Naett C. Trends in smoking in Europe. *Eur J Cancer Prev*. 1995 Aug;4(4): 271-84
- [46] Stellman SD, Muscat JE, Thompson S, Hoffmann D, Wynder EL. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking, *Cancer* 1997 Aug 1;80(3): 382-38
- [47] Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD Heath CW, Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997 Nov 5;89(21):1563-65
- [48] Engeland A, Haldorsen T, Andersen A, Tretli S. The impact of smoking habits on lung cancer risk: 28 years' observation of 26.000 Norwegian men and women. *Cancer Causes Control* 1996 Sep;7(5):497-506

- [49] Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, et al. Lung cancer and cigarette smoking in women: multicentre case-control study in Europe. *Int J Cancer* 2000 Dec 1;88(5):820-27
- [50] Kreuzer M, Boffetta P, Whitly E, et al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. *BR J Cancer* 2000 Jan;82(1):227-33
- [51] Stellman SD, Garfinkel L. Lung cancer risk is proportional to cigarette tar yield: evidence from a prospective study. *Prev Med* 1989 Jul;18(4):518-25
- [52] Dresler C et al. Gender differences in genetic susceptibility for lung cancer. *Lung Cancer*, 2002;30: 153-60
- [53] Siegfried JM. Women and lung cancer: does oestrogen play a role? *Lancet Oncology*, 2001;2: 506-13
- [54] Taioli E and Wynder E. Re: endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *Journal of the National Cancer Institute*, 1994;86:869-70
- [55] Maryska L.G. Janssen-Heeijnen, Jan-Willem W. Coebergh. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Austria, New Zealand and Europe. *Lung Cancer* 31. 2001 Feb-Mar;31(2-3):123-37
- [56] Higgins ITT, Mahan CM, Wynder EL. Lung cancer among cigar and pipe smokers. *Prev Med* 1988 Jan;17(1): 116-28
- [57] Wynder EL, Hoffmann D. Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities. *Cancer Res* 1994 Oct 15;54(20):5284-95
- [58] Lubin JH, Blot WJ, Assessment of lung cancer risk factors by histologic category. *J Natl Cancer Inst* 1984 Aug;73(2): 383-89
- [59] Denkissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeiffer GP. Preferential formation of Benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in p53. *Science* 1996 Oct 18;274(5286): 430-32
- [60] Hecht SS, Hoffmann D. Tobacco-specific nitrosamines, an important group of carcinogens in tobacco and tobacco smoke. *Carcinogenesis* 1988 9(6): 875-84
- [61] Hoffmann D, Rivenson A, Murphy SE, Chung Ffl, Amin S, Hecht SS. Cigarette smoking and adenocarcinoma of the lung: the relevance of nicotine-derived N-nitrosamines. *J Smoking Related Disorders* 1993;4: 165-89
- [62] Morabia A, Wynder EL. Cigarette smoking and lung cancer cell types. *Cancer* 1991 Nov 1;68(9): 2074-78
- [63] European Opinion Research Group (EEIG). Europeans on smoking and the environment: actions and attitudes. *Special Eurobarometer: Fieldwork autumn 2002*, publikation Nov 2003
- [64] F. Bray, J.E. Tyczynski, D.M. Parkin. Going up or coming down? The changing phases of lung cancer epidemic from 1967 to 1999 in the 15 European Union countries. *European Journal of Cancer* 2004;40: 96-125
- [65] Jerzy E Tyczynski, Freddie Bray, and D Maxwell Parkin. Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection. *The Lancet Onc* Vol. 4 Jan 2003: 45-55
- [66] Cigarette smoking among adults-United States, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005 Nov 11;54(44): 1121-24

- [67] U. Helmert, M. Buitkamp. Die Veränderungen des Raucherverhaltens in Deutschland von 1985 bis 2002. *Gesundheitswesen* 66; 2004: 102-06
- [68] H. Völzke et al. „Rauchen: Regionale Unterschiede in Deutschland“. *Deutsches Ärzteblatt* 2006;103(42): A 2784-90
- [69] California-EPA (Environmental Protection Agency) Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke. *Smoking and Tobacco Control Monograph* 1999; 10:2-47
- [70] International Agency for Research on cancer (IARC). Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. *IARC Monographs*, 2002; Volume 83. siehe auch <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/volume83.pdf> (letzter Aufruf 02.09.2009)
- [71] Radon K, Busching K, Heinrich J et al. Passive smoking exposure: a risk factor for chronic bronchitis and asthma in adults? *Chest* 2002;122: 1086-90
- [72] Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28: 30-40
- [73] Leaderer BP, Samet JM. Passive smoking and adults: new evidence for adverse effects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150: 1216-18
- [74] Jockel KH, Pohlabein H, Ahrens W, Krauss M. Environmental tobacco smoke and lung cancer. *Epidemiology* 1998;9: 672-75
- [75] Lee Ch, Ko YC, Goggins We et al. Lifetime environmental exposure to tobacco smoke and primary lung cancer of non-smoking Taiwanese women. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 224-31
- [76] Kreuzer M, Heinrich J, Kreienbrock L, Rosario AS, Gerken M, Wichmann HE, Risk factors for lung cancer among non-smoking women. *Int J Cancer* 2002;100: 706-13
- [77] Nyberg F, Pershagen G. Passive smoking and lung cancer. Accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1998;317: 347-48
- [78] J. Kenski, R. Klingel. „Informationsseite zum Thema Radon und Radioaktivität“, siehe auch www.radon-info.de (letzter Aufruf 01.09.2009)
- [79] National Research Council. Committee on health risks of exposure to radon (BEIR VI). Health effects of exposure to radon. Washington, DC: National academy Press, 1999
- [80] International Agency for Research on cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 78. Ionizing radiation. Part 2: Some internally deposited radionuclides. Lyons: IARC, 2001. siehe auch <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol78/mono78.pdf> (letzter Aufruf 02.09.2009)
- [81] United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the general Assembly with Scientific Annexes. Vol I: Sources. New York: United Nations, 2000
- [82] Europäische Kommission: Empfehlung der Kommission vom 21. Februar 1990 zum Schutz der Bevölkerung vor Radonexposition innerhalb von Gebäuden (90/143 Euratom), Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften Nr. L 80/26 vom 27.03.90

- [83] Umweltbundesamt. Umweltdaten Deutschland Online – Strahlenexposition durch Radon, siehe auch <http://www.env-it.de/umweltdaten/public/theme.do?nodeIdent=2461> (letzter Aufruf 02.09.2009)
- [84] Menzler S, Schaffrath Rosario A, Wichman HE, Kreienbrock L. Abschätzung des attributablen Lungenkrebsrisikos in Deutschland durch Radon in Wohnungen. Ecomed-Verlag, Landsberg, 2006
- [85] S Darby, D Hill, A Auvinen, J M Barros-Dios H Baysson, F Bochicchio, H Deo, R Falk, F Forastiere. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case control studies. *BMJ*,doi:10.1136/bmj.38308.477650.63. 21 Dec 2004 siehe auch <http://www.bmj.com/cgi/reprint/330/7485/223> (letzter Aufruf 02.09.2009)
- [86] P. T. Cagle, D. R. Mody, M. R. Schwartz. „Estrogen nd Progesterone receptors in bronchogenic carcinoma“. *Cancer Res*;1990;50: 6632-35
- [87] C. W. Ollayos, G. P. Riordan, J. M. Rushin: “Estrogen receptor detection in paraffin sections of adenocarcinoma of the colon, pancreas and lung”. *Arch Pathol Lab Med*. 1994;118: 630-32
- [88] Brenner AV et al. Menstrual and reproductive factors and risk of lung cancer among Chinese women, Eastern Gansu Province, 1994-1998. *Journal of Epidemiology* 2003;13: 22-28
- [89] Liao M et al.. A study of association between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in the lung, and history of menstruation in Shanghai women, China. *Lung Cancer* 1996;14 (Suppl. 1): 215-21
- [90] Kreuzer M et al. Hormonal factors and risk of lung cancer among women? *International Journal of Epidemiology*, 2003;32: 263-71
- [91] A.J. Cohen. Outdoor air pollution and lung cancer . *Environ Health Perspect* 2000; 108(suppl. 4): 743-50
- [92] C.A. Pope, R.T. Burnett, M.J. Thun, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002; 287: 1132-41
- [93] P. Nafstad, L.L. Haheim, B. Oftedal, F. Gram, I Holme, I Hjermann and P Leren. Lung cancer and air pollution: a 27 year follow up of 16209 Norwegian men. *Thorax* 2003; 58: 1071-76
- [94] R.G. Ziegler, E.A. Colavito, P. Hartge et al. Importance of alpha-carotene, beta-carotene, and other phytochemicals in the etiology of lung cancer. *Natl Cancer Inst* 1996;88: 612-615
- [95] M.E. Wright, S.T. Mayne, R.Z. Stolzenberg-Solomon, Li Zhaohai et al. Development of a Comprehensive Dietary Antioxydant Index and Application to Lung Cancer Risk in a Cohort of Male Smokers. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 68-76
- [96] S. Männistö, S.A. Smith-Warner, D. Spiegelmann, D. Albanes, K. Anderson, et al. Dietary Carotinoids and Risk of Lung Cancer in a Pooled Analysis of Seven Cohort Studies. *Cancer Epidemiology* 2004;13: 40-48
- [97] Boyle and Ferley. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol*. 2005 Mar; 16(3):481-8. Epub 2005 Feb 17 2005
- [98] Gender in lung cancer and smoking research, WHO 2004. siehe auch www.who.int/gender/documents/LungCancerlast2.pdf (letzter Aufruf 02.09.2009)

- [99] Jerzy E. Tyczynski, Freddie Bray, D. Maxwell Parkin. Lung cancer in Europe. ENCR CANCER FACT SHEETS VOL. 1, MARCH 2002. siehe auch <http://www.encl.com.fr/lung-factsheets.pdf> (letzter Aufruf 02.09.2009)
- [100] P Brennan, I Bray. Recent trends and future directions for lung cancer incidence and mortality in Europe. BJC 2002 Jul 1; 87(1): 43-48
- [101] Janssen-Heijnen, Jan-Willem W. Coebergh. The changing epidemiologie of lung cancer in Europe. Lung Cancer. 2003 Sep; 41(3):245-58
- [102] Lung cancer mortality in European regions (1955-1997), J.M. Borrás, E. Fernandez, J.R. Gonzalez, E. Negri, L. Lucchini, C. La Vecchia & F. Levi, Annals of Oncology 2003 Jan; 14(1):159-61
- [103] Skuladottir H, Olsen JH, Hirsch FR. Incidence of lung cancer in Denmark: historical and actual status. Lung Cancer 2000 Feb; 27(2):107-18
- [104] U. Helmert und M. Buitkamp. Die Veränderung des Rauchverhaltens in Deutschland von 1985 bis 2002. Gesundheitswesen 2004 66: 102-106
- [105] RKI in Zusammenarbeit mit dem statistischen Bundesamt, „Gesundheit in Deutschland“, Juli 2006, siehe auch www.rki.de
- [106] Prescott E et al. Mortality in women and men in relation to smoking. International Journal of Epidemiology, 1998; 27: 27-32
- [107] Umweltbundesamt. Umweltdaten Deutschland Online – Großräumige Entwicklung der Konzentration luftgetragener Schadstoffe, siehe auch <http://www.env-it.de/umweltdaten/public/theme.do?nodeIdent=2374> (zuletzt aufgerufen am 14.09.2009)
- [108] Bundesamt für Strahlenschutz, siehe auch http://www.bfs.de/ion/radon/radon_boden/radonkarte.html (letzter Aufruf 14.01.2009)
- [109] R. Jacob, H. Michels. Lungenkrebs und Rauchen in der Region Trier. Epidemiologische Bulletin des RKI 20.Okt.2000/Nr.42
- [110] Th. Lampert, A-C- Saß, M. Häfeling, Th. Ziese. Armut, soziale Ungleichheit und Gesundheit – Expertise des Robert Koch Instituts zum 2. Armuts- und Reichtumsbericht der Bundesregierung. RKI 2005
- [111] Gritz ER, Nielson IR, Brooks LA. Smoking cessation and gender: the influence of physiological, psychological, and behavioural factors. Journal of American Medical Women's Association, 1996;51: 35-42
- [112] McKee S et al. Sex differences in the effects of stressful life events on changes in smoking status. Addiction 2003;98:847-55
- [113] Gesundheit in Europa 1997 – Bericht über die dritte Fortschrittsbewertung zur „Gesundheit für alle“ in der Europäischen Union der WHO (1996-1997). Regionale Veröffentlichung der WHO. Europäische Schriftreihe, Nr.83
- [114] Richmond R. You've come a long way baby: women and the tobacco epidemic. Addiction, 2003;98: 553-57
- [115] A. D. Lopez, N. E. Collishaw, and T. Pih. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. Tobacco Control 3 1994:242-47
- [116] OECD. Education at a glance: OECD Indicators - Edition 2004, siehe auch http://www.oecd.org/document/7/0,3343,en_2649_39263238_33712135_1_1_1_1,00.html (letzter Aufruf 14.09.2009)

- [117] Steenland K, Henley J, Thun M. All-cause and cause-specific death rates by educational status for two million people in two American Cancer Society cohorts, 1959-1996. *American Journal of Epidemiology*, 2000; 156: 11-21
- [118] Hart CI et al. Social class differences in lung cancer mortality: risk factor explanations using two Scottish cohort studies. *International Journal of Epidemiology*, 2001; 30: 268-74
- [119] Granville CA et al. (2003). Mutation spectra of smoky coal combustion emissions in *Salmonella* reflect TP53 and KRAS mutations in lung tumors from smoky coal-exposed individuals. *Mutation Research*. 2003;525: 77-83
- [120] When Cheng Y, Lee H. Environmental exposure and lung cancer among non smokers: an example of Taiwanese female lung cancer. *Journal of Environmental Science and Health*. 2003; 21: 1-28
- [121] American Lung Association. Public Policy Agenda: 111th Congress (2008-2009). siehe auch <http://www.lungusa.org/site/pp.asp?c=dvLUK9O0E&b=22995> (letzter Aufruf 14.09.2009)
- [122] Seer Cancer Statistics Review 1975-2005, siehe auch http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf (letzter Aufruf 14.09.2009)
- [123] Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond, Young J, editors. *Cancer incidence in five continents*. Lyon: IARC Scientific Publications, 1997
- [124] Datenbanken der Krebsregister, siehe auch www.krebsregister.saarland.de; www.krebsregister-hamburg.de; www.krebsregister-sh.de; www.krebsregister.bremen.de (letzter Aufruf 02.09.2009)
- [125] Kure EH, Ryberg D, Hewer A, et al. P53 Mutations in lung tumours: relationship to gender and lung DANN adduct levels. *Carcinogenesis*. 1996;17: 2201-05
- [126] Mollerup S, Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Haugen A. Sex differences in lung CYP1A1 expression and DANN adduct levels among lung cancer patients. *Cancer Res*. 1999; 59: 3317-20
- [127] Canver CC, Memoli VA, Vanderveer PL, Dingivan CA, Mentzner RM Jr. Sex hormone receptors in non small-cell lung cancer in human beings. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994; 108: 153-57
- [128] Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer Suppl* 1995 Jan 1;75(1 Suppl): 191-202
- [129] Shriver SP, Bourdeau HA, Gubish CT, et al. Sex-specific expression of gastrin-releasing peptide receptor : relationship to smoking history and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92: 24-33
- [130] Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer Suppl* 1995 Jan 1;75(1 Suppl):191-202
- [131] Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect*. 1995 Nov; 103 Suppl 8: 143-48
- [132] US Department of Health and Human Services. *The health consequences of smoking: the changing cigarette: a report of the surgeon General*. 1981. Washington (DC): US Govt Print Off, 1981: 1-314
- [133] Eurocare Working Group. Eurocare-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990 -1994. *Ann Oncol*. 2003; 14 Suppl 5: 61-118

- [134] H. H. Storm, P.W. Dickman, A. Engeland, T. Haldorson, T. Hakulinen. Do morphology and stage explain the inferior lung cancer survival in Denmark? *Eur Respir J* 1999; 13: 430-35
- [135] E. Radzikowska, P. Glaz, K. Soszkowski. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20561 cases. *Annals of Oncology* 2002; 13:1087-93
- [136] M. Salomaa. Does the Early Detection of Lung Carcinoma Improve Prognosis??. *Cancer* 2000; 89: 2387-91
- [137] The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT-Screening. *N Engl J Med* 2006;355: 1763-71
- [138] J. P. Pierce. International Comparison of Trends in Cigarette Smoking Prevalence, *Am J Public Health* 1989;79: 152-57

