

Epidemiologie und Therapie

Das lokale/lokoregional begrenzte nichtkleinzellige Bronchialkarzinom

F. Feldmeyer¹, K.H. Rühle¹, R. Souchon²

¹Klinik für Pneumologie, Allergologie und Schlafmedizin, Klinik Ambrock (Chefarzt Prof. Dr. K.H. Rühle)

²Strahlenklinik des Allgemeinen Krankenhauses Hagen (Chefarzt PD Dr. R. Souchon)

Das Bronchialkarzinom ist der häufigste vermeidbare Tumor weltweit. Seine multifaktorielle Onkogenese wird maßgeblich durch Nikotin als entscheidendem exogenen Faktor begünstigt. Zwar wissen wir heute immer mehr über genetisch bedingte interindividuelle Variabilitäten der Nikotin-Abhängigkeit und über die molekulare bzw. zelluläre Pathogenese von Bronchialkarzinomen (wie beispielsweise Änderungen von Protoonkogenen, genetische Alterationen von Tumorsuppressorgenen). Dies hat aber noch nicht zu Änderungen der therapeutischen Konzepte bei dieser Tumorentität geführt. Ebenso sind solche Kenntnisse noch nicht in neue klinische Strategien oder zur individuellen Risiko- und Prognoseabschätzung, zur Chemoprävention, Frühdiagnostik oder Therapieselektion umgesetzt worden. Solange sich eine auf die Vermeidung von Krebsursachen zielende primäre Prävention bezüglich des Nikotingenusses als nicht ausreichend akzeptiert und bislang als wenig effektiv erweist, sind die Krebssterblichkeitsraten nicht substanziell zu senken. Stadien- und prognoseorientierte individualisierte multimodale Behandlungsansätze zur Verbesserung der bisher erreichten Ergebnisse mithilfe von Chemo- und Radiotherapie erbrachten in den Frühstadien (Stadium I und II) einen marginalen, im Stadium III einen signifikanten Überlebensvorteil bei dieser gesundheitsökonomisch herausragenden Tumorentität.

Eine Millionen Menschen sterben jährlich weltweit an den Folgen eines Bronchialkarzinoms. Obwohl bereits seit den 50er Jahren die Bedeutung des Zigarettenrauchens als entscheidender Faktor in der Onkogenese bekannt ist (9, 20), erweisen sich Versuche der Gesundheitspolitiker westlicher Regierungen und (auch onkologisch tätiger) Ärzte, ein Bewusstsein für diese Gefahr in der Bevölkerung zu schaffen und somit eine sinnvolle primäre Prävention zu betreiben, als

weitgehend wirkungslos. Heute ist das Bronchialkarzinom – mit zunehmender Tendenz im Nikotinkonsum – für einen von zehn Todesfällen bei Erwachsenen verantwortlich.

Schätzungsweise sind weltweit etwa 47–52% aller Männer und 10–12% aller Frauen aktive Raucher (15, 29). Dabei zeichnen sich regionale und kulturelle Unterschiede im Rauchverhalten deutlich ab: So rauchen zum Beispiel seit dem zweiten Weltkrieg in der westlichen Welt immer mehr Frauen. Dementspre-

chend ist auch die Inzidenz des Bronchialkarzinoms für Frauen von über 65 Jahren in den USA zwischen 1973 und 1994 um 220% gestiegen. Für gleichaltrige Männer dagegen reduzierte sich die Inzidenz im gleichen Zeitraum um 18% (34). Auch in den so genannten Schwellenländern sind aufgrund des Rauchverhaltens steigende Inzidenzen für das Bronchialkarzinom zu erwarten.

Neben dem Inhalationsrauchen, welches in der westlichen Welt für ungefähr 85–90% aller Bronchialkarzinome verantwortlich zeichnet, ist auch die Bedeutung des so genannten Passivrauchens in der Literatur mit einer Erhöhung des relativen Risikos um 20–24% (28, 35) gut dokumentiert. Demgegenüber spielen berufsassoziierte oder Umweltfaktoren in der Onkogenese des Bronchialkarzinoms eine eher untergeordnete Rolle: Zwar sind viele karzinogene Substanzen bekannt, eine

Eine Zusammenfassung zu diagnostischen Strategien erscheint im zweiten Teil der Arbeit zum lokalen/lokoregional begrenzten kleinzelligen Bronchialkarzinom.

genaue kausale Zuordnung ist aber im Einzelfall aufgrund der nahezu regelhaften Koexistenz zwischen beruflichen und privaten Noxen häufig nicht möglich. Dennoch ist das Bronchialkarzinom laut Statistiken der Berufsgenossenschaften mit etwa 52% die häufigste anerkannte berufsbedingte Krebserkrankung (16).

Die onkologische Grundlagenforschung konzentriert sich momentan nicht nur auf epidemiologische Arbeiten, um weitere exogene Faktoren zu ermitteln. Auch endogene Prädispositionsfaktoren und molekulare Veränderungen bei der Karzinogenese rücken immer stärker in den Mittelpunkt des Interesses (36). Denn es entwickeln einerseits nur 10–15% aller Raucher ein Bronchialkarzinom, andererseits sind 10–15% aller Patienten mit einem solchen Tumor Nichtraucher (22). Epidemiologische Studien belegen unabhängig von Alter, Geschlecht, Rauchverhalten und Umweltexposition ein erhöhtes Risiko für Familienangehörige eines am Bronchialkarzinom erkrankten Patienten (5, 30). Die Isolierung eines einzelnen Tumorgens ist bisher jedoch noch nicht gelungen (23).

Abgrenzung früher von fortgeschrittenen Stadien

Gemäß dem internationalen Staging-System (1, 23, 24) zur klinischen Stadiengruppierung gelten Tumore bis zum Stadium IIIB mit kontralateralem hilären oder mediastinalen Lymphknotenbefall als lokal bzw. lokoregional begrenzt. Eine gewisse Sonderstellung nimmt das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) mit synchronen ipsilateralen, jedoch außerhalb des primär befallenen Lungenlappens gelegenen metastatischen Satellitenherden ein: Obwohl es formal als metastasierendes Tumorleiden aufzufassen ist (Stadium IV), kann eine radikale Resektion des Primärtumors und der Metastase(n) bzw. eines synchronen Tumors die Fünf-Jahres-Überlebensrate verbessern (23%) (25). Die Prognose des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms hängt eng mit dem Tumorstadium bei Diagnosestellung zusammen (Tab. 1).

Tab. 1 Fünf-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom

ISS-Stadium	Tumor	TNM		Fünf-Jahres-Überlebensrate [%]	
		Nodi	Metastasen	klinisches Staging	chirurgisches Staging
IA	T1	N0	M0	61	67
IB	T2	N0	M0	38	57
IIA	T1	N1	M0	34	55
IIIB	T2	N1	M0	24	39
	T3	N0	M0	22	38
IIIA	T3	N1	M0	9	25
	T1–3	N2	M0	13	23
IIIB	T4	N0–2	M0	7	–
	T1–4	N3	M0	3	–
IV	T1–4	N0–3	M1	1	–

ISS = internationales Staging-System (nach 15)

Hierbei präsentieren sich etwa 30% der Patienten in einem lokal begrenzten Tumorstadium I und II. Ungefähr 30% weisen bereits einen lokal fortgeschrittenen Tumor (Stadium III) auf, und bei etwa 40% der Patienten liegt bereits ein metastasierendes Tumorleiden vor (31).

Lokal begrenzte Tumoren Tumor-Resektion

Sofern die funktionellen Voraussetzungen gegeben sind, ist in kurativer Intention eine Resektion des tumortragenden Lungenlappens mit systematischer mediastinaler Lymphadenektomie anzustreben (2, 6). Werden die Patienten in erfahrenen Zentren behandelt, können sowohl die Rate postoperativer Komplikationen als auch die Mortalitätsrate auf niedrigem Niveau gehalten werden (3). Die Operationsletalität liegt bei Lobektomien zwischen 1–4% und bei Pneumonektomien bei 4–6% (10, 13).

Auch wenn histologisch eine R0-Resektion sowie ein tumorfreier Lymphknotenstatus bestätigt sind, sind die erreichten Fünf-Jahres-Überlebensraten für das Stadium I mit ungefähr 60–70% und für das Stadium II mit 40–60% unbefriedigend (24). Ursächlich hierfür sind wahrscheinlich so genannte minimale residuale Tumor-Nester, die sich dem klinischen Staging und der routinemäßig durchgeführten histopathologischen Untersuchung entziehen. Beim Einsatz sensitiver immunhistochemischer Methoden, wie beispielsweise dem monoklona-

len Antikörper (m Ab) Ber-EP 4, konnten bei etwa 15% postoperativ als pT1-3pN0pM0 beurteilter Patienten Tumorzellen in resezierten Lymphknoten nachgewiesen werden (25).

Prä- und postoperative Radiotherapie

Eine Verbesserung der lokalen Kontrolle in den Frühstadien durch eine präoperative Radiotherapie („Induktions-Radiotherapie“) wurde nicht nachgewiesen. Unklar ist auch, ob eine postoperative adjuvante perkutane Radiotherapie mit Applikation von 40–55 Gy eine bessere lokale Kontrolle und dadurch ein verlängertes Überleben erzielen kann (7, 18).

Vorteile scheint eine postoperative Radiotherapie nur bei Stadien mit mediastinaler lymphonodaler Metastasierung zu haben (27). In der 1998 publizierten Metaanalyse von neun randomisierten kontrollierten Studien zur postoperativen Radiotherapie ging die verbesserte lokale Kontrolle jedoch mit einer um 20% erhöhten Mortalitätsrate in der Verumgruppe einher. Diese Exzess-Mortalität bezieht sich jedoch vorwiegend auf die postoperativen Tumorstadien I und II. Wenn man dagegen allein das Tumorstadium II bzw. eine N2-Situation betrachtet, ist eine Verschlechterung der Prognose der Patienten nicht mehr nachzuweisen (27).

Kritisch anzumerken bleibt, dass die für die PORT¹-Metaanalyse ausgewerteten Studien zwischen 1965

und 1995 durchgeführt wurden. Sie stützen sich auf relativ kleine Fallzahlen, und die Patientenkollektive waren extrem inhomogen. Darüber hinaus entsprechen die seinerzeit eingesetzten Bestrahlungstechniken nicht mehr dem heutigen Standard.

Primäre systemische („neoadjuvante“) und postoperative adjuvante Chemotherapie

Fernmetastasen sind der vorherrschende Rezidivtypus bei kurativer Tumoresektion in lokal begrenzten Frühstadien. Zwei aktuelle, randomisierte kontrollierte Studien sollten klären, ob eine primäre induktive („neoadjuvante“) bzw. eine postoperative adjuvante Chemotherapie die Fernmetastasierung bei lokal begrenzten operablen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen kontrollieren können.

So untersuchte ein „neoadjuvantes“ Konzept 355 Patienten mit NSCLC, von denen 37% dem Stadium I (außer T1N0), 16% dem Stadium II und 47% dem Tumorstadium IIIA zuzuordnen waren. Die Verumgruppe

erhielt sowohl prä- als auch postoperativ jeweils zwei Zyklen einer Chemotherapie nach dem MIC²-Protokoll. Nach primärer Chemotherapie konnte die Überlebenszeit zwar von 26 auf 37 Monate verbessert werden, die Überlebenskurven gleichen sich jedoch nach einer Nachbeobachtung von sechs Jahren wieder an. Eine Risikoreduktion konnte insbesondere nur für die Patienten mit hilären (N1), nicht hingegen für solche mit mediastinalem Lymphknotenbefall (N2) gesichert werden (8).

In der ALPI³-Studie wurden 1209 Patienten postoperativ mit drei Zyklen einer Chemotherapie nach dem MVP⁴-Protokoll behandelt. 42% der Patienten waren dem Stadium I, 31% dem Stadium II und 27% dem Stadium IIIA zugeordnet. Bei erheblicher chemotherapieassoziiierter Toxizität zeigten sich sowohl die Todesrate als auch die Überlebenskurve in beiden Armen der Studie absolut identisch (30).

Zusammenfassend besitzen die primäre oder die postoperative adjuvante Chemotherapie derzeit kei-

nen Stellenwert beim R0-resezierten NSCLC in den Tumorstadien I–IIIA.

**Lokal fortgeschrittene Tumorstadien
Simultane Chemo-/Radiotherapie**

Bei den lokal fortgeschrittenen, nichtresektablen, nichtkleinzelligen Erkrankungen hat sich für Patienten in gutem Performance-Status die simultane Chemo-/Radiotherapie als aussichtsreichste Therapieoption durchgesetzt. Bei der Auswahl der Chemotherapeutika sind jedoch mögliche Verstärkungen der radiogenen Toxizität zu beachten. Als günstig haben sich hier Cisplatin, Etoposid und Vinorelbin erwiesen. Mitomycin und Gemcitabin dagegen rufen erhöhte radiogene Toxizitäten hervor und können so den multimodalen Therapieansatz kompromittieren (11). Im Stadium IIIB haben platinhaltige Substanzen in Kombination mit einer neueren Substanz (Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin) eine günstige Relation von Therapieeffizienz zu -belastung.

Eine Kombinationsbehandlung sollte bei gutem Performancestatus („normale körperliche Aktivität möglich“ bzw. „leichtgradig eingeschränkte körperliche Leistungsbreite“) unabhängig vom Alter stets angestrebt werden. Bei einem Performancestatus II gemäß der WHO-Klassifikation („versorgt sich noch weitgehend selbst, weniger als 50% der Tageszeit bettlägerig“) hingegen ist eine Monotherapie mit Vinorelbin einer Kombinationsbehandlung mit platinhaltigen Substanzen nicht unterlegen. In dieser Konstellation sind nur noch eine symptomatische Verbesserung, nicht hingegen eine Verlängerung der Überlebenszeit zu erwarten (4, 32).

Behandlung des Tumorrezidivs

Tritt nach initialem Ansprechen des Tumors auf eine systemische zytostatische Therapie im zeitlichen Abstand von mehr als sechs Monaten

Kasuistik

Eine 60-jährige Patientin berichtet über Husten mit weißlichem Auswurf, der in Verbindung mit einer „verschleppten Erkältung“ erstmalig aufgetreten sei. Darüber hinaus habe sie einmalig unter Therapie mit Acetylsalicylsäure Hämoptysen beobachtet. Als Risikokonstellation ist ein Nikotinabusus von etwa 40 „pack years“ zu erfragen, im beruflichen Umfeld bestand keine Schadstoffexposition.

Die Röntgenaufnahme des Thorax zeigt eine inhomogene Verschattung parahilär links mit einer Ausdehnung von 7 x 5 cm, die sich in der seitlichen Aufnahme den Segmenten 1 und 2 zuordnen lässt. Die ambulant angefertigte Computertomografie des Thorax und des oberen Abdomens zeigt eine mediastinale Infiltration der Tumorformation, die Fettschicht zu den großen Gefäßen erscheint noch nicht aufgebraucht. In der Bronchoskopie findet sich eine Tumorstenose im Oberlappenbronchus links, der Unterlappenabgang wirkt von extraluminal komprimiert.

Die histologische Aufarbeitung der Probebiopsien ergibt ein wenig differenziertes Plattenepithelkarzinom, Malignitätsgrad G3 aus der Tumorformation, die Hauptkarina ist nicht tumorinfiltriert. Mediastinoskopisch kann ein kontralateraler Lymphknoten als tumorbefallen gesichert werden. Hinweise auf eine Fernmetastasierung ergeben sich nicht. Der Tumor ist somit als T4, N3, M0, G3 zu beschreiben, was einem Tumorstadium IIIB entspricht.

Der Patientin wird eine (neoadjuvante) Therapie aus zwei Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie (Carboplatin/Etoposid) gefolgt von einer Radiotherapie der Primärtumorregion und des angrenzenden Mediastinums empfohlen. Nach Abschluss dieses Therapieprotokolls ist eine erneute Restaging-Untersuchung mit der Fragestellung einer kurativen Operation nach Downstaging geplant. Die Prognose muss bei einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von nur 3% als sehr kritisch eingestuft werden.

¹ postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer

² Mitomycin, Ifosfamid, Cisplatin

³ adjuvante Chemotherapie nach R0-Resektion vor NSCLC

⁴ Mitomycin, Vindesin, Cisplatin

nach abgeschlossener Primärtherapie ein Tumorrezidiv auf, ist ein erneuter Therapieversuch im Sinne einer Reinduktionstherapie mit dem primär eingesetzten Chemotherapie-schemata gerechtfertigt. Tritt die Tumorprogression hingegen bereits früher auf, so ist in Deutschland derzeit einzig ein Therapieversuch mit Docetaxel zugelassen.

Lokaler Progress

Zur palliativen Therapie bei lokalem Progress sind neben endoskopischen auch perkutane oder endoluminale radioonkologische Verfahren etabliert. So können hypofraktionierte perkutane Bestrahlungen mit Applikation geringerer Gesamtdosen (z.B. zwei Fraktionen mit 8,5 Gy im Abstand von einer Woche) eine gute Symptomkontrolle erzielen (21). Auch für bereits perkutan ausbestrahlte Patienten ist eine endoluminale Brachytherapie eine Behandlungsoption. Sie geht jedoch mit einem erhöhten Risiko einer starken Blutung einher (17).

Eine endoskopische Rekanalisation stenosierter Bronchien gelingt durch Einsatz des Lasers bzw. der Argon-Plasma-Koagulation. Der Erfolg kann durch nachfolgenden Einsatz unterschiedlicher Stentverfahren über einen längeren Zeitraum gesichert werden. Häufig lässt erst ein kombinierter Einsatz der genannten palliativen Therapiemodalitäten ein zufrieden stellendes Ergebnis für den Patienten erzielen.

Ausblick

Da wesentliche weitere Verbesserungen mit der Chemotherapie nicht erwartet werden können, gewinnen neue Therapiekonzepte – insbesondere molekulare zielgerichtete Ansätze – immer stärker an Bedeutung. Insbesondere Antikörpertherapien gegen an der Karzinomzelloberfläche befindliche Strukturen, wie z.B. der Einsatz von Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren, und Vakzinierungstherapien werden aus pathophysiologischer Sicht untersucht.

Bei den Tumorzellen ist das Gleichgewicht zwischen Zellproliferation und Apoptose zugunsten proliferativer Prozesse gestört. Maßgeb-

lich daran beteiligt ist der auf der Tumorzelloberfläche lokalisierte EGF-Rezeptor (HER-1), der überexprimiert wird. Durch den Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor ZD 1839 wird dieser wichtige Wachstumsfaktor und Stimulus für die Zellproliferation blockiert. In zwei großen Phase-II-Studien wurden hierdurch bei intensiv vorbehandelten Patienten weitergehende Remissionen bzw. Krankheitsstabilisierungen erzielt (12, 19).

Epidemiology and Therapy – Local or Locoregional Limited Non Small Cell Lung Cancer

Lung cancer has become the most common type of lethal cancer throughout the world that can be easily avoided by strict nicotine-restriction. With tobacco-smoking as the principal factor in oncogenesis there is now increasing knowledge about the genetically determined individual variability of the effects of nicotine-addiction (for example changes in protooncogenes, genetic alterations of tumor suppressor genes). These results of fundamental research have not yet gained clinical impact as neither early detection of lung cancer nor therapeutic options changed in general practice. As long as strategies aiming at primary prevention of lung cancer – such as the ban of tobacco-smoking and advertising – will not be of success, a substantial drop in mortality rate of lung cancer can not be expected. Multimodal treatment regimens including chemo-radiotherapy and surgical resection could only demonstrate a marginal benefit in the early tumour stages (stage I and II), but showed a significant advantage in survival for stage III-tumour patients.

Key Words

lung cancer – nicotine – epidemiology – multimodal treatment – chemo-radiotherapy

Literatur

1. American Joint Committee on Cancer: Cancer Staging Manual (ed 5). Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997: 127–138
2. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 320–332

3. Bach P, Cramer L, Schrag D et al. The influence of hospital volume on survival after resection of lung cancer. N Engl J Med 2001; 345: 181–188
4. Billingham LJ, Cullen MH. The benefits of chemotherapy in patient subgroups with unresectable non-small cell lung cancer. Ann Oncol 2001; 12: 1671–1675
5. Broman K, Pohlmann H, Jahn I et al. Aggregation of lung cancer in families: results from a population-based case-control study in Germany. Am J Epidemiol 1996; 152: 497–505

Glossar

„epidermal growth factor receptor“ (EGFR)

Wachstumsfaktor-Rezeptor mit zentraler Bedeutung für die intrazelluläre Signaltransduktion zugunsten einer Tumorzellproliferation mit erhöhter Tumorangio-genese und Metastasierung

Hyperfraktionierung

Unterteilung der Gesamtdosis einer Strahlentherapie in mehrere Teildosen mit mehrfachen täglichen Bestrahlungen, um zum einen die Therapiedauer verkürzen und eventuell die Gesamtdosis steigern zu können

Induktionstherapie

initiale Therapie zum Erreichen eines Effektes, z.B. einer Tumorremission

„neoadjuvante“ Therapie

auf eine Tumorreduktion und Verhinderung einer frühzeitigen Metastasierung abzielende Therapie vor einer lokalen Behandlung mit kurativer Intention

Performance-Status

Klassifikation zur Einschätzung des Allgemeinzustandes von chronisch Kranken wie Tumorpatienten, z.B. nach ECOG-WHO oder als Karnofsky-Index

Second-line-Therapie

nach unzureichendem Erfolg einer primären Therapie eingeleitete nachfolgende Behandlung

sequenzielle Therapie

zeitlich nacheinander durchgeführte Therapien (z.B. zunächst Chemotherapie, gefolgt von Radiotherapie)

Staging

Ausbreitungsdiagnostik zur Festlegung des Erkrankungsstadiums

Wachstumsfaktoren

das Wachstum fördernde Botenstoffe, welche die DNS- bzw. die RNS-Synthese anregen und so die Proliferation oder Differenzierung bewirken

6. BTS-guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. *Thorax* 2001; 56: 89–108
7. Choi NC, Grillo HC, Gardiello M et al. Basis for new strategies in postoperative radiotherapy of bronchogenic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 31–35
8. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II and IIIA non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 20: 247–253
9. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. *BMJ* 1950; 2: 739–748
10. Duque JL, Ramos G, Castrodeza J et al. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogenico de la Sociedad Espanola de Neumologia y Cirurgia Toracica. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 944–950
11. Empfehlungen zur Therapie des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 2002; 56: 113–131
12. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al. Final results from a phase II trial of ZD 1839 ('Iressa') for patients with advanced non-small cell lung cancer (IDEAL 1). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 298a (abstract #1188)
13. Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resection of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 654–658
14. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997; 315: 980–988
15. Hong WK, Tyndale R, Spitz M et al. Biology of tobacco and smoking. *Am Soc Clin Oncol* 2002. Educational Book 2002; 4–17
16. HVBG (Hrsg). Beruflich verursachte Krebserkrankungen. Eine Darstellung der im Zeitraum 1978–1997 anerkannten Berufskrankheiten. St Augustin. HVBG 1999
17. Keller SM, Adak S, Wagner H et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1217–1222
18. Kirsh MM, Sloan H. Mediastinal metastases in bronchiogenic carcinoma: influence of postoperative irradiation, cell type and location. *Ann Thorac Surg* 1982; 33: 459–463
19. Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al. A phase II trial of ZD 1839 ('Iressa') in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who had failed platinum- and docetaxel-based regimens (IDEAL 2). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 292a (abstract #1166)
20. Levin ML, Goldstein H, Gerhardt PR. Cancer and tobacco smoking: a preliminary report. *JAMA* 1950; 143: 336–338
21. Macbeth FR, Bolger JJ, Hopwood P et al. Randomized trial of palliative two-fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with inoperable non-small cell lung cancer and good performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Clin Oncol* 1996; 8: 167–175
22. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health* 1987; 77: 425–431
23. Mountain C. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710–1717
24. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111: 1718–1723
25. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M et al. Evaluation of TNM classification for lung carcinoma with ipsilateral intrapulmonary metastasis. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 326–330
26. Passlick B, Izbicki JR, Kubuschok B et al. Immunohistochemical assessment of individual tumour cells in lymph nodes of patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1827–1832
27. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257–263
28. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF. SEER cancer statistics review 1973–1994: tables and graphs. Bethesda, MA: National Cancer Institute; 1997: NIH Publication No. 97-2789
29. Risch HA, Howe GR, Jain M et al. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 281–293
30. Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 554–562
31. Schwartz AG. Genetic susceptibility to lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD (eds.). *Lung cancer: Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 389–397
32. Soria JC, Brisgand D, Le Chevalier T. Do all patients with advanced non-small cell lung cancer benefit from cisplatin based chemotherapy? *Ann Oncol* 2001; 12: 1667–1670
33. Tonato M. Final report of the Adjuvant Lung Project Italy (ALPI): an Italian/EORTC-LCG randomised trial of chemotherapy in completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 290a (abstract # 1157)
34. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 183–192
35. Zhong L, Goldberg MS, Parent M-E, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2000; 27: 3–18
36. Zöchbauer-Müller S, Gazdar AF, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 681–708

Anschrift für die Verfasser

Dr. F. Feldmeyer
 Klinik für Pneumologie, Allergologie und Schlafmedizin
 Klinik Ambrock
 Ambrocker Weg 60
 58091 Hagen