

Aus dem Institut für Pathologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. med. habil. S. Hauptmann)

Diagnostischer Nutzen und prognostische Relevanz immunhistochemischer Marker einer neuroendokrinen Differenzierung beim kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Christian Kammin geboren am 07. Oktober 1980 in Halle/Saale

Gutachter:

1. Prof. Dr. Steffen Hauptmann

2. Prof. Dr. Iver Petersen (Jena)

Datum der Verteidigung: 13.02.2009

urn:nbn:de:gbv:3-000015237

Referat und bibliographische Beschreibung

Zielstellung der vorliegenden Arbeit war es, Sensitivität und Spezifität der neuroendokrinen Marker CD56, Synaptophysin und Chromogranin beim kleinzelligen Bronchialkarzinom sowie deren Expression beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom zu untersuchen und herauszufinden, ob eine prognostische Relevanz besteht. Untersuchungsgut war ein Tumorkollektiv kleinzelliger Bronchialkarzinome, das im Zeitraum 1996 bis 1999 am Institut für Pathologie der MLU Halle diagnostiziert wurde sowie ein Vergleichstumorkollektiv nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome des gleichen Zeitraums. Die zugehörigen Patientendaten wurden im Rahmen der HALLUCA-Studie dokumentiert und konnten für die Auswertung der vorliegenden Arbeit genutzt werden. Nach der aktuellen histologischen Reklassifizierung entsprechend den WHO-Kriterien von 1999 konnten 91 kleinzellige und 40 nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome zur statistischen Analyse herangezogen werden.

Die Quantifizierung der immunhistochemischen Färbereaktion wurde in Anlehnung an den Immunreaktiven Score (IRS) durchgeführt. CD56 erwies sich hinsichtlich Sensitivität und Spezifität als effektivster Marker. Dies galt auch für besonders stark gequetschtes Biopsiematerial. Die höchste Sensitivität wurde durch die Kombination von CD56 und Chromogranin erreicht. Die ermittelten Spezifitäten waren durchweg sehr hoch.

Das klinische/pathologische Tumorstadium (k/pTNM I-IV) war erwartungsgemäß der prognoserelevante Faktor. Ebenfalls als prognostisch bedeutsam zeigte sich die operative Therapie im k/pTNM I-III.

Weder beim kleinzelligen noch beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom hatte einer der untersuchten Marker prognostische Relevanz. Auch die beiden Subtypen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms erwiesen sich in keiner Hinsicht als prognoserelevant.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse empfiehlt sich für die pathologische Routinediagnostik von kleinzelligen Bronchialkarzinomen CD56 als primärer neuroendokriner Marker vor Chromogranin und Synaptophysin.

Kammin, Christian: Diagnostischer Nutzen und prognostische Relevanz immunhistochemischer Marker einer neuroendokrinen Differenzierung beim kleinzelligen und nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 59 Seiten, 2008

Inhaltsverzeichnis		Seite	
1	Einleitung und Zielstellung	1	
2	Material und Methodik	4	
2.1	Tumorkollektive	4	
2.2	Histopathologische Reklassifizierung	7	
2.3	Immunhistochemische Methodik und Marker	8	
2.3.1	Immunhistochemische Methodik	8	
2.3.2	Charakterisierung der Zielantigene	9	
2.3.3	Auswertung der immunhistochemischen Reaktion	10	
2.4	Zuordnung diagnostischer Sicherheitsgruppen	10	
2.5	Statistische Analyse	11	
3	Ergebnisse	15	
3.1	Histopathologische Aufarbeitung kleinzelliges Bronchialkarzinom	15	
3.2	Immunhistochemie kleinzelliges Bronchialkarzinom	17	
3.2.1	Neuroendokrine Marker	17	
3.2.2	Zytokeratin 19	23	
3.3	Überlebensanalysen kleinzelliges Bronchialkarzinom	27	
3.3.1	Univariate Analyse	27	
3.3.2	Multivariate Analyse	33	
3.4	Langzeitüberleben und Diagnostische Sicherheitsgruppen	34	
3.5	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	35	
4	Diskussion	36	
5	Zusammenfassung	46	
6	Literaturverzeichnis	47	
7	Anlagen	53	
8	Thesen	59	

Abkürzungen

Abb. Abbildung

AK Antikörper

AUC Area Under the Curve

bzw. beziehungsweise
CGA Chromogranin A
CK19 Zytokeratin 19

CSCLC kombiniertes kleinzelliges Bronchialkarzinom

d. h. das heißt

DIAG Diagnose nach der Reklassifizierung

DIAGDAT Diagnosedatum

ED Extensive-disease

ENr./ENR Eingangsnummer

evtl. eventuell

Fa. Firma

GEBDAT Geburstdatum

HALLUCA <u>Hal</u>lesche Feldstudie zum <u>Lu</u>ngen-<u>Ca</u>rcinom

HE Hämatoxylin-Eosin

HR Hazard-Rate

IASLC International Association for the Study of Lung Cancer

IRS Immunreaktiver Score

JAHR Eingangsjahr

J-ÜLR Jahres-Überlebensrate

KI Konfidenzintervall

komb. kombiniertes

kTNM klinisches Tumorstadium

LCLC Großzelliges Bronchialkarzinom

LCNEC Großzelliges neuroendokrines Bronchialkarzinom

LD Limited-disease

LNR laufende Nummer

mind. mindestens

MLU Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

NCAM Neuronales-Zell-Adhäsions-Molekül, CD56

NE neuroendokrin

neg. negativ

NK natürliche Killerzellen

Nr. Nummer

NSCLC nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

pTNM pathologisches Tumorstadium

ROC Receiver Operating Characteristic

S. Seite

SCLC kleinzelliges Bronchialkarzinom

SPSS Statistical Package for the Social Sciences

STERDAT Sterbedatum

SY Synaptophysin

Tab. Tabelle

TTF-1 Thyroid Transcription Factor-1

u. a. unter anderemÜLR Überlebensrate

ÜLZ Überlebenszeit

undiff. undifferenziert

vgl. vergleiche

vs. versus

WHO World Health Organization

z. B. zum Beispiel

z. T. zum Teil

Symbole

Ø im Durchschnitt

1 Einleitung und Zielstellung

Das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC) ist nach Plattenepithel- und Adenokarzinom mit einem Anteil von 15-25 % aller bösartigen Lungentumoren trotz regional rückläufiger Inzidenz eines der häufigsten Bronchialkarzinome überhaupt. Allein in Deutschland erkrankten im Jahr 2002 rund 32.500 Menschen an Bronchialkarzinomen. Der Anteil des kleinzelligen Bronchialkarzinoms lag bei rund 6.500 Neuerkrankungen [6, 11, 29, 44, 61, 95]. Der enge Zusammenhang mit dem Zigarettenrauchen bei bestehenden geschlechterspezifischen Rauchverhalten lässt deutlich mehr Männer erkranken [12, 59, 63, 87]. Der Erkrankungsgipfel liegt im Alter zwischen 60 und 70 Jahren [17, 78, 88].

Unter den Lungentumoren mit lichtmikroskopisch erkennbarer neuroendokriner Morphologie, wozu nach aktueller WHO-Definition auch das typische Karzinoid (TC), das atypische Karzinoid (AC) und das großzellige neuroendokrine Bronchialkarzinom (LCNEC) gehören, zeigt das SCLC die höchste Malignität [87]. Das SCLC hat durch die schnelle lymphogene und hämatogene Metastasierung und vor allem durch die schnelle Resistenzentwicklung in aller Regel eine sehr schlechte Prognose. Über zwei Drittel dieser Karzinome werden im Stadium "Extensive-disease" – entsprechend dem klinischen Tumorstadium IV – diagnostiziert [25, 63]. Das klinische Erscheinungsbild des SCLC kann aufgrund seiner neuroendokrinen Aktivität von paraneoplastischen Syndromen wie dem Cushing-Syndrom oder dem Schwartz-Bartter-Syndrom geprägt sein [87].

Trotz Ausschöpfung zur Verfügung stehender therapeutischer Maßnahmen konnten bisher nur relativ geringe Verbesserungen der Überlebensraten erreicht werden [60, 78, 79]. Auch mit der bestmöglichen Therapie wird die Überlebenszeit häufig nur um wenige Monate verlängert. Die Klassifikation der kleinzelligen Bronchialkarzinome wurde in den letzten Jahrzehnten mehrmals überarbeitet. Vor allem die mangelnde Reproduzierbarkeit und die fehlende klinische Relevanz der unterschiedenen Subtypen machte immer wieder Aktualisierungen notwendig [2, 17, 90].

Die derzeit gültige Klassifikation der WHO/IASLC datiert aus dem Jahr 1999. Neben dem "kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC)" wird als weitere Variante das "kombinierte kleinzellige Bronchialkarzinom (CSCLC)" unterschieden (Tab. 1.1). Für die Diagnose des CSCLC wird hierbei eine zusätzliche nicht-kleinzellige Komponente – z. B. eine Adeno- oder Plattenepithelkomponente – gefordert. Diese sollte einen Mindestanteil von 10 % am Gesamttumor ausmachen [17, 61, 87].

Tab. 1.1: Entwicklung der Klassifikation des kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Subtypen

Kreyberg (1962)	WHO (1967)	WHO (1981)	IASLC (1988)	WHO/IASLC (1999)
Oat cell	Lymphocyte-like	Oat cell	SCLC	SCLC
Polygonal	Polygonal	Intermediate	SCLC	Sele
	Fusiform		Mixed small cell/large cell	CSCLC
	Other	Combined oat cell	Combined small cell	

Modifiziert nach [17, 61]

Inzwischen sind alternative Klassifikationsschemata entwickelt worden. Dabei wurden die neuroendokrinen Tumore der Lunge TC, AC, LCNEC und SCLC mit zunehmender Malignität in drei Gruppen eingeteilt. Das TC wurde als Grad I, das AC als Grad II und das LCNEC/SCLC als Grad III-neuroendokrines Karzinom klassifiziert. Die Zusammenfassung von LCNEC und SCLC in einer Gruppe stand u. a. im Zusammenhang mit Überschneidungen hinsichtlich der Tumorzellgrößen, dem ausbleibenden Nachweis signifikanter Überlebenszeitdifferenzen sowie sich überschneidenden Therapieoptionen [28, 32, 54].

Die morphologische Variabilität der Bronchialkarzinome erschwert manchmal die Differentialdiagnose. Problematisch kann z. B. die Abgrenzung von Lymphomen, basaloiden Plattenepithelkarzinomen und anderen klein-rund-blauzelligen Tumoren sein. Deswegen kann der Einsatz neuroendokriner Marker wie z. B. Synaptophysin, Chromogranin und CD56 für immunhistochemische Zusatzuntersuchungen notwendig werden [43, 44, 87].

Synaptophysin und Chromogranin stellen sehr spezifische Marker für die neuroendokrine Differenzierung dar, zeigten jedoch oftmals geringe Sensitivitäten [32, 74]. Die Bedeutung von CD56 für die Diagnose einer neuroendokrinen Differenzierung wird weiterhin kontrovers diskutiert. Der hohen Sensitivität beim SCLC, steht die relativ große Anzahl (10-30 %) CD56 positiver NSCLC gegenüber [3, 9, 14, 27, 35, 39, 45, 46, 48, 50, 51, 58, 71, 76, 83, 94]

Bekannte Prognosefaktoren für das kleinzellige Bronchialkarzinom sind das klinische Tumorstadium, der Allgemeinzustand und der Gewichtsverlust des Patienten [40]. Die Bestimmung histologischer bzw. immunhistochemischer Prognosefaktoren ist bisher nicht überzeugend gelungen [40, 48, 61, 79]. Für die onkologische Therapie ist immer noch die Unterscheidung zwischen SCLC und NSCLC ausschlaggebend [9, 37, 40, 46, 58, 92]. Während Patienten mit SCLC unabhängig vom Tumorstadium in erster Linie eine Chemotherapie erhalten, wird bei Patienten mit NSCLC eine vollständige Resektion des Tumors angestrebt [4, 40, 44]. Mittlerweile erfährt dieses starre Therapiekonzept einen

Wandel. Vor allem das klinische Tumorstadium spielt für die Therapiewahl eine immer entscheidendere Rolle. Patienten mit SCLC im kTNM I und II – im Einzelfall bis zum kTNM IIIb – werden in kurativer Absicht operiert und mit adjuvanten bzw. neoadjuvanten Chemotherapien behandelt. Darüber hinaus gewinnt die adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie bei der Behandlung des NSCLC an Bedeutung [5, 29, 40, 64]. Dem sehr guten Ansprechen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms auf Chemotherapie und Bestrahlung steht seine hohe Rezidivrate gegenüber [77].

Zielstellung dieser Arbeit war es, Sensitivität und Spezifität der neuroendokrinen Marker Synaptophysin, Chromogranin und CD56 beim kleinzelligen Bronchialkarzinom sowie deren Expression beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom zu untersuchen und herauszufinden, ob eine prognostische Relevanz besteht.

2 Material und Methodik

2.1 Tumorkollektive

Die Zusammenstellung der Tumorkollektive erfolgte auf der Grundlage der im Zeitraum April 1996 bis September 1999 in der HALLUCA-Studie dokumentierten Patienten mit inzidenten Bronchialkarzinomen. Bei der <u>Hal</u>leschen Feldstudie zum <u>Lungen-Carzinom</u> (HALLUCA-Studie) handelt es sich um eine epidemiologische Feldstudie aus dem Bereich der Versorgungsforschung.

Alle im entsprechenden Zeitraum im Institut für Pathologie der MLU Halle-Wittenberg erfassten und dort bereits als kleinzelliges Bronchialkarzinom diagnostizierten Fälle wurden ausgewählt. Zusätzlich wurden alle Tumoren mit der Diagnose "undifferenziertes Karzinom" sowie ein als "diskrete Karzinominfiltration" klassifizierter Fall erfasst. Hier war nicht auszuschließen, dass es sich evtl. doch um kleinzellige Bronchialkarzinome handelte. Mithilfe dieser Kriterien wurden insgesamt 98 Fälle ausgewählt. Sie wurden einer retrospektiven histopathologischen und immunhistochemischen Analyse, entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation, unterzogen [63]. Der Patient mit der Diagnose "diskrete Karzinominfiltration" wurde als unklarer Fall geführt (Abb. 2.1, S. 5).

Die zur Reklassifizierung verwendeten Tumorpräparate stammten aus dem entsprechenden Zeitraum. Nicht bei allen Patienten stand das originale Tumormaterial – d. h. das Material, an dem die Ausgangsdiagnose gestellt wurde – zur Verfügung. In Einzelfällen musste auf Tumormaterial, welches zu einem anderen Zeitpunkt entnommen wurde, zurückgegriffen werden. Dadurch war es erforderlich, das Diagnosedatum und folglich auch die ÜLZ abweichend von den Daten der HALLUCA-Studie zu korrigieren.

Es wurde sowohl ein Kollektiv für kleinzellige, als auch für nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome zusammengestellt.

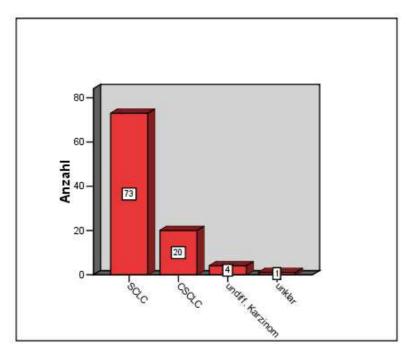


Abb. 2.1: Übersicht Ausgangskollektiv

Mit Abschluss der Reklassifizierung stand ein 91 kleinzellige Bronchialkarzinome umfassendes Kollektiv zur Verfügung. Dieses wurde getrennt nach Subtypen SCLC und CSCLC dargestellt (Tab. 2.1, S. 6). Das mediane Alter aller Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinom lag bei 65.7 Jahren. Es wurden Ein-, Zwei- und Fünf-Jahres-ÜLR von 24, 6 bzw. 3 % erreicht. Abb. 2.3 und 2.4 (S. 13) zeigen typische histologische Bilder der jeweiligen Subtypen. Hinsichtlich des Tumormaterials handelte es sich um 82 Biopsien und neun Resektate.

Anschließend wurde ein Kollektiv nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome erstellt. Dazu wurden über eine Zufallsstichprobe aus 137 Patienten mit nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom 40 Fälle (alles Lungenresektate) ausgewählt. Diese waren im Rahmen einer anderen Promotionsarbeit im Institut für Pathologie der MLU Halle-Wittenberg, nach aktueller WHO-Klassifikation bereits reklassifiziert und ebenfalls in der HALLUCA-Studie eingeschlossen (Tab. 2.2). Abb. 2.5 und 2.6 (S. 14) zeigen typische histologische Bilder eines Adeno- und eines Plattenepithelkarzinoms.

Folgende patientenbezogene Daten aus der HALLUCA-Studie wurden zu eigenen Analysezwecken herangezogen: Überlebenszeit, Überlebensstatus, klinisches/pathologisches Tumorstadium, operative Therapie, First- und Second-line Chemotherapie, Strahlentherapie. Die Überlebensdaten – ohne Bereinigung hinsichtlich der Todesursache – wurden mithilfe des Tumorzentrums der MLU Halle-Wittenberg – entsprechend dem festgelegten Zensuszeitpunkt 31.08.2005 – aktualisiert und ergänzt. Patienten mit kleinzelligen

Bronchialkarzinom und einer ÜLZ von \geq 24 Monaten wurden als Langzeitüberlebende eingestuft.

Tab. 2.1: Kollektivcharakterisierung; 91 Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinom nach der Reklassifizierung

		SCLC			CSCLC	
	N			N		
Alter (in Jahren)	68	Spannweite 8 Median	89-28 65	22	Spannweite Median	83-49 68
Geschlecht	68	Männlich Weiblich	54 14	23	Männlich Weiblich	16 7
Klinisches TNM	51	I = 5; II = 0; II IV = 29	I = 18;	17	I = 3; II = 0; I IV = 8	II = 6;
Operative Therapie	68	Ja Nein	2 66	23	Ja Nein	7 16
FL-Chemotherapie	68	Ja Nein	56 12	23	Ja Nein	18 5
SL-Chemotherapie	68	Ja Nein	22 46	23	Ja Nein	7 16
Strahlentherapie	67	Ja Nein	47 20	23	Ja Nein	18 5
Überlebensstatus	68	Tod Am Leben	68 0	22	Tod Am Leben	21 1
Mittlere ÜLZ	68	9.8 Mona	te	22	14.2 Mona	ate
Mediane ÜLZ	68	8.2 Mona	te	22	5.3 Mona	te
1-J-ÜLR	68	24 %		22	27 %	
2-J-ÜLR	68	3 %		22	14 %	
5-J-ÜLR	68	1 %		22	9 %	

N: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Informationen; FL: First-line; SL: Second-line

Tab. 2.2: Zusammensetzung des Vergleichskollektivs (NSCLC) nach der Reklassifizierung

Tumortyp	Häufigkeiten	(%)
Adenokarzinom	16	(40)
Plattenepithelkarzinom	17	(42.5)
LCLC	2	(5)
LCNEC	1	(2.5)
Adenosquamöses Karzinom	3	(7.5)
Sarkomatoides Karzinom	1	(2.5)
Gesamt	40	(100)

2.2 Histopathologische Reklassifizierung

Die zur Reklassifizierung herangezogenen und von der WHO (1999) empfohlenen Diagnosekriterien für das kleinzellige Bronchialkarzinom sind nachfolgend dargestellt [87]:

- (1) Neuroendokrine Wachstumsmuster wie Palisaden, Trabekel, Rosetten und Nester
- (2) Kleine Zellen (Ø < drei Lymphozyten, wenig Zytoplasma, rund, oval, spindelförmig)
- (3) Mehr als 10 Mitosen/10 HPF, meist über 60/10 HPF
- (4) Feingranuliertes und gleichmäßig verteiltes Chromatin
- (5) Kernpleomorphismus, mosaikförmige Kernanordnung
- (6) Fehlende oder nicht sichtbare Nukleolen
- (7) Häufig Nekrosen und Quetschartefakte
- (8) CSCLC: Zusätzlich eine nicht-kleinzellige Komponente (Anteil mind. 10 % am Tumor)

Ein Großteil der ausgewählten kleinzelligen Bronchialkarzinome war noch nach der damals gültigen WHO Klassifikation von 1981 diagnostiziert. Es lagen also die Bezeichnungen für die drei Subtypen "Oat cell", "Intermediate", "Combined oat cell" vor. Zur besseren Vergleichbarkeit von Ausgangs- und Reklassifizierungsdiagnose wurden diese in das WHO-Schema von 1999 konvertiert. Somit entsprachen die Bezeichnungen "Oat cell" und "Intermediate" dem heutigen SCLC und die Bezeichnung "Combined oat cell" dem heutigen CSCLC.

Die histologischen Schnittpräparate wurden unter Kenntnis der Ausgangsdiagnose vom Autor sowie einem Facharzt für Pathologie gemeinsam gesichtet. Konnte keine Einstimmigkeit hinsichtlich der Reklassifizierungsdiagnose erreicht werden, wurde der Fall den Facharztkollegen des Instituts zur Diskussion und Konsensfindung vorgelegt.

2.3 Immunhistochemische Methodik und Marker

2.3.1 Immunhistochemische Methodik

Das vorhandene paraffineingebettete Tumorgewebe, das im Rahmen der Primärdiagnostik teilweise bereits immunhistochemisch untersucht wurde, wurde im Kontext der aktuellen Untersuchungen sowohl mit Markern für die neuroendokrine Differenzierung, als auch mit zytokeratin-typisierenden Markern weiterführend untersucht. Als obligater Markerpool für die vorliegende Arbeit wurden neben der HE-Färbung Antikörper gegen Synaptophysin und Chromogranin sowie CD56 (NCAM) eingesetzt. Als epithelialer Marker wurde ein Antikörper gegen Zytokeratin 19 verwendet. Zur Unterstützung der Diagnosefindung wurden in Einzelfällen weitere immunhistochemische Marker wie CD45, TTF-1, CK20 und p63 eingesetzt.

Für das Kollektiv der nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome wurden Antikörper gegen Zytokeratin 19 nicht explizit eingesetzt.

Soweit vom Tumormaterial noch repräsentative Schnittpräparate angefertigt werden konnten, wurden dem obligaten Markerpool entsprechend, immunhistochemische Untersuchungen ergänzt bzw. alle als negativ bzw. nicht auswertbar beurteilten Reaktionen erneut durchgeführt.

Zur Durchführung der immunhistochemischen Färbung wurde die Immunperoxidase Avidin-Biotin verwendet [8].

Folgende Antikörper kamen zum Einsatz:

Anti-Human Synaptophysin (monoklonaler Maus-AK, Klon SY38, Kode-Nr. M 0776, Verdünnung 1:50, Fa. DAKO), Anti-Human Chromogranin A (monoklonaler Maus-AK, Klon DAK-A3, Kode-Nr. M 0869, Verdünnung 1:50, Fa. DAKO), Anti-Human CD56 [(NCAM) monoklonaler Maus-AK, Klon 1B6, Kode-Nr. NCL-L-CD56-1B6, Verdünnung 1:100, Fa. Sanbio] und Anti-Human Zytokeratin 19 (monoklonaler Maus-AK, Klon BA17, Kode-Nr. M 0772, Verdünnung 1:50, Fa. DAKO).

2.3.2 Charakterisierung der Zielantigene

Synaptophysin ist als integrales Membranglykoprotein mit einer Molekülmasse von 38 kD Bestandteil präsynaptischer Vesikel. Der Antikörper SY38 markiert diese Vesikel in normalen und neoplastischen Geweben. Nachweise erfolgten u. a. in Nervenzellen sowie Neuroblastomen und Phäochromozytomen. Der Nachweis von Synaptophysin gelang auch in epithelialen neuroendokrinen Neoplasien wie in medullären Schilddrüsenkarzinomen, Hypophysenadenomen, kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen [30, 53].

Chromogranin A ist ein aus 439 Aminosäuren aufgebautes Glykoprotein. Mit einer Molekülmasse von über 68 kD ist es Bestandteil der Matrix neurosekretorischer Granula sowohl in normalen, als auch in neoplastischen Geweben. Chromogranin A wurde zuerst aus chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks isoliert. Der Antikörper gegen Chromogranin A zeigte in qualitativer und quantitativer Variabilität u. a. in Neuroblastomen, neuroendokrinen Tumoren des Bronchial- und des Gastrointestinaltraktes sowie in einigen Hypophysentumoren positive Reaktionen [32, 51, 53, 65, 74, 76].

Das Neuronale-Zell-Adhäsions-Molekül (NCAM, CD56) gehört zur Gruppe der integralen Membranglykoproteine und ist Mitglied der Immunglobulin Superfamilie. Die bekannten NCAM Isoformen werden in die drei Hauptgruppen mit Molekülmassen von 120, 140 und 180 kD eingeteilt. Als Zelloberflächenmolekül ist es an der Vermittlung von homo- und heterotypischen Zell-Zell und Zell-Matrix Kontakten verschiedenster Gewebe und deren Differenzierung beteiligt. NCAM Expression konnte u. a. in natürlichen Killerzellen, NK-ähnlichen T-Zellen, neuroektodermalen und neuroendokrinen Zellen nachgewiesen werden. CD56-Positivität konnte u. a. in Merkel-Zell Karzinomen, Neuroblastomen, Karzinoiden und kleinzelligen Bronchialkarzinomen gezeigt werden [1, 3, 18, 46, 53].

Zytokeratin 19 gehört als niedrigmolekulares und saures Zytokeratin zum Typ I der Intermediärfilament-Proteine (CK9-CK20). Es ist am Aufbau des Zytoskeletts von benignen als auch malignen Epithelzellen beteiligt. Eine Zytokeratin 19 Expression wurde u. a. in Adenokarzinomen von Lunge, Kolon und Pankreas sowie in verschieden lokalisierten Plattenepithelkarzinomen und kleinzelligen Karzinomen nachgewiesen [16, 32, 53].

2.3.3 Auswertung der immunhistochemischen Reaktion

Eine neuroendokrine Differenzierung galt als vorhanden, sofern mind. ein neuroendokriner Marker in mehr als 10 % des Tumorgewebes nachweisbar war.

Die Quantifizierung wurde in Anlehnung an den immunreaktiven Score (IRS) durchgeführt und vom Autor sowie einem Facharzt für Pathologie gemeinsam vorgenommen. Dieses ursprünglich zur Bewertung der Expression von Hormonrezeptoren beim Mammakarzinom entwickelte Punktesystem wurde dabei modifiziert auf die zytoplasmatische/membranständige Immunreaktion angewandt. Die Berechnung erfolgte aus dem Produkt von Färbeintensität und prozentualer Verteilung der Färbereaktion [69]. Hierbei wurde der Intensität ein vierfach abgestufter Punktwert (0 = negativ, 1 = schwach, 2 = mäßig und 3 = stark) und der Verteilung ein fünffach abgestufter Punktwert (0 = keine positiven Zellen, 1 = < 10% positive Zellen, 2 = 10-50% positive Zellen, 3 = 51-80% positive Zellen und 4 = > 80% positive Zellen) zugeordnet.

Der Gesamtpunktwert lag somit auf einer Skala von null bis zwölf Punkten, wobei ein IRS ab zwei Punkten als positive Reaktion gewertet wurde.

Die Expression von Zytokeratin 19 wurde getrennt nach positiver und negativer Immunreaktion erfasst. Bei den als positiv bewerteten Immunreaktionen wurde das Expressionsmuster in "plaqueartig", "zirkulär" und "plaqueartig und zirkulär" differenziert (Abb. 3.13a-c, S. 25). Als "plaqueartige Expression" wurde eine kappen- bzw. punktförmige zytoplasmatische Färbereaktion bezeichnet, meist begrenzt auf wenige Stellen der Zelle. Als "zirkuläre Expression" wurde eine perinukleäre/panzytoplasmatische Färbereaktion bezeichnet.

2.4 Zuordnung diagnostischer Sicherheitsgruppen

Ein Tumor der Gruppe "sicher SCLC/CSCLC" war mit einer subjektiven Diagnosesicherheit von 90-100 % ein kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC/CSCLC). Im ersten Schritt wurden bei der Zuordnung die WHO-Diagnosekriterien überprüft. Waren diese erfüllt, konnten im zweiten Schritt die immunhistochemischen Ergebnisse überprüft werden (Abb. 2.2, S. 12). Für die Einordnung in die Gruppe "sicher SCLC/CSCLC" war dabei eine Zytokeratin 19 Expression und mind. ein positiver neuroendokriner Marker erforderlich. Für die Einordnung eines Tumors in die Gruppe "wahrscheinlich SCLC/CSCLC" mit einer subjektiven Diagnosesicherheit von 80-89 % mussten die WHO-Kriterien erfüllt und zusätzlich CK19 oder mind. ein neuroendokriner Marker positiv sein. Bei einer subjektiven Diagnosesicherheit von 70-79 % waren ebenfalls die WHO-Kriterien erfüllt, aber CK19 und die neuroendokrinen

Marker negativ. Waren die WHO-Kriterien nur eingeschränkt erfüllt, so lag die subjektive Diagnosesicherheit im Bereich von 50-69 %, unabhängig von den Resultaten der immunhistochemischen Marker. Die Zuordnung in die Gruppe "unklar" erfolgte, wenn das Tumormaterial nicht ausreichend beurteilt werden konnte. Die subjektive Diagnosesicherheit lag dann unter 50 %. Waren die WHO-Kriterien nicht erfüllt, so erfolgte die Zuordnung in die Gruppe "kein SCLC/CSCLC."

Die "subjektive Diagnosesicherheit" gibt Auskunft darüber, wie sicher sich der Untersucher mit seiner Diagnose in Bezug auf einen bestimmten Tumor ist.

2.5 Statistische Analyse

Die Statistische Auswertung erfolgte mit dem Programmpaket SPSS 12.0.

Zusammenhänge zwischen den einzelnen Variablen wurden durch Verwendung von Vierfeldertafeln mithilfe des Chi²-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher überprüft. Zur besseren Vergleichbarkeit von Sensitivität und Spezifität der einzelnen Marker wurde der AUC-Wert berechnet. Ein AUC-Wert unterhalb von 0.5 (Kurve unterhalb der Bezugslinie) zeigt an, dass der Marker für die Unterscheidung von Merkmalsträgern von Nicht-Merkmalsträgern unbrauchbar ist. Je näher sich der AUC-Wert des Markers dem Maximalwert (1) annähert, desto besser ist dessen Fähigkeit zur Diskriminierung.

Die Überlebenszeitanalysen und Berechnungen der Werte für die Hazard-Rate erfolgten mithilfe der Kaplan-Meier Methode bzw. der Cox-Regression. Für die multivariate Cox-Regression wurde eine rückwärtsgerichtete, schrittweise Auswahl auf der Grundlage bedingter Parameterschätzer verwendet. Bei Gruppenvergleichen innerhalb der Überlebenszeitanalyse fand der Log-Rang Test Anwendung. Unter der Bedingung eines 95%igen Konfidenzintervalls wurden p-Werte < 0.05 als signifikant gewertet.

Die Überprüfung der Diagnoseübereinstimmung erfolgte mittels Cohen-Kappa Koeffizient. Ein Wert von "1" bedeutete perfekte Übereinstimmung. Ein Wert von "0" bedeutete, dass die Übereinstimmung nicht über das zufallsbedingte Maß hinausging.

Als Lagemaße wurden der arithmetische Mittelwert und der Median benutzt.

Gruppenzuordnung	subjektive Sicherheit	1. Histologie	2. Immunhistochemie	
sicher SCLC/CSCLC	90-100 %	WHO-Kriterien erfüllt	CK19 <i>und</i> mind. ein neuroendokriner Marker positiv	
wahrscheinlich SCLC/CSCLC	80-89 %	WHO-Kriterien erfüllt	CK19 <i>und</i> mind. ein neuroendokriner Marker positiv CK19 <i>oder</i> mind. ein neuroendokriner Marker positiv CK19 und neuroendokrine Marker negativ	
	70-79 %	WHO KINGHOH GHUIK	CK19 und neuroendokrine Marker negativ	
	50-69 %	WHO-Kriterien nur eingeschränkt erfüllt	alle Markerkonstellationen möglich	
unklar	< 50 %	Material nicht ausreichend beurteilbar		
kein SCLC/CSCLC, andere Diagnose		WHO-Kriterien nicht erfüllt		

Abb. 2.2: Zuordnungsschema der diagnostischen Sicherheitsgruppen

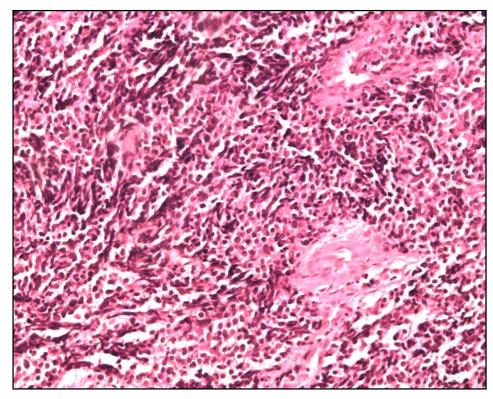


Abb. 2.3: Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC), ENr. 2347-97, HE x100

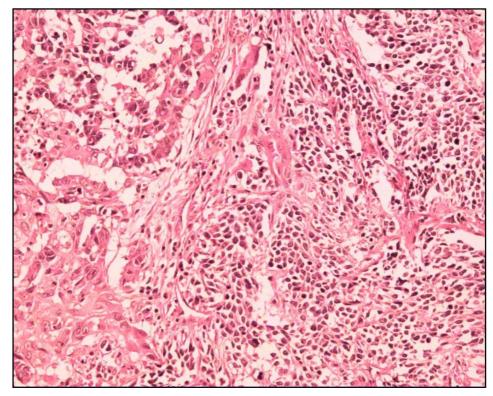


Abb. 2.4: Kombiniertes kleinzelliges Bronchialkarzinom (CSCLC) mit großzelliger Komponente, ENr. 4074-97, HE x100

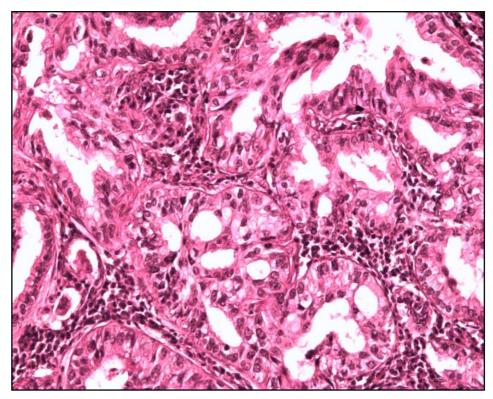


Abb. 2.5: Adenokarzinom, ENr. 9163-96, HE x100

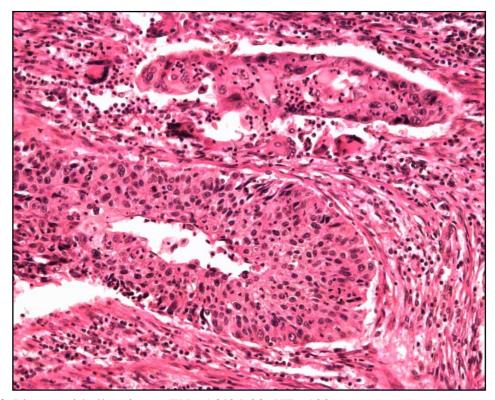


Abb. 2.6: Plattenepithelkarzinom, ENr. 16424-98, HE x100

3 Ergebnisse

3.1 Histopathologische Aufarbeitung kleinzelliges Bronchialkarzinom

Durch die Reklassifizierung der 98 primär ausgewählten Bronchialkarzinome (Abb. 2.1, S. 5), kam es in Bezug auf die kleinzelligen Tumoren in sechs Fällen zu einer Änderung der Ausgangsdiagnose: Ein CSCLC wurde als LCNEC reklassifiziert. Ein weiteres CSCLC wurde als kombiniertes LCNEC reklassifiziert. Zwei undifferenzierte Karzinome wurden nach der Aufarbeitung als SCLC bzw. CSCLC eingestuft. Ein SCLC und ein CSCLC mussten der unklaren Gruppe zugeordnet werden. Mit Abschluss der Reklassifizierung bestand das Kollektiv der kleinzelligen Bronchialkarzinome aus insgesamt 91 Patienten (68 SCLC, 23 CSCLC, Abb. 3.1).

Ferner wurde ein undifferenziertes Karzinom und die bereits im Ausgangskollektiv als unklarer Fall gewertete "diskrete Karzinominfiltration" der unklaren Gruppe zugeordnet sowie ein undifferenziertes Karzinom als LCNEC reklassifiziert.

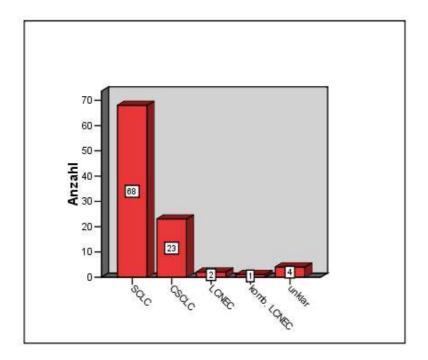


Abb. 3.1: Übersicht Reklassifizierung

Die Diagnoseübereinstimmung zwischen Ausgangs- und Reklassifizierungsdiagnose wurde für die Gruppen "SCLC", "CSCLC", "andere" (entsprechend LCNEC, kombiniertes LCNEC und undifferenziertes Karzinom) und für die Gruppe "unklar" überprüft (Tab. 1.1). Der berechnete Cohen-Kappa Koeffizient über alle vier Gruppen betrug 0.62. Einstimmigkeit zwischen Ausgangs- und Reklassifizierungsdiagnose wurde beim SCLC in 65 von 73 Fällen (89 %) erreicht. Bei den CSCLC konnte eine Einstimmigkeit zwischen den Diagnosen in 15 von 20

Fällen (75 %) beobachtet werden. Dementsprechend ergab sich über beide Subtypen eine Einstimmigkeit in 80 von 93 Fällen (86 %).

Tab. 3.1: Kreuztabelle; Diagnoseübereinstimmung Ausgangs- und Reklassifizierungsdiagnose

		Reklassifizierung				
Ausgangsdiagnose	Häufigkeiten (%)	SCLC	CSCLC	andere	unklar	
SCLC	73 (74)	65 (96)	7 (30)	0 (0)	1 (25)	
CSCLC	20 (21)	2 (3)	15 (65)	2 (67)	1 (25)	
andere	4 (4)	1 (1)	1 (5)	1 (33)	1 (25)	
unklar	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	
Gesamt	98 (100)	68 (100)	23 (100)	3 (100)	4 (100)	

Die Bewertung der neuroendokrinen Wachstumsmuster konnte in 20 Tumoren, darunter alle resezierten Tumoren, vorgenommen werden. Davon wiesen 16 Tumoren teilweise mehrere verschiedene neuroendokrine Wachstumsmuster auf. Das mit 52 % am häufigsten vorkommende Wachstumsmuster war die organoid oder in Nestern wachsende Form. Weiterhin fanden sich in 22 % palisaden-, in 17 % rosetten- und in 9 % der Fälle trabekelförmige Wachstumsmuster. In jedem Tumor mit neuroendokrinen Wachstumsformen war auch mind. ein neuroendokriner Marker positiv.

Das Vorkommen von Quetschartefakten und Nekrosen wurde in allen 91 kleinzelligen Tumoren beurteilt. Bei den Quetschartefakten ergab sich folgendes Verteilungsmuster:

Keine in 12 %, wenig bis mittel in 50 % und starke Artefakte in 38 % der Tumoren. In 19 % der Tumoren waren Nekrosen nicht erkennbar, 55 % der Nekroseareale umfassten weniger als die Hälfte und 26 % mehr als die Hälfte des beurteilbaren Tumorgewebes.

3.2 Immunhistochemie kleinzelliges Bronchialkarzinom

3.2.1 Neuroendokrine Marker

Von den 89 (97 %) immunhistochemisch mit dem Antikörper gegen Synaptophysin untersuchten kleinzelligen Karzinomen, hatten 55 (62 %) einen IRS von null oder einem Punkt und waren damit Synaptophysin-negativ. 23 (26 %) Fälle besaßen einen Punktwert zwischen zwei und sechs und elf (12 %) Fälle einen IRS von sieben bis zwölf Punkten und konnten somit als Synaptophysin-positiv bewertet werden (Abb. 3.2 und Abb. 3.3, S. 19). Der mediane IRS, bezogen auf die als positiv bewerteten Fälle, erreichte vier Punkte. Die Sensitivität ergab für Synaptophysin in Bezug auf das kleinzellige Bronchialkarzinom einen Wert von 37 %. Zwei von 40 NSCLC wurden als Synaptophysin-positiv bewertet. Die Spezifität betrug 95 %. Der AUC-Wert lag bei 0.66 (KI 95 %: 0.56-0.75).

Die immunhistochemische Reaktion mit dem Antikörper gegen Chromogranin konnte in 88 (97 %) Fällen durchgeführt werden. Davon wiesen 48 (54 %) einen IR-Punktwert von null oder eins auf, wurden also als negativ bewertet. In 21 (24 %) Fällen wurde ein Wert von zwei bis sechs Punkten erreicht und in 19 kleinzelligen Tumoren (22 %) sieben bis zwölf Punkte (Abb. 3.4 und Abb. 3.5, S. 20). Der mediane IRS der als positiv bewerteten Fälle ergab sechs Punkte. Chromogranin erreichte eine Sensitivität von 45 %. Ein Fall von 40 NSCLC war Chromogranin-positiv. Daraus ergab sich die Spezifität von 98 %. Der AUC-Wert lag bei 0.71 (KI 95 %: 0.62-0.80).

Die immunhistochemische Untersuchung mit dem Antikörper gegen CD56 wurde bei 85 (93 %) der kleinzelligen Karzinome durchgeführt. Ein IRS von null bis eins wurde in 29 (34 %) Fällen gefunden. Punktwerte von zwei bis sechs wurden in 23 (27 %) Fällen festgestellt und der Gruppe von sieben bis zwölf Punkten konnten 33 (39 %) der Tumore zugeordnet werden (Abb. 3.6 und Abb. 3.7, S. 21). CD56 erreichte einen medianen Punktwert von neun, bezogen auf die als positiv bewerteten Fälle und eine Sensitivität von 66 %. Zwei Fälle von 40 NSCLC waren CD56-positiv, was einer Spezifität von 95 % entsprach. Der AUC-Wert lag bei 0.80 (KI 95 %: 0.73-0.88).

In 55 SCLC und 18 CSCLC war mind. ein neuroendokriner Marker positiv. Die Ergebnisse der immunhistochemischen Färbung sind für die drei neuroendokrinen Marker in Tab. 3.2 zusammengefasst. Ein Zusammenhang zwischen der neuroendokrinen Differenzierung und

dem klinischen Tumorstadium konnte mit $p=0.73~(\chi^2=0.94)$ nicht gefunden werden (Tab. 3.3).

Tab. 3.2: Anteile der drei neuroendokrinen Marker in den 73 neuroendokrin-positiven kleinzelligen Bronchialkarzinomen getrennt nach Subtypen

		NE-Marker			Mittlere Anzahl positive
Subtypen	Häufigkeiten (%)	CD56 (%)	CGA (%)	SY (%)	Marker
SCLC	55 (100)	42 (76)	30 (55)	24 (44)	1,75
CSCLC	18 (100)	14 (78)	10 (56)	10 (56)	1,95
Gesamt	73 (100)	56 (77)	40 (55)	34 (47)	

Tab. 3.3: Kreuztabelle; neuroendokrine Differenzierung und klinisches Tumorstadium

		klinisches Tumorstadium		
NE-Differenzierung	Häufigkeiten (%)	I (%)	III (%)	IV (%)
positiv	50 (100)	4 (8)	17 (34)	29 (58)
negativ	13 (100)	2 (15)	4 (31)	7 (54)
Gesamt	63 (100)	6 (10)	21 (33)	36 (57)

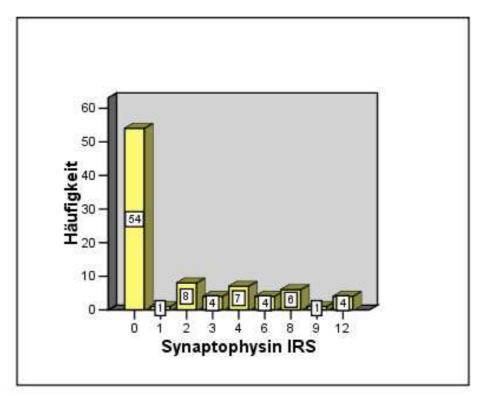


Abb. 3.2: Häufigkeitsverteilung (n) des IRS für Synaptophysin

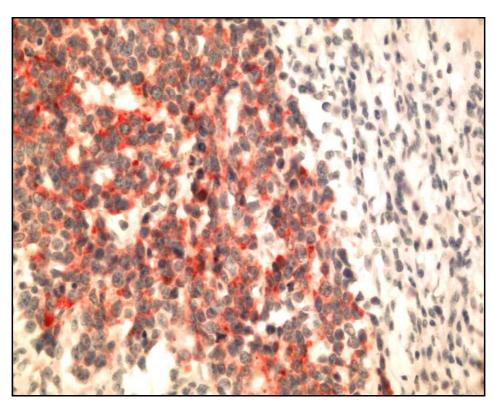


Abb. 3.3: Beispiel für die immunhistochemische Reaktion von Synaptophysin, ENr. 4074-97, IRS = , x200

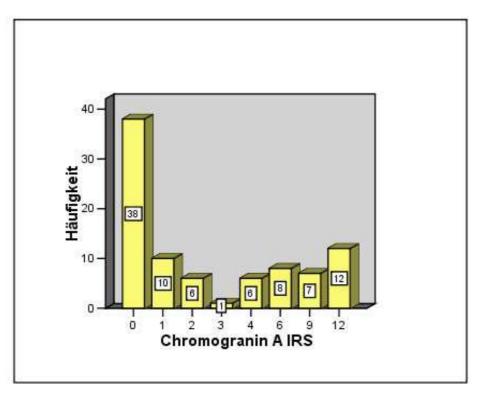


Abb. 3.4: Häufigkeitsverteilung (n) des IRS für Chromogranin

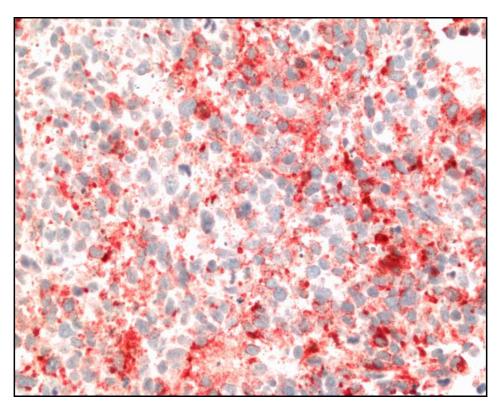


Abb. 3.5: Beispiel für die immunhistochemische Reaktion von Chromogranin, ENr. 10886-98, IRS = , x200

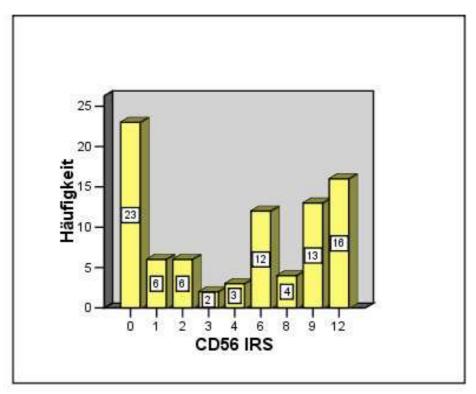


Abb. 3.6: Häufigkeitsverteilung (n) des IRS für CD56

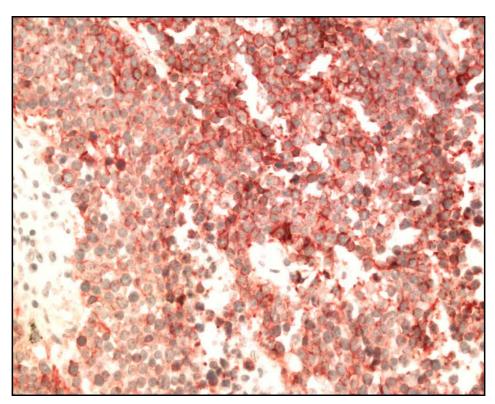


Abb. 3.7: Beispiel für die immunhistochemische Reaktion von CD56, ENr. 4074-97, IRS = , x200

CD56 erreichte mit 66 % im Vergleich zu Synaptophysin und Chromogranin die höchste Sensitivität. Unter Berücksichtigung der entsprechenden Spezifität konnte CD56 in der ROC-Kurve mit 0.80 der höchste AUC-Wert zugeordnet werden. Somit erwies sich CD56 hinsichtlich Sensitivität und Spezifität als effektivster Marker. Es folgten Chromogranin (mit der höchsten Spezifität von 98 %) und Synaptophysin (Abb. 3.8).

Die gemeinsame Sensitivität von Synaptophysin und Chromogranin lag mit 62 % geringfügig unter der von CD56. Chromogranin und CD56 erreichten zusammen eine Sensitivität von 80 %. Das Panel aus allen drei neuroendokrinen Markern zeigte ebenfalls eine 80%ige Sensitivität.

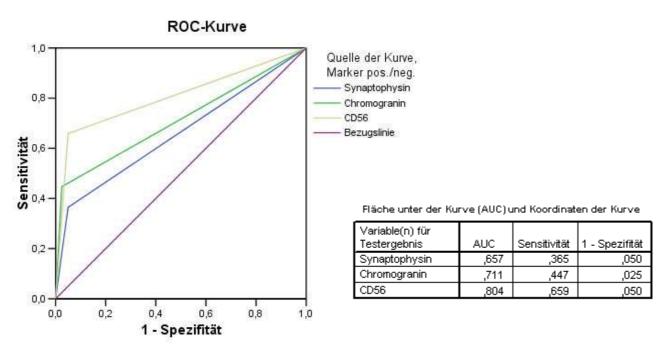


Abb. 3.8: ROC-Kurve mit Darstellung der einzelnen neuroendokrinen Marker sowie den jeweils entsprechenden AUC-Werten und Koordinaten der Kurve

Bei der deskriptiven Betrachtung der Faktoren Intensität und Verteilung des IRS fiel auf, dass bei Synaptophysin der Anteil starker Intensität mit 6 % (fünf Fälle) deutlich geringer ausfiel als bei Chromogranin mit 27 % (24 Fälle) und CD56 mit 36 % (33 Fälle). Hinsichtlich des Anteils positiver Zellen (Verteilung) war zu erkennen, dass CD56 mit 51 % (43 Fälle) einen auffallend hohen Anteil an der Gesamtfraktion 51-100 % beanspruchte. Im Vergleich dazu lag bei Synaptophysin dieser Anteil mit 25 % (22 Fälle) und bei Chromogranin mit 26 % (23 Fälle) deutlich darunter.

Die Anwendung des exakten Tests nach Fisher zeigte einen signifikanten Zusammenhang (p = 0.04, χ^2 = 15.5) zwischen der Intensität von Synaptophysin und CD56 (Abb. 3.9, S. 24). Auch für den Faktor Verteilung offenbarte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen

Synaptophysin und CD56 (p = 0.03, χ^2 = 23.0, Abb. 3.10, S. 24). Zwischen Chromogranin und CD56 sowie Chromogranin und Synaptophysin konnte diesbezüglich keine Beziehung gefunden werden.

Bei der weiteren Überprüfung von Koexpressionen zwischen den neuroendokrinen Markern ergab sich mithilfe des Chi²-Tests eine Signifikanz (p = 0.01, χ^2 = 7.0) zwischen CD56 und Synaptophysin (Abb. 3.11, S. 25). Ein Zusammenhang, der nur bei der Gruppierung dieser Marker in positive und negative Fälle bestimmt werden konnte, nicht jedoch bei der Gruppierung nach Punkten (exakter Test nach Fisher mit p = 0.10, χ^2 = 7.5, Abb. 3.12, S. 25). Andere Zusammenhänge ließen sich hier nicht ermitteln.

3.2.2 Zytokeratin 19

Der epitheliale Marker CK19 wurde bei allen 91 kleinzelligen Bronchialkarzinomen eingesetzt. 84 (92 %) Tumoren reagierten mit Antikörper gegen CK19 positiv und in sieben (8 %) Fällen war die entsprechende Immunreaktion negativ. Die Anteile der Expressionsmuster verteilten sich wie folgt: "plaqueartig" 52/91 (57 %), "zirkulär" 5/91 (5 %) und "plaqueartig und zirkulär" 27/91 (30 %). Beispiele für das jeweilige Expressionsmuster finden sich in den Abb. 3.13a bis 3.13c, S. 26.

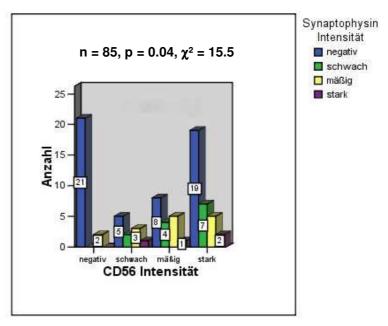


Abb. 3.9: Überprüfung auf einen Zusammenhang zwischen den Intensitäten von Synaptophysin und CD56

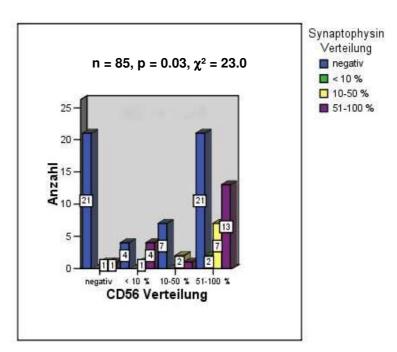


Abb. 3.10: Überprüfung auf einen Zusammenhang zwischen den Verteilungen von Synaptophysin und CD56

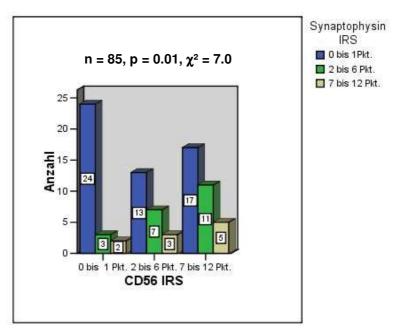


Abb. 3.11: Überprüfung auf einen Zusammenhang zwischen Synaptophysin und CD56 gruppiert in positive/negative Fälle

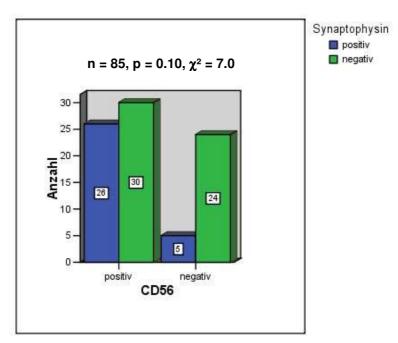


Abb. 3.12: Überprüfung auf einen Zusammenhang zwischen Synaptophysin und CD56 gruppiert nach Punkten

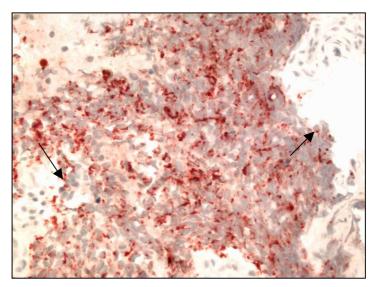


Abb. 3.13a: CK19, Expressionsmuster "plaqueartig", ENr. 745-97 (SCLC), x200

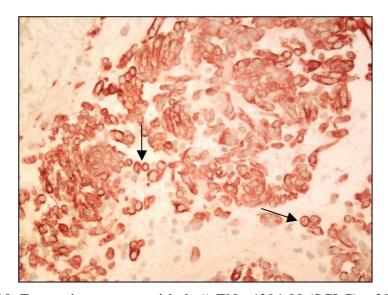


Abb. 3.13b: CK19, Expressionsmuster "zirkulär", ENr. 4304-99 (SCLC), x200

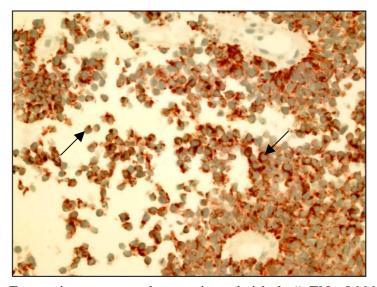


Abb. 3.13c: CK19, Expressionsmuster "plaqueartig und zirkulär", ENr. 8666-98 (SCLC), x200

3.3 Überlebensanalysen kleinzelliges Bronchialkarzinom

3.3.1 Univariate Analyse

Signifikante Überlebenszeitunterschiede zwischen Patienten mit den Subtypen SCLC und CSCLC wurden mit p = 0.40 nicht gefunden (Abb. 3.14). Auch die ausschließliche Betrachtung der Patienten mit dem klinischen Tumorstadium IV, also der hinsichtlich des Tumorstadiums größten homogenen Gruppe (37 Fälle), konnte die Prognoserelevanz eines Subtypen nicht bestätigen (p = 0.16). Darunter befanden sich 29 SCLC mit einer medianen ÜLZ von 8.0 Monaten (KI 95 %: 7.2-8.9) und acht CSCLC mit einer medianen ÜLZ von 2.8 Monaten (KI 95 %: 0.0-5.8).

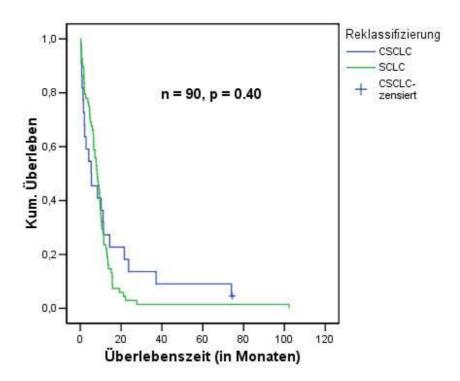


Abb. 3.14: Kaplan-Meier Schätzung; Einfluss von SCLC und CSCLC auf die ÜLZ

Die Abhängigkeit der ÜLZ vom klinischen Tumorstadium wurde durch Bildung der beiden Gruppen Limited-disease – entsprechend Tumorstadium I, II und III – und Extensive-disease – entsprechend Tumorstadium IV – überprüft. Die Patienten im Stadium Limited-disease mit einer medianen ÜLZ von 8.5 Monaten (KI 95 %: 3.4-13.7) wiesen im Vergleich mit den Patienten im Stadium Extensive-disease keine signifikanten Überlebenszeitdifferenzen auf (p = 0.056, Abb. 3.15), wobei im Stadium Extensive-disease eine mediane ÜLZ von 7.8 Monaten (KI 95 %: 5.9-9.7) erreicht wurde. Die Ein-Jahres-ÜLR betrug im Stadium Limited-disease 33 %.

Die Zwei- und Fünf-Jahres-ÜLR lagen jeweils bei 7 %. Für das Stadium Extensive-disease

lagen die Werte für Ein-, Zwei- und Fünf-Jahres-ÜLR bei 14, 3 und 0 %.

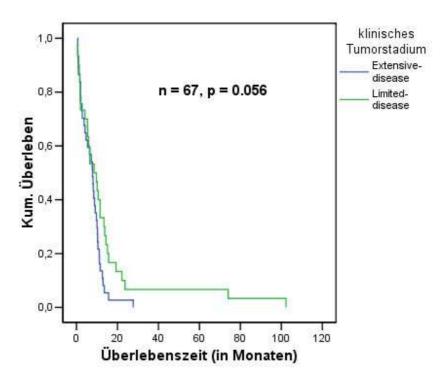


Abb. 3.15: Kaplan-Meier Schätzung; Einfluss von LD und ED auf die ÜLZ

Die Untersuchung des Einflusses der einzelnen klinischen Tumorstadien auf die ÜLZ der kleinzelligen Bronchialkarzinome erbrachte folgende Ergebnisse: Patienten im kTNM I wiesen mit einer medianen ÜLZ von 32.7 Monaten (KI 95 %: 3.6-61.8) im Vergleich zu den Patienten im kTNM III [mediane ÜLZ = 8.5 Monate (KI 95 %: 1.9-15.2)] und den Patienten im kTNM IV [mediane ÜLZ = 7.8 Monate (KI 95 %: 5.9-9.7)] mit p = 0.04 bzw. p = 0.02 ein signifikant längeres Überleben auf (Abb. 3.16, S. 29). Zwischen den klinischen Tumorstadien III und IV ließen sich keine signifikanten Überlebenszeitdifferenzen nachweisen (p = 0.31).

Die in diesem Zusammenhang durchgeführte selektive Betrachtung der Tumorgröße (T1-T4) und deren Einfluss auf die ÜLZ erbrachte Folgendes:

Überlebenszeitdifferenzen ließen sich nur zwischen dem Stadium T1 (ein Patient) und dem Stadium T4 (32 Patienten) mit p = 0.049 aufzeigen.

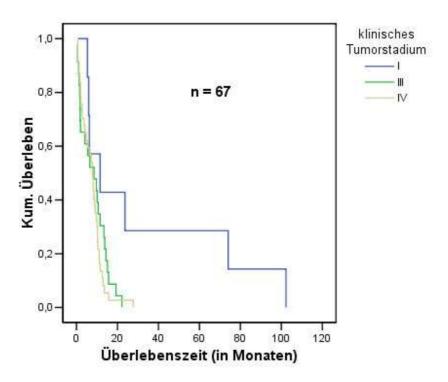


Abb. 3.16: Kaplan-Meier Schätzung; Einfluss des klinischen Tumorstadiums auf die ÜLZ

In 13 (14 %) Tumoren waren alle drei neuroendokrinen Marker positiv. Hier ergab sich eine mediane ÜLZ von 8.0 Monaten (KI 95 %: 0.6-15.4). Dagegen standen 17 (19 %) Fälle mit einer medianen ÜLZ von 5.4 Monaten (KI 95 %: 0.0-11.5) in denen diese Marker komplett negativ ausfielen. Der Log-Rang Test mit p = 0.61 erbrachte diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede. Der Vergleich der ÜLZ von 67 (74 %) kleinzelligen Karzinomen mit mind. einem positiv bewerteten neuroendokrinen Marker und 17 (19 %) Fällen ohne einen solchen blieb, bei unberücksichtigten Therapieoptionen, mit p = 0.52 ohne Signifikanz (Abb. 3.17, S. 30). Auch unter der Bedingung, dass alle Patienten mind. die First-line Chemotherapie erhielten, zeigte dieser Sachverhalt mit p = 0.60 entsprechende nicht signifikante Ergebnisse (Abb. 3.18, S. 30). Eine vom kTNM unabhängige Betrachtungsweise lieferte hier ebenfalls keine signifikanten Überlebenszeitdifferenzen. Ähnliche Resultate erreichte die Einteilung nach Punkten mit den IRS Gruppen null bis ein Punkt, zwei bis sechs Punkte und sieben bis zwölf Punkte.

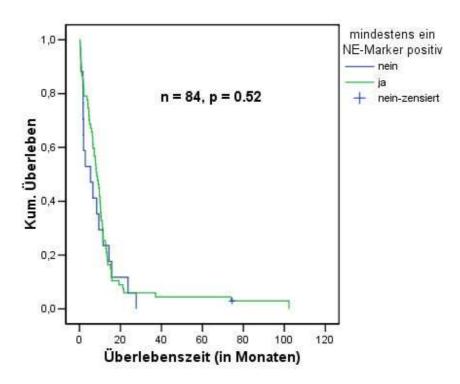


Abb. 3.17: Kaplan-Meier Schätzung; Einfluss der neuroendokrinen Differenzierung auf die ÜLZ bei unberücksichtigten Therapieoptionen

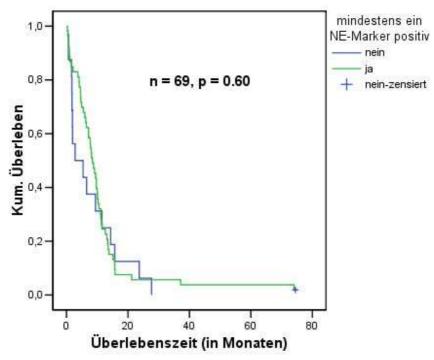


Abb. 3.18: Kaplan-Meier Schätzung; Einfluss der neuroendokrinen Differenzierung auf die ÜLZ unter First-line Chemotherapie

Weiterhin wurden die einzelnen neuroendokrinen Marker und ihr jeweiliger Einfluss auf die ÜLZ untersucht. Die selektive Betrachtung der ÜLZ von Patienten im kTNM IV ergab folgende Ergebnisse:

Der Vergleich von CD56-positiven [mediane ÜLZ = 9.3 Monate (KI 95 %: 7.3-11.0)] und CD56-negativen Karzinomen [mediane ÜLZ = 2.0 Monate (KI 95 %: 0.5-3.4)] erzielte mit p = 0.06 und einer HR = 0.5 (KI 95 %: 0.2-1.0) keinen signifikanten Überlebensvorteil einer Gruppe (Abb. 3.19). Bezogen auf Chromogranin ergab sich in dieser Situation für den Vergleich von positiven [mediane ÜLZ = 7.7 (KI 95 %: 2.8-12.6)] und negativen [mediane ÜLZ = 9.1 (KI 95 %: 4.3-14.0)] Tumoren mit p = 0.10 und einer HR = 1.8 (KI 95 %: 0.9-3.6) ebenfalls keine signifikante Überlebenszeitdifferenz (Abb. 3.20, S. 32). Auch die Expression von Synaptophysin erwies sich als nicht prognoserelevant. Die neuroendokrinen Marker zeigten auch bei der Betrachtung der ÜLZ von Patienten im kTNM I bis III, bei Vernachlässigung des Tumorstadiums, bei Berücksichtigung der IRS Gruppen sowie der Therapieoptionen und der Subtypen keinen signifikanten Überlebensvorteil einer bestimmten Gruppe.

Zytokeratin 19 erreichte sowohl bei der Einteilung in positive und negative Fälle, als auch im Zusammenhang mit den verschiedenen Expressionsmustern keine Prognoserelevanz.

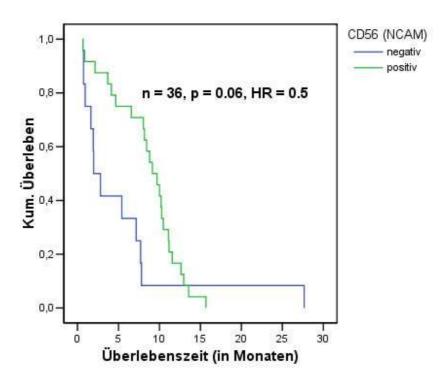


Abb. 3.19: Kaplan-Meier Schätzung; Einfluss von CD56 auf die ÜLZ, Patienten im kTNM IV

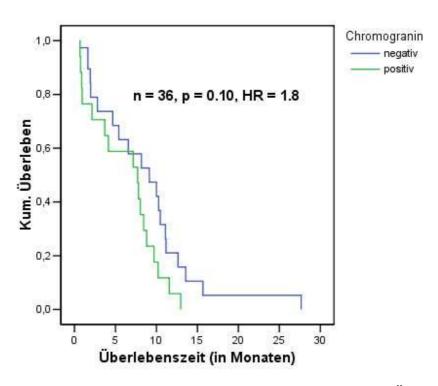


Abb. 3.20: Kaplan-Meier Schätzung; Einfluss von Chromogranin auf die ÜLZ, Patienten im kTNM IV

Im Hinblick auf die operative Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms hatten die tumorresezierten Patienten im k/pTNM I bis III mit einer medianen ÜLZ von 37.1 Monaten (KI 95 %: 0.0-88.7), im Vergleich zu den nicht-tumorresezierten Fällen im k/p TNM I bis III mit einer medianen ÜLZ von 9.7 Monate (KI 95 %: 3.3-16.1), einen signifikanten Überlebensvorteil [p = 0.02, HR = 4.2 (KI 95 %: 1.2-14.5), Abb. 3.21, S. 33].

Die Untersuchung der Patienten im k/pTNM IV lieferte mit p = 0.82 keinen signifikanten Überlebensvorteil im Falle einer Tumorresektion. Der First- und Second-line Chemotherapie sowie der Bestrahlung konnte keine Prognoserelevanz zugesprochen werden.

Der Chi²-Test zeigte aber einen signifikanten Zusammenhang (p = 0.01, χ^2 = 10.1) zwischen den durchgeführten primären chemotherapeutischen und den strahlentherapeutischen Maßnahmen, da Patienten, die eine First-line Chemotherapie bekamen, in der Regel auch bestrahlt wurden.

Merkmale wie Geschlecht, Alter, Nekrosen und neuroendokrine Wachstumsmuster erwiesen sich in keiner Hinsicht als prognoserelevant.

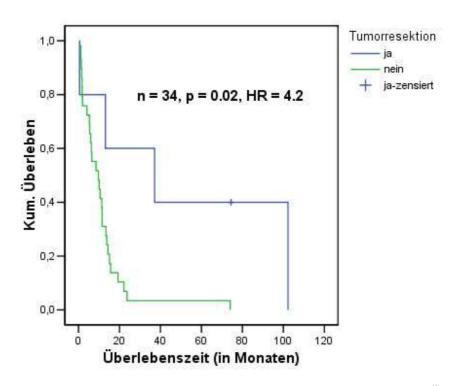


Abb. 3.21: Kaplan-Meier Schätzung; Einfluss der operativen Therapie auf die ÜLZ, Patienten im k/pTNM I bis III

3.3.2 Multivariate Analyse

Die multivariate Analyse mithilfe der Cox-Regression wies unter den in Schritt eins einbezogen Variablen, im letzten Schritt der Berechnung, nur das klinische/pathologische Tumorstadium mit p=0.01 als signifikanten Prognosefaktor aus (Tab. 3.5). In einer separaten Analyse (nur Patienten im k/pTNM I bis III) lies sich der signifikante Einfluss der operativen Therapie auf die ÜLZ mit p=0.03 bestätigen (ohne Tab.).

Tab. 3.5: Multivariate Cox-Regression (65 Fälle)

Variablen in der Gleichung 95 % Konfidenzintery. für HR Wald df Signifikanz HR Untere Obere Schritt 1 k/p TNM I-IV 6,630 ,010 1,332 1,657 1,071 Subtypen 2,065 ,009 1 ,924 1,034 ,518 2,086 Geschlecht ,001 1 ,976 1,011 ,490 Synaptophysin ,231 1 ,631 ,850 ,438 1,651 Chromogranin ,062 1 ,803 ,928 ,517 1,668 CD56 1,461 1 ,227 1,479 784 2,789 First-line Chemotherapie 1 ,508 3,056 ,230 ,631 1,246 Second-line Chemotherapie 3,687 1 ,055 ,529 ,276 1,013 ,214 Tumorresektion 1,544 1 ,568 ,233 1,386 Bestrahlung ,099 1 ,752 1,058 747 1,498 Schritt 9 k/p TNM I-IV 1,306 9,076 1 .003 1,098 1,554 Second-line Chemotherapie 2,963 ,085 ,617 355 1,069

3.4 Langzeitüberleben und Diagnostische Sicherheitsgruppen

Im Kollektiv der Langzeitüberlebenden (fünf Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinom) wurde bei 80 % der Patienten die Diagnose in einem relativ frühen Tumorstadium (k/pTNM I bis IIIa) gestellt. Bei vier von fünf der Tumoren war mind. ein neuroendokriner Marker positiv. Der Anteil neuroendokrin-positiver Tumoren bei Patienten mit einer ÜLZ < 24 Monate war ähnlich. Ein Patient war zum Zensuszeitpunkt (31.08.2005) noch am Leben. Die mediane ÜLZ lag bei 74.0 (KI 95 %: 0.0-153.3) Monaten. Drei Patienten erhielten als primäre operative Therapie eine Tumorresektion (Tab. 3.6). Histopathologische Auffälligkeiten wurden im Vergleich zum übrigen kleinzelligen Tumorkollektiv nicht festgestellt.

Die Zuordnung zu den diagnostischen Sicherheitsgruppen erbrachte nachfolgende Ergebnisse: Der Gruppe "sicher SCLC/CSCLC" konnten 67 (68 %) der Tumoren zugeordnet werden. In der Gruppe "wahrscheinlich SCLC/CSCLC" mit einer subjektiven Sicherheit im Bereich von 80-89 % lagen 19 (19 %) der Tumoren. Der Bereich 70-79 % beinhaltete drei (3 %) Tumoren und in den Bereich 50-69 % wurden zwei (2 %) Fälle eingeordnet. Mit einer subjektiven Sicherheit von < 50 % – aufgrund nicht ausreichend beurteilbaren Tumormaterials – mussten vier (4 %) Tumoren in die "unklare Gruppe" eingeordnet werden. Drei (3 %) Fälle des 98 Tumoren umfassenden Ausgangskollektivs wurden in die Gruppe "kein SCLC/CSCLC, andere Diagnose" eingestuft. Die Auswertung konnte weder eine Prognose- noch eine Therapierelevanz der einzelnen Gruppen aufzeigen.

Tab. 3.6: Übersicht der Langzeitüberlebenden mit kleinzelligen Bronchialkarzinom

Subtyp	CSCLC	SCLC	CSCLC	SCLC	CSCLC
Geschlecht	m	w	m	m	m
Alter (Jahre)	58	69	66	87	71
ÜLZ (Monate)	74	28	37	102	74
Status	am Leben	verstorben	verstorben	verstorben	verstorben
TNM	pTNM IIIa	kTNM IV	pTNM lb	kTNM la	kTNM lb
NE-Marker	positiv	negativ	positiv	positiv	positiv
Primärtherapie	Tumorresektion mit adjuv. Chemotherapie	First-line Chemotherapie	Tumorresektion mit adjuv. Chemotherapie	Tumorresektion	First-line Chemotherapie
Folgetherapie	Strahlentherapie	Second-line Chemotherapie; Strahlentherapie	Second-line Chemotherapie; Strahlentherapie	keine	Strahlentherapie

3.5 Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Der Vergleich der medianen ÜLZ zwischen den Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinom [mediane ÜLZ = 8.0 Monate (KI 95 %: 6.0-10.1)] und denen mit nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom [mediane ÜLZ = 18.6 Monate (KI 95 %: 4.2-33.0)] zeigte mit p = 0.01 und einer HR = 3.3 (KI 95 %: 2.1-5.2) einen signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (Abb. 3.22). Bei drei von 40 NSCLC – darunter ein Adenokarzinom, ein LCNEC und ein adenosquamöses Karzinom – war mind. ein neuroendokriner Marker positiv. Dies entsprach einem Anteil von 8 %. Der Nachweis neuroendokriner Marker hatte keinen Einfluss auf die ÜLZ beim NSCLC.

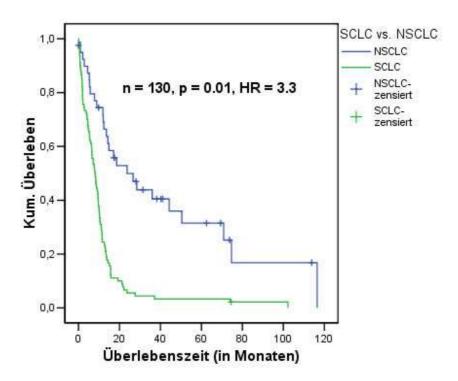


Abb. 3.22: Kaplan-Meier Schätzung; Vergleich der ÜLZ zwischen Patienten mit kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

4 Diskussion

Zielstellung dieser Arbeit war es, Sensitivität und Spezifität der neuroendokrinen Marker Synaptophysin, Chromogranin und CD56 beim kleinzelligen Bronchialkarzinom sowie deren Expression beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom zu untersuchen und herauszufinden, ob der Nachweis neuroendokriner Differenzierungsmarker - allein oder in Kombination - beim kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom prognostische Relevanz hat.

Obwohl für die histopathologische Diagnostik des kleinzelligen Bronchialkarzinoms der Nachweis einer NE-Differenzierung nicht erforderlich ist, so kann er doch die diagnostische Sicherheit erhöhen. Besonders die Abgrenzung gegenüber Lymphomen und wenig differenzierten NSCLC, z. B. basaloiden Karzinomen, kann vereinfacht werden. Erforderlich sind diesbezüglich aber neuroendokrine Marker mit möglichst hohen Sensitivitäten und Spezifitäten. Die Differenzierung zwischen kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen ist weiterhin therapieentscheidend. Inwieweit dem Nachweis einer NE-Differenzierung eine unmittelbare Prognoserelevanz zukommt, wird immer noch kontrovers diskutiert.

Zur Untersuchung der Markereigenschaften und der Prognoserelevanz der NE-Differenzierung wurden zwei Patientenkollektive erstellt.

Das Kollektiv der Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinom zeigte einen mit anderen Studien vergleichbaren Aufbau. Dies galt besonders für die Altersstruktur (Median 65.7 Jahre) und für die Verteilung der einzelnen klinischen Tumorstadien. Hier lag der Schwerpunkt deutlich auf dem fortgeschrittenen kTNM IV. Auch die Jahres-Überlebensraten waren mit entsprechenden Literaturangaben vergleichbar [20, 61, 62, 79]. Die HALLUCA-Studie zeigte eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 31 % und eine Zwei-Jahres-Überlebensrate von 10 % [60]. Die Ein- und Zwei-Jahres-Überlebensraten der eigenen Arbeit erreichten im Vergleich dazu 24 bzw. 6 %.

Die Definition der NE-Differenzierung von Tumoren ist weiterhin problematisch. Da es hierfür bis heute keinen einheitlichen "Goldstandard" gibt, ist der Vergleich von Studien untereinander sehr schwierig [12, 41]. In der vorliegenden Arbeit wurde festgelegt, als obligaten Markerpool die von der WHO empfohlenen neuroendokrinen Marker Synaptophysin, Chromogranin und CD56 zu verwenden [87]. Die Auswertung wurde auf der Basis eines abgewandelten IRS durchgeführt. Der IRS, der ursprünglich zur immunhistochemischen Beurteilung der Östrogen- und Progesteronrezeptoreigenschaften beim Mammakarzinom entwickelt wurde, bot dabei die Möglichkeit, Verteilung und

Intensität der Färbereaktion explizit zu berücksichtigen [69]. Andere Autoren verwendeten häufig ähnliche Schemata, welche die Anzahl der positiven Zellen (Verteilung) und die Intensität der Färbereaktion mitbewerteten [27, 41, 61, 79]. Aber auch hier fehlen weiterhin standardisierte Vorgaben.

Darüber hinaus stellt sich die Frage, welche neuroendokrinen Marker denn überhaupt Verwendung finden sollten. Die in der Vergangenheit häufig verwendeten Antikörper gegen Neuronen-Spezifische-Enolase (NSE) haben sich als zu unspezifisch erwiesen mit der Folge, dass viele Tumoren fälschlich als neuroendokrin gewertet wurden [21, 53, 74]. Im Gegensatz dazu stand z. B. der Marker CD57, welcher zwar sehr spezifisch NE-Differenzierungen dokumentiert, aber nur eine geringe Sensitivität zeigte [61].

Des Weiteren bestehen kontroverse Ansichten über die notwendige Anzahl positiv reagierender neuroendokriner Marker, um einen Tumor auch als neuroendokrin-positiv bewerten zu können. Häufig wurde bereits bei einem positiven neuroendokrinen Marker auch das entsprechende kleinzellige bzw. nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom als neuroendokrin klassifiziert [35, 41, 58, 89, 93].

Nicht zuletzt beeinflussten auch die Vielzahl verwendbarer Antikörper und das Tumormaterial (Paraffin- oder Gefrierschnitte, Biopsie oder Resektat) durch ihr unterschiedliches immunhistochemisches Reaktionsverhalten den Nachweis einer NE-Differenzierung.

Die Reklassifizierung des Kollektivs der kleinzelligen Bronchialkarzinome erbrachte, besonders Blick auf die Übereinstimmung zwischen Ausgangs-Reklassifizierungsdiagnose, von den Literaturangaben z. T. erheblich abweichende Ergebnisse. Die Übereinstimmung (Interobserver-agreement) zwischen den Ausgangs- und Reklassifizierungsdiagnosen lag mit 89 % bei den SCLC und mit 75 % bei den CSCLC im Vergleich zu anderen Publikationen sehr hoch. Oftmals wurden diesbezüglich nur Werte zwischen 30 und 50 % für den jeweiligen Subtyp erreicht [37, 70]. Dies könnte folgende Gründe haben: In der vorliegenden Arbeit wurde auf eine Verblindung verzichtet, d. h. die Untersucher haben die Reklassifizierung im Bewusstsein der Ausgangsdiagnose vorgenommen. Weiterhin war das Tumormaterial, an dem die Ausgangsdiagnose gestellt wurde, z. T. nicht identisch mit dem zur Reklassifzierung verwendeten Material. Oftmals musste aufgrund des schlechten Erhaltungszustandes des Ausgangsmaterials Tumorgewebe des Patienten, welches an einem anderen Tag entnommen wurde, zur Diagnosefindung herangezogen werden. Bei der starken Heterogenität des Lungentumorgewebes könnte dies

zusätzlich diagnoseentscheidend sein [38, 80]. Auch die Aktualisierung der WHO-Diagnosekriterien mit Reduktion von zwei auf drei Subtypen nahm Einfluss.

Neuroendokrine Wachstumsmuster waren überwiegend in gut erhaltenen Resektaten zu finden. Auch in anderen Publikationen stellte die organoid oder in Nestern wachsende Form gefolgt von palisadenförmigem Wachstum das häufigste Wachstumsmuster dar [61].

Bedingt durch den hohen Anteil an Biopsien (90 %) konnten in 88 % der kleinzelligen Tumoren Quetschartefakte von jeweils unterschiedlichem Ausprägungsgrad nachgewiesen werden.

Dies entsprach den Ergebnissen vergleichbarer Arbeiten. Diese erzielten Werte zwischen 85 und 96 % [21, 52, 79]. Dagegen wies eine Studie mit hohem Resektatanteil in 69 % der Fälle überhaupt keine Quetschartefakte auf [61]. Ähnlich gestaltete sich der Befund bei den Nekrosearealen. Grundsätzlich sind ausgeprägte Nekroseherde – unabhängig davon, ob Biopsie oder Resektat – typisch für das kleinzellige Bronchialkarzinom. Insgesamt waren nur in 19 % der Tumore keine Nekroseareale erkennbar. In anderen Arbeiten lag dieser Anteil bei 10 % [61] oder 0 % [79].

Der immunhistochemische Nachweis der NE-Differenzierung erfolgte mit den drei neuroendokrinen Markern Chromogranin, Synaptophysin und CD56. Während sich Chromogranin und Synaptophysin in den letzten Jahren als Standardmarker etabliert haben und als sehr spezifisch für den Nachweis einer NE-Differenzierung verschiedenster Tumorgewebe gelten, lieferte CD56 widersprüchliche Ergebnisse. Vor allem mit Blick auf den in einigen Studien aufgezeigten hohen Anteil CD56-positiver NSCLC, muss die Diskriminierungsfähigkeit des Markers zwischen SCLC und NSCLC kritisch betrachtet werden [9, 39, 41, 45].

Die Sensitivität von Chromogranin schwankt in Publikationen mit 11 bis 90 % sehr stark [9, 51, 55, 61]. Mit einer Sensitivität von 45 % lagen die eigenen Resultate hierbei im mittleren Bereich. Ähnlich verhält sich die Sensitivität bei Synaptophysin. Auch hier schwanken die Literaturangaben für die Sensitivität zwischen 41 und 100 % erheblich [9, 55, 61, 79]. Die eigenen Untersuchungsergebnisse lagen mit einer Sensitivität von 37 % leicht unter diesen Werten. Vergleichbar sind die eigenen Resultate für die Sensitivitäten von Chromogranin und Synaptophysin mit der Studie von Nicholson [61]. Bei einem ähnlich strukturierten Tumorkollektiv wurde die Sensitivität für Chromogranin mit 58 % und für Synaptophysin mit 57 % angegeben. CD56 erreichte mit 88 bis 100 % mehrheitlich sehr hohe Sensitivitätswerte [46, 48, 49, 51, 58, 76, 96,]. Mit einer Sensitivität von 66 % lag das eigene Ergebnis deutlich unter bereits veröffentlichten Werten.

Die Spezifitäten für Synaptophysin und Chromogranin zeigten in der Mehrzahl der publizierten Studien mit 95 bis 100 % sehr hohe Werte [9, 39, 46, 51]. Auch die eigenen Ergebnisse konnten dies mit annähernd identischen Zahlen bestätigen (95 bzw. 98 %). Synaptophysin erreichte Sensitivitätswerte von 93 % und Chromogranin von 100 % [41].

Die Spezifität von CD56 erreichte 100 % [51]. In der Studie von Ionescu [41] erzielte CD56 eine Spezifität von 91 %; dabei lag der Gesamtanteil neuroendokriner NSCLC bei insgesamt 14 %.

In der Arbeit von Howe [39] wurden 439 NSCLC mit neuroendokrinen Markern untersucht. Bei insgesamt 36 % der NSCLC konnte mithilfe von Chromogranin, Synaptophysin und CD56 eine NE-Differenzierung nachgewiesen werden. Allein CD56 war in 28 % der Fälle positiv. In einer weiteren Studie wurde von 20 % CD56-positiver NSCLC berichtet [45]. Im Ganzen muss mit 10-30 % fokal neuroendokriner NSCLC gerechnet werden [14, 27, 35, 36, 39, 45, 71, 75, 94]. Unberücksichtig blieben hier Arbeiten, die NSE als Marker verwendeten. Bei der eigenen Untersuchung offenbarte CD56 mit 95 % eine vergleichsweise hohe Spezifität, wobei insgesamt 8 % (3/40) der NSCLC eine fokale neuroendokrine Differenzierung aufwiesen.

Unter Berücksichtigung von Sensitivität und Spezifität war CD56 effektivster Marker (AUC = 0.80). Zusammen mit Chromogranin konnte die Sensitivität auf 80 % gesteigert werden.

Eine differenziertere Betrachtung offenbarte signifikante Zusammenhänge von sowohl Verteilung als auch Intensität der Expression von CD56 und Synaptophysin. Tumoren mit Synaptophysin-Expression wiesen signifikant häufig eine CD56-Koexpression auf. Damit ist festzustellen, dass Synaptophysin hinsichtlich der Sensitivität keinen zusätzlichen diagnostischen Nutzen erbrachte.

Darüber hinaus fiel auf, dass das immunhistochemische Verhalten von CD56 im Vergleich zu Chromogranin und Synaptophysin insgesamt deutlich ausgeprägtere Reaktionen für Verteilung und Intensität zeigte. Eine positive Reaktion von CD56 war oftmals mit einer starken Intensität und einem hohen Anteil positiv gefärbter Zellen verbunden. Der Vergleich der medianen IRS-Werte mit vier bzw. sechs Punkten für Synaptophysin bzw. Chromogranin und neun Punkten für CD56 verdeutlichte dies. Wie in anderen Forschungsarbeiten bereits festgestellt, zeigte sich dieses Reaktionsverhalten auch in Tumorpräparaten mit starken Quetschartefakten [46, 49]. Chromogranin offenbarte dabei eine zwar fokal oft begrenzte, aber hinsichtlich der Intensität ebenfalls starke Reaktion. Für Synaptophysin ergab sich hier eine fokal begrenzte Reaktion mit geringer bis mäßiggradiger Intensität. Mit Blick auf CD56

und Chromogranin sind diese Resultate mit früheren Studien, die ebenfalls in Paraffin eingebettetes Tumormaterial verwandten, vergleichbar [46, 48, 51, 55, 61]. Für Synaptophysin lag der Anteil positiver Zellen in Literaturangaben oft höher und wurde meist als diffus beschrieben, was bei den eigenen Untersuchungen nicht gefunden werden konnte [55, 61].

Der Vergleich von SCLC und CSCLC vor allem mit Blick auf die Anzahl exprimierter neuroendokriner Marker zeigte keine Unterschiede. Die mittlere Anzahl exprimierter neuroendokriner Marker lag mit 1.95 bei den CSCLC leicht über der mittleren Anzahl exprimierter neuroendokriner Marker bei den SCLC (1.75).

Auch ein Zusammenhang zwischen der NE-Differenzierung und dem klinischen Tumorstadium der SCLC (Tab. 3.3, S. 18) konnte mit dem vorliegenden Datenmaterial nicht aufgezeigt werden. In den Untersuchungen von Howe [39] und Ionescu [41] wurde dieser Sachverhalt an NSCLC-Kollektiven überprüft, wobei sich auch keine signifikanten Zusammenhänge offenbarten.

Der Einsatz des epithelialen Markers CK19 kann die Abgrenzung zu anderen Tumoren wie z. B. Lymphomen unterstützen. Der verwendete Antikörper gegen CK19 war in 92 % der kleinzelligen Bronchialkarzinome positiv. Andere Arbeiten gaben hier Werte von 70 [16] bzw. 80 % an [61]. Das Expressionsmuster von CK19 wurde nochmals differenziert nach den Gruppen "plaqueartig", "zirkulär" und "plaqueartig und zirkulär". In Tumorzellen von Resektaten waren vor allem die Zellgrenzen und das Zytoplasma oft besser erhalten. Besonders an diesen Tumorzellen ließ sich vermehrt ein zirkuläres Expressionsmuster feststellen. Dagegen herrschte in Biopsien eher das plaqueartige CK19-Expressionsmuster vor. Hier wirkten die Tumorzellen auch häufig kleiner und die Zellgrenzen schlechter erhalten, z. T. in Folge von Quetschartefakten. Auch in den Studien von Nicholson [61] und Vollmer [91] wurden entsprechende Eindrücke geschildert. Da Biopsie und Resektat ein und desselben Tumors nicht vergleichend untersucht wurden, waren Aussagen diesbezüglich aber nur sehr eingeschränkt möglich und bezogen sich allein auf den subjektiven Vergleich verschiedener Tumoren.

In der Untersuchung von Brambilla [10] wurde beschrieben, dass auch die Chemotherapie durchaus Einfluss auf die qualitative und quantitative Zytokeratinexpression in Verbindung mit der Zellgröße nehmen kann. Es kam posttherapeutisch zu einer signifikanten Zunahme der mittleren Zellgröße bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Dabei zeigte sich, dass das "plaqueartige" Expressionsmuster vor allem vor der Therapie zu finden war (13/17 Fälle), wohingegen eine "zirkuläre" Expression posttherapeutisch in Clustern von großen Zellen

dominierte (10/17 Fälle). Insgesamt stieg die Anzahl Zytokeratin-positiver Fälle bei chemotherapierten Patienten im Vergleich zu nicht-chemotherapierten Patienten an.

Die Suche nach prognoserelevanten Faktoren für das kleinzellige Bronchialkarzinom gestaltet sich weiterhin als schwierig. Die Überprüfung der histologischen Subtypen erbrachte hier mit p = 0.40 keine Prognoserelevanz. Auch eine Bereinigung hinsichtlich des klinischen Tumorstadiums konnte dieses Ergebnis nicht entscheidend beeinflussen. In der Literatur fanden sich ebenfalls keine signifikanten Überlebenszeitunterschiede zwischen den histologischen Subtypen [61, 66, 72, 79]. Der Vergleich der Studien gestaltet sich schwierig, da, bedingt durch die im Laufe der Jahre stattgehabte Änderung der WHO-Klassifikation, sich sowohl die Anzahl der Subtypen als auch die Klassifikationskriterien geändert haben. Davis [20] verwendete das Klassifikationsschema von 1981. Dabei konnte ein signifikanter Überlebensvorteil des "reinen" SCLC gegenüber dem "intermediären" Typ festgestellt werden. Auch Fraire [26] fand eine prognoserelevante Bedeutung der Subtypen. Insgesamt stellen sich die Ergebnisse zur Rolle der Subtypen und ihrem Einfluss auf die Überlebenszeit als uneinheitlich dar, wobei neuere Arbeiten den Subtypen keine Prognoserelevanz mehr zuschreiben [61, 72].

Für das klinische Tumorstadium ergab sich eine andere Situation. Eine Vielzahl von Arbeiten konnte dessen Prognoserelevanz bei allen Lungentumortypen bereits bestätigen [13, 15, 20, 22, 47, 61, 62, 66, 67, 72, 79, 85, 86]. Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom wurde das klinische Tumorstadium in Limited-disease – entsprechend kTNM I-III – und Extensive-disease – entsprechend kTNM IV – gruppiert. Zwischen beiden Gruppen konnten signifikante Überlebenszeitdifferenzen nachgewiesen werden [24, 68]. In den Studien von Lantuejul [51] und Nicholson [61] wurde Limited-disease – abweichend von den Empfehlungen der WHO – aus den kTNM-Stadien I und II zusammengesetzt, während Extensive-disease die kTNM III und IV zugeordnet wurden [63]. Auch hier ergaben sich mit p = 0.01 signifikant differierende Überlebenszeiten [61].

Die eigenen Resultate zeigten zwischen beiden Gruppen mit p = 0.056 keine signifikanten Überlebenszeitdifferenzen. Trotzdem lagen die Jahres-Überlebensraten der Patienten mit Extensive-disease deutlich unter denen mit Limited-disease. Inzwischen wurde das Konzept von Limited- und Extensive-disease zugunsten der Darstellung der kTNM I-IV verlassen [5, 29].

Hierbei ließen sich in der eigenen univariaten Analyse signifikante Überlebenszeitdifferenzen zwischen kTNM I und III bzw. IV mit p = 0.04 bzw. p = 0.02 nachweisen (Abb. 3.16, S. 29). Zwischen kTNM III und IV ließen sich keine signifikanten Unterschiede aufzeigen (p = 0.31).

In der multivariaten Analyse konnte die Prognoserelevanz des Tumorstadiums bestätigt werden.

Der Einfluss der NE-Differenzierung auf die Überlebenszeit lieferte in den vergangenen Jahren sowohl bei kleinzelligen als auch bei nicht-kleinzelligen Karzinomen widersprüchliche Ergebnisse. Der Schwerpunkt der Untersuchungen lag diesbezüglich beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. In diesem Zusammenhang stand oftmals die theoretische Annahme, dass neuroendokrin-differenzierte Tumore mit einer schlechteren Prognose und einer höheren Chemosensitivität assoziiert sind [14]. In der Studie von Kibbelaar [48] zeigten Patienten mit CD56-positiven NSCLC signifikant schlechtere Überlebenszeiten als Patienten mit CD56-negativen NSCLC. Auch in anderen Untersuchungen ging der Nachweis einer NE-Differenzierung mit einer schlechteren Prognose einher [36, 94]. Harado [35] und Schleusener [75] sahen ebenfalls eine signifikante Rolle der NE-Differenzierung mit Blick auf die Überlebenszeiten beim NSCLC. Sie lieferten jedoch entgegengesetzte Aussagen: Unter Verwendung von Antikörpern gegen Chromogranin, Synaptophysin und CD57 bzw. CD56 erreichten Patienten mit neuroendokrinen Tumoren signifikant bessere Überlebenszeiten als Patienten mit Tumoren ohne diesen Nachweis.

Demgegenüber stehen Publikationen, die eine Prognoserelevanz der NE-Differenzierung beim NSCLC nicht bestätigen konnten [39, 41, 50, 83,]. Weiterhin wurde in einer Studie von Gajra [27] kein Zusammenhang zwischen der NE-Differenzierung und dem chemotherapeutischen Therapieerfolg gefunden.

Bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen wurde gezeigt, dass Patienten mit einem hohen

Serumlevel von CD56 (über 20 U/ml) bzw. NSE (über 25 ng/ml) signifikant schlechtere Überlebenszeiten aufwiesen als Patienten, deren Werte unterhalb dieser Grenzen lagen [42]. In der Arbeit von Pujol [67] erwies sich in uni- sowie multivariater Analyse ein Chromogranin Serumlevel von über 65 ng/ml als negativer prognostischer Faktor bei Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinom. Vergleichbare Resultate wurden publiziert [22]. Eine Studie zu kleinzelligen neuroendokrinen Zervixkarzinomen konnte dem neuroendokrinen Markerstatus keine Einflussnahme auf die Überlebenszeit zusprechen [89].

Auch bei Nierenzellkarzinomen hatten Patienten mit CD56-Expression signifikant schlechtere Überlebensraten als Patienten ohne entsprechende Expression [19].

Die aufgeführten Forschungsergebnisse untereinander zu vergleichen ist nur bedingt möglich. Trotzdem offenbaren sie die widersprüchliche Datenlage in Bezug auf die NE-Differenzierung bei kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Karzinomen. Die eigenen Untersuchungen konnten eine Prognoserelevanz der unterschiedlichen Expression NE-Marker

beim kleinzelligen Bronchialkarzinom nicht bestätigen. Auch die Berücksichtigung verschiedener Therapieoptionen sowie eine kTNM-unabhängige Betrachtungsweise lieferten diesbezüglich keinen Anhalt.

In der Untersuchung von Pujol [67] konnte an kleinzelligen Bronchialkarzinomen gezeigt werden, dass Patienten mit einem erhöhten Zytokeratin 19 Serumspiegel (> 3.6 ng/ml) signifikant kürzere ÜLZ aufwiesen als Patienten, deren Serumlevel unter diesem Wert lag. Der eigene immunhistochemische Nachweis von Zytokeratin 19 lieferte keine prognoserelevanten Resultate.

Die aufgezeigten signifikanten Überlebenszeitdifferenzen zwischen Patienten mit kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom sind auch in der Literatur seit Jahren bekannt [31, 60].

Für den Kliniker ist es aufgrund der unterschiedlichen Therapieoptionen immer noch entscheidend, die Bronchialkarzinome in kleinzellig oder nicht-kleinzellig einzuteilen [29]. Wegen der hohen Sensibilität gegenüber Chemotherapie stellen diese weiterhin die führende Behandlungsmodalität für das kleinzellige Bronchialkarzinom dar. Trotz ständiger Verbesserung der Chemotherapie-Protokolle sind die Überlebensraten allerdings weiterhin unbefriedigend. In Abhängigkeit der Ausbreitung des Tumors kann diese Therapieform durch eine Radiotherapie und/oder chirurgische Therapie ergänzt werden. Dadurch wird vor allem dem Aspekt der lokalen wie der systemischen Kontrolle des Tumors Rechnung getragen [5, 29, 40].

Außerhalb von Studien sind als Standardtherapie – bis zum Erreichen einer vollständigen Remission – vier bis sechs Zyklen eines Polychemotherapieregimes, z. B. Cisplatin/Etoposid, anzusehen. Den hohen primären Remissionsraten von 50-95 % steht jedoch die hohe Rezidivrate gegenüber [29, 34, 68].

Die eigenen statistischen Untersuchungen lieferten keine Anhaltspunkte für einen signifikanten Einfluss der First- und Second-line Chemotherapie sowie der Radiotherapie auf die Überlebenszeit beim kleinzelligen Bronchialkarzinom. Viele Studien offenbarten eine bedeutende Rolle der genannten Therapieformen bei der Verbesserung der Überlebenszeit [4, 68, 81]. Die überraschenden Ergebnisse der eigenen Arbeit könnten im Zusammenhang mit der retrospektiven Betrachtungsweise stehen.

Die operative Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms spielt insgesamt nur eine untergeordnete Rolle. Sie ist bei Patienten in frühen Tumorstadien neben der Chemotherapie aber sinnvoll [5, 29, 64]. Die eigenen Analysen konnten zeigen, dass die operative Therapie bei Patienten in frühen Tumorstadien, d. h. k/pTNM I-III, signifikante Überlebensvorteile

erbringt (univariat p = 0.02, HR = 4.2, multivariat p = 0.03). Eine entsprechende Resektion bei Patienten im k/pTNM IV zeigte dagegen keine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit. Diese Resultate müssen aber aufgrund der retrospektiven Betrachtungsweise und der sehr geringen Fallzahl mit Vorsicht interpretiert werden. Die Rolle der operativen Therapie v. a. nach neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie ist noch nicht abschließend geklärt. Hier stehen noch neue prospektive randomisierte Studien aus [5, 84].

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass sich die Therapieverfahren und die Prognose beim kleinzelligen Bronchialkarzinom in den letzten 25 Jahren nicht signifikant verbessert haben [33]. Der Entwicklung neuer Therapieverfahren kommt eine hoffnungsvolle Rolle zu. Neue Möglichkeiten bietet die Entwicklung von BB10901, einem humanen monoklonalen Antikörper gegen CD56. Dieser induziert über eine Polymerisationshemmung den Zelltod [23, 56, 73]. Um den in klinischen Studien der Phase I und II aufgezeigten positiven therapeutischen Effekt dieses Antikörpers zu bestätigen, stehen aber noch weitere klinische Studien aus [7, 33].

Für das Langzeitüberleben beim kleinzelligen Bronchialkarzinom existiert keine einheitliche Definition. Oftmals wird eine Überlebenszeit von mind. zwei Jahren als Langzeitüberleben gewertet [62, 79, 82]. Beim untersuchten Tumorkollektiv erfüllten 5 % (5/91) der Patienten diese Bedingung. In anderen Studien wurde eine Überlebenszeit von mind. drei Jahren als Definition für Langzeitüberleben empfohlen [62, 82]. Demnach lag der Anteil der Langzeitüberlebenden im eigenen kleinzelligen Tumorkollektiv mit 4 % nur unwesentlich niedriger. Histopathologische Auffälligkeiten wurden bei den LZÜ nicht gefunden. Das von Sloman [79] beschriebene exklusive Vorkommen von Pseudorosetten bei Langzeitüberlebenden, deren Vorkommen aber mit keiner statistisch signifikanten Überlebenszeitverlängerung assoziiert war, konnte nicht bestätigt werden. Auffällig war, dass sich ein Großteil der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose in einem relativ frühen Tumorstadium befand. Auch von Peasmans [62] wurde Langzeitüberleben mit einem frühen Tumorstadium in Verbindung gebracht. Weiterhin wurden über die Hälfte der Langzeitüberlebenden primär einer operativen Therapie unterzogen. Beide Beobachtungen weisen auf die prognoserelevante Rolle von Tumorstadium und operativer Therapie hin.

Um die diagnostische Sicherheit insbesondere am Biopsiematerial prozentual einzuschätzen, wurden diagnostische Sicherheitsgruppen gebildet. Ein standardisiertes Auswertungsschema war hilfreich bei der systematischen Reklassifizierung des Ausgangskollektivs und bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung von z. B. Lymphomen und basaloiden Karzinomen. Unter Berücksichtigung histomorphologischer Kriterien nach der

WHO und dem immunhistochemischen Expressionsmuster konnte damit ein Überblick über die subjektive Sicherheit der Untersucher bei der Diagnosefindung gewonnen werden. Es konnten rund 87 % (85/98) der Tumoren mit einer hohen subjektiven Sicherheit (80-100 %) als kleinzellige Bronchialkarzinome reklassifiziert werden.

Abschließend bleibt festzuhalten: Im Vergleich zur Literatur fand sich bei CD56 eine relativ niedrige Sensitivität (66 %). Unter Berücksichtigung von Sensitivität und Spezifität war CD56 effektivster Marker (AUC = 0.80). Weiterhin ist hervorzuheben, dass Synaptophysin in der Kombination mit CD56 und Chromogranin keinen zusätzlichen diagnostischen Nutzen beim kleinzelligen Bronchialkarzinom erbrachte.

Der Rolle der neuroendokrinen Differenzierung konnte beim kleinzelligen und nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom keine Prognoserelevanz zugesprochen werden.

5 Zusammenfassung

15 bis 25 % aller bösartigen Lungentumore sind kleinzellige Bronchialkarzinome. Für die onkologische Therapie ist die Unterscheidung zwischen kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen ausschlaggebend. Die morphologische Variabilität der Bronchialkarzinome kann insbesondere im Biopsiematerial die Diagnose erschweren, weswegen der Einsatz neuroendokriner Marker wie z. B. Synaptophysin, Chromogranin und CD56 notwendig werden kann. Es ist bekannt, dass 10-30 % der NSCLC eine fokale neuroendokrine Differenzierung aufweisen [9, 14, 27, 35, 48, 66, 71, 83, 94].

Obwohl die Sensitivität mit nur 66 % hinter den Erwartungen zurückblieb, zeigte CD56 unter den neuroendokrinen Markern den größten diagnostischen Nutzen. Besonders in Tumorbiopsien mit hohem Anteil an Quetschartefakten, fiel die membranständige Färbung von CD56, im Vergleich zu Synaptophysin und Chromogranin, oftmals deutlicher aus (hohe IRS-Werte). Die höchste Sensitivität (80 %) erreichte die Kombination von CD56 und Chromogranin. Demnach kann für die pathologische Routinediagnostik CD56 als primärer neuroendokriner Marker empfohlen werden. Bei der Verwendung weiterer neuroendokriner Marker ist Chromogranin gegenüber Synaptophysin vorzuziehen. Alle untersuchten neuroendokrinen Marker zeigten sehr hohe Spezifitäten.

Als wichtigster prognoserelevanter Faktor erwies sich erwartungsgemäß das klinische/pathologische Tumorstadium (k/pTNM I-IV). Der Rolle der neuroendokrinen Differenzierung konnte beim kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom keine Prognoserelevanz zugesprochen werden.

Die Klärung der Rolle der operativen Therapie beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, inbesondere im Zusammenhang mit chemotherapeutischen Maßnahmen, muss zukünftigen prospektiv randomisierten Studien überlassen werden.

Insgesamt besteht noch weiterer Bedarf prognoserelevante Faktoren beim kleinzelligen Bronchialkarzinom zu untersuchen. Bis dahin ist das klinische Tumorstadium als wichtigster, die Überlebenszeit von Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinom beeinflussender Faktor, anzusehen.

6 Literaturverzeichnis

- Acheson A, Sunshine J, Rutishauser U: NCAM polysialic acid can regulate both cellcell and cell-substrate interactions. J Cell Biol 114 (1991) 143-153
- Aisner SC, Finkelstein DM, Ettinger DS, Abeloff MD, Ruckdeschel JC, Eggleston JC: The clinical significance of variant-morphology small-cell carcinoma of the lung. J Clin Oncol 8 (1990) 402-408
- Aletsee-Ufrecht MC, Langley K, Rotsch M, Havemann K, Gratzl M: NCAM: a surface marker for human small cell cancer cells. FEBS Lett 267 (1990) 295-300
- 4 Ardizzoni A, Grossi F: Update on the treatment of small cell lung cancer (SCLC). Ann Oncol 11 (2000) 101-108
- Becker H, Drings P, Havemann K, Hasse J, Hermanek P, Junginger T, Müller KM, Müller RP, Niederle N, Schneider P, Schraube P, Vogt-Moykopf I, Wannenmacher M, Zelt J: Therapie des Lungenkarzinoms. AWMF-Leitlinie (2004)
- Bertz J, Hentschel S, Stabenow R, Giersiepen K, Kaatsch P, Stegmaier C, Haberland J, Katalinic A, Ziegler H: Krebs in Deutschland. 5. Aufl. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.v. und RKI, Saarbrücken, 2006, S. 45-48
- Board RE, Thatcher N, Lorigan P: Novel therapies for the treatment of small-cell lung cancer. Drugs 66 (2006) 1919-1931
- 8 Bourne JA: Handbuch I der Immunperoxidase Färbemethoden. DAKO Corporation, 1990
- 9 Brambilla E, Lantuejoul S, Sturm N: Divergent differentiation in neuroendocrine lung tumors. Semin Diagn Pathol 17 (2000) 138-148
- Brambilla E, Moro D, Gazzeri S, Brichon PY, Nagy-Mignotte H, Morel F, Jacrot M, Brambilla C: Cytotoxic chemotherapy induces cell differentiation in small-cell lung carcinoma. J Clin Oncol 9 (1991) 50-61
- 11 Calderoni A, Cerny T, Betticher DC: Gibt es einen Fortschritt in der Chemotherapie des kleinzelligen Bronchuskarzinoms? Schweiz Med Wochenschr 129 (1999) 1313-1320
- Carey FA, Save VE: Neuroendocrine differentiation in lung cancer. J Pathol 182 (1997) 9-10
- Carles J, Rosell R, Ariza A, Pellicer I, Sanchez JJ, Fernandez-Vasalo G, Abad A, Barnadas A: Neuroendocrine differentiation as a prognostic factor in non-small cell lung cancer. Lung Cancer 10 (1993) 209-219
- Carnaghi C, Rimassa L, Garassino I, Santoro A: Clinical significance of neuroendocrine phenotype in non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 12 (2001) 119-123
- 15 Chan JK, Loizzi V, Burger RA, Rutgers J, Monk BJ: Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma. Cancer 97 (2003) 568-574
- 16 Chu PG, Weiss LM: Keratin expression in human tissues and neoplasms. Histopathology 40 (2002) 403-439
- 17 Colby TV, Koss MN, Travis WD: Tumors of the lower respiratory tract. In: Rosai J (Ed): Atlas of tumor pathology. Armed forces institute of pathology, Washington DC, 1995, S. 235-256
- 18 Crnic I, Strittmatter K, Cavallaro U, Kopfstein L, Jussila L, Alitalo K, Christofori G: Loss of neural cell adhesion molecule induces tumor metastasis by up-regulating lymphangiogenesis. Cancer Res 64 (2004) 8630-8638
- Daniel L, Bouvier C, Chetaille B, Gouvernet J, Luccioni A, Rossi D, Lechevallier E, Muracciole X, Coulange C, Figarella-Branger D: Neural cell adhesion molecule

- expression in renal cell carcinomas: relation to metastatic behavior. Hum Pathol 34 (2003) 528-532
- Davis S, Stanley KE, Yesner R, Kuang DT, Morris JF: Small-cell carcinoma of the lung-survival according to histologic subtype: a veterans administration lung group study. Cancer 47 (1981) 1863-1866
- De La Casas LE, Gokden M, Mukunyadzi P, White P, Baker SJ, Hermonat PL, You H, Korourian S, Malak SF, Miranda RN: A morphologic and statistical comparative study of small-cell carcinoma and non-hodgkin's lymphoma in fine-needle aspiration biopsy material from lymph nodes. Diagn Cytopathol 31 (2004) 229-234
- Drivsholm L, Paloheimo LI, Osterlind K: Chromogranin A, a significant prognostic factor in small cell lung cancer. Br J Cancer 81 (1999) 667-671
- Fidias P, Grossbard M, Lynch TJ: A phase II study of the immunotoxin N901-blocked ricin in small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 3 (2002) 219-222
- Fischer JR, Schindel M, Bülzebruck H, Lahm H, Krammer PH, Drings P: Long-term survival in small cell lung cancer patients is correlated with high interleukin-2 secretion at diagnosis. J Cancer Res Clin Oncol 126 (2000) 730-733
- Flieder DB: Neuroendocrine tumors of the lung: Recent developments in histopathology. Curr Opin Pulm Med 8 (2002) 275-280
- Fraire AE, Johnson EH, Yesner R, Zhang XB, Spjut HJ, Greenberg SD: Prognostic significance of histopathologic subtype and stage in small cell lung cancer. Hum Pathol 23 (1992) 520-528
- Gajra A, Tatum AH, Newman N, Gamble GP, Lichtenstein S, Rooney MT, Graziano SL: The predictive value of neuroendocrine markers and p53 for response to chemotherapy and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 36 (2002) 159-165
- García-Yuste M, Matilla JM, Alvarez-Gago T, Duque JL, Heras F, Cerezal LJ, Ramos G: Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: a spanish multicenter study. Ann Thorac Surg 70 (2000) 258-263
- Gärtner V, Albes J, Brugger W, Budach W, Duda S, Friedel G, Hruska D, Sökler M, Uckmann FP: Bronchialkarzinom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Eberhard-Karls-Universität Tübingen (1999) 1-22
- Gould VE, Lee I, Wiedenmann B, Moll R, Chejfec G, Franke WW: Synaptophysin: A novel marker for neurons, certain neuroendocrine cells, and their neoplasms. Hum Pathol 17 (1986) 979-983
- Goya T, Asamura H, Yoshimura H, Kato H, Shimokata K, Tsuchiya R, Sohara Y, Miya T, Miyaoka E: Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: a Japanese lung cancer registry study. Lung Cancer 50 (2005) 227-234
- Hammar SP: Lung and pleural neoplasms. In: Dabbs DJ (Ed): Diagnostic Immunhistochemistry. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London (usw.), 2002, S. 267-312
- Hann CL, Rudin CM: Fast, hungry and unstable: finding the Achilles' heel of small-cell lung cancer. Trends Mol Med 13 (2007) 150-157
- Hanna N, Bunn PA, Langer C, Einhorn L, Guthrie T, Beck T, Ansari R, Ellis P, Byrne M, Morrison M, Hariharan S, Wang B, Sandler A: Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreatet extensive-stage disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol 24 (2006) 2038-2043
- Harada M, Yokose T, Yoshida J, Nishiwaki Y, Nagai K: Immunohistochemical neuroendocrine differentiation is an independent prognostic factor in surgically resected large cell carcinoma of the lung. Lung Cancer 38 (2002) 177-184

- Hiroshima K, Iyoda A, Shibuya K, Toyozaki T, Haga Y, Fujisawa T, Ohwada H: Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in Adenocarcinoma of the lung. Ann Thorac Surg 73 (2002) 1732-1735
- Hirsch FR, Matthews MJ, Yesner R: Histopathologic classification of small cell carcinoma of the lung. Cancer 50 (1982) 1360-1366
- Hirsch FR, Ottesen G, Podenphant J, Olsen JH: Tumor heterogeneity in lung cancer based on light microscopic features. A retrospective study of a consecutive series of 200 patients, treated surgically. Virchows Arch 402 (1983) 147-153
- 39 Howe MC, Chapman A, Kerr K, Dougal M, Anderson H, Hasleton PS: Neuroendocrine differentiation in non-small cell lung cancer and its relation to prognosis and therapy. Histopathology 46 (2005) 195-201
- 40 Huber RM: Lungenkarzinom. Internist 47 (2006) 611-622
- Ionescu DN, Treaba D, Gilks CB, Leung S, Renouf D, Laskin J, Wood-Baker R, AM G: Nonsmall cell lung carcinoma with neuroendocrine differentation. An entity of no clinical or prognostic significance. Am J Surg Pathol 31 (2007) 26-32
- Jaques G, Auerbach B, Pritsch M, Wolf M, Madry N, Havemann K: Evaluation of serum neural cell adhesion molecule as a new tumor marker in small cell lung cancer. Cancer 72 (1993) 418-425
- Junker K, Wiethege T, Müller KM: Pathology of small-cell lung cancer. J Cancer Res Clin Oncol 126 (2000) 361-368
- Junker K: Aktuelle morphologische Diagnostik bösartiger Lungentumoren. Pathologe 27 (2006)
- Kanters SD, Lammers J-W, Voest EE: Molecular and biological factors in the prognosis of non-small cell lung cancer. Eur Respir J 8 (1995) 1389-1397
- Kaufmann O, Georgi T, Dietel M: Utility of 123C3 monoclonal antibody against CD56 (NCAM) for the diagnosis of small cell carcinomas on paraffin sections. Hum Pathol 28 (1997) 1373-1378
- Kawahara K, Fukuoka M, Saijo N, Nishiwaki Y, Ikegami H, Tamura T, Shimoyama M, Suemasu K, Furuse K: Prognostic factors and prognostic staging system for small cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol 27 (1997) 158-165
- Kibbelaar RE, Moolenaar KEC, Michalides RJAM, Bodegom PCV, Vanderschueren RG, Wagenaar SS, Dingemans KP, Bitter-Suermann D, Dalesio O, Van Zandwijk N, Mooi WJ: Neural cell adhesion molecule expression, neuroendocrine differentiation and prognosis in lung carcinoma. Eur J Cancer 27 (1991) 431-435
- 49 Kontogianni K, Nicholson AG, Butcher D, Sheppard MN: CD56: a useful tool for the diagnosis of small cell lung carcinomas on biopsies with extensive crush artefact. J Clin Pathol 58 (2005) 978-980
- 50 Kwa HB, Verheijen MG, Litvinov SV, Dijkman JH, Mooi WJ, Van Krieken JH: Prognostic factors in resected non-small cell lung cancer: an immunhistochemical study of 39 cases. Lung Cancer 16 (1996) 35-45
- Lantuejoul S, Moro D, Michalides RJAM, Brambilla C, Brambilla E: Neural cell adhesion molecules (NCAM) and NCAM-PSA expression in neuroendocrine lung tumors. Am J Surg Pathol 22 (1998) 1267-1276
- Lee TK, Esinhart JD, Blackburn LD, Silverman JF: The size of small cell lung carcinoma cells. Ratio to lymphocytes and correlation with specimen size and crush artifact. Anal Quant Cytol Histol 14 (1992) 32-34
- Leong AS, Cooper K, Leong FJ: Manual of Diagnostic Antibodies for Immunohistology. 2. Aufl. Greenwich Medical Media Ltd., London, 2003
- Leslie K, Wick MR, Ritter JH, Mills SE: Neuroendocrine Neoplasms of the Lung. Churchill Livingstone, Philadelphia, Edinburgh, London (usw.), 2005, S. 423-463

- Loy TS, Darkow GV, Quesenberry JT: Immunostaining in the diagnosis of pulmonary neuroendocrine carcinomas. An immunohistochemical study with ultrastuctural correlations. Am J Surg Pathol 19 (1995) 173-182
- Lynch TJ, Lambert JM, Coral F, Shefner J, Wen P, Blattler WA, Collinson AR, Ariniello PD, Braman G, Cook S, Esseltine D, Elias A, Skarin A, Ritz J: Immunotoxin therapy of small-cell lung cancer: a phase I study of N901-blocked ricin. J Clin Oncol 15 (1997) 723-734
- Meert A-P, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Mascaux C, Verdebout J-M, Delmotte P, Lafitte J-J, Sculier J-P: The role of HER-2/neu expression on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature. Br J Cancer 89 (2003) 959-965
- Miyahara R, Tanaka F, Nakagawa T, Matsuoka K, Isii K, Wada H: Expression of neural cell adhesion molecules (polysialylated form of neural cell adhesion molecule and L1-cell adhesion molecule) on resected small cell lung cancer specimens: In relation to proliferation state. J Surg Oncol 77 (2001) 49-54
- Müller KM, Brockmann M: Tumoren der Lunge. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU (Hrsg): Pathologie. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1997, S. 559-567
- Neef H, Haerting J, Schütte W, Dunst J, Schmidt P, Rosendahl W, Slesina W, Lange M: Evaluierung der Qualität der onkologischen Versorgung von Patienten mit Bronchialkarzinom in den Regierungsbezirken Halle und Dessau des Landes Sachsen-Anhalt (HALLUCA). Abschlussbericht. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (2001) 1-139
- Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, Falk R, Travis WD: Small cell lung carcinoma (SCLC). A clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. Am J Surg Pathol 26 (2002) 1184-1197
- Paesmans M, Sculier J-P, Lecomte J, Thiriaux J, Libert P, Sergysels R, Bureau G, Dabouis G, van Cutsem O, Mommen P, Ninane V, Klastersky J: Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma. Cancer 89 (2000) 523-533
- Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC: World Health Organisation Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press, Lyon, 2004, S. 12-25
- Passlick B, Sienel W, Essig KM, Hasse J, Digel W, Martens U, Frommhold H, Henke M, Momm F, Langer M, Kotter E, Moser E, Brink I, Riede U, Freudenberg N, Kayser G, Reiner E: Lungenkarzinom. Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum Freiburg (2005) 1-30
- Portela-Gomes GM, Grimelius L, Johansson H, Wilander E, Stridsberg M: Chromogranin A in human neuroendocrine tumors. An immunhistochemical study with region-specific antibodies. Am J Surg Pathol 25 (2001) 1261-1267
- Potti A, Willardson J, Forseen C, Ganti AK, Koch M, Hebert B, Levitt R, Mehdi SA: Predictive role of HER-2 neu overexpression and clinical features at initial presentation in patients with extensive stage small cell lung carcinoma. Lung Cancer 36 (2002) 257-261
- Pujol JL, Quantin X, Jacot W, Boher J-M, Grenier J, Lamy P-J: Neuroendocrine and cytokeratin serum markers as prognostic determinants of small cell lung cancer. Lung Cancer 39 (2003) 131-138
- Reck M, Jagos U, Grunwald F, Kaukel E, Koschel G, von Pawel J, Hessler S, Gatzemeier U: Long-term survival in SCLC after treatment with paclitaxel, carboplatin and etoposide-A phase II study. Lung Cancer 39 (2003) 63-69

- Remmele W, Stegner HE: Vorschlag zur einheitlichen Definition eines Immunreaktiven Score (IRS) für den immunhistochemischen Östrogenrezeptor-Nachweis (ER-ICA) im Mammakarzinomgewebe. Pathologe 8 (1987) 138-140
- Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD, McGavran MH, Spjut HJ, Yesner R: Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100 consecutive cases. Hum Pathol 16 (1985) 569-579
- 71 Rossi G, Marchioni A, Milani M, Scotti R, Foroni M, Cesinaro AM, Longo L, Migaldi M, Cavazza A: TTF-1, cytokeratin 7, 34ßE12 and CD56/NCAM immunostaining in the subclassification of large cell carcinomas of the lung. Am J Clin Pathol 122 (2004) 884-893
- Rostad H, Naalsund A, Jacobsen R, Strand TE, Scott H, Strom EH, Norstein J: Small cell lung cancer in Norway. Should more patients have been offered surgical therapie? Eur J Cardiothorac Surg 26 (2004) 782-786
- Roy DC, Ouellet S, Le Houillier C, Ariniello PD, Perreault C, Lambert JM: Elimination of neuroblastoma and small-cell lung cancer cells with an anti-neural cell adhesion molecule immunotoxin. J Natl Cancer Inst 21 (1996) 1136-1145
- Said JW, Vimadalal S, Nash G, Shintaku P, Heusser RC, Sassoon AF, Lloyd RV: Immunoreactive neuron-specific enolase, bombesin, and chromogranin as markers for neuroendocrine lung tumors. Hum Pathol 16 (1985) 236-240
- Schleusener JT, Tazelaar HD, Jung SH, Cha SS, Cera PJ, Myers JL, Creagan ET, Goldberg RM, Marschke RF: Neuroendocrine differentation is an independent prognostic factor in chemotherapy-treated nonsmall cell lung carcinoma. Cancer 77 (1996) 1284-1291
- Senden NHM, Timmer EDJ, De Bruine A, Wagenaar SS, van de Velde HJK, Roebroek AJM, van de ven WJM, Broers JLV, Ramaekers FCS: A comparison of NSP-reticulons with conventional neuroendocrine markers in immunophenotyping of lung cancers. J Pathol 182 (1997) 13-21
- 77 Simon GR, H W: Small Cell Lung Cancer. Chest 123 (2003) 259-271
- Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen HH, Olsen JH: Pulmonary neuroendocrine tumors: Incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. Lung Cancer 37 (2002) 127-135
- 79 Sloman A, D'Amico F, Yousem SA: Immunohistochemical markers of prolonged survival in small cell carcinoma of the lung. Arch Pathol Lab Med 120 (1996) 465-472
- Stang A, Pohlabeln H, Müller KM, Jahn I, Giersiepen K, Jöckel K-H: Diagnostic agreement in the histopathological evaluation of lung cancer tissue in a population-based case-control study. Lung Cancer 52 (2006) 29-36
- Stathopoulos GP, Christodoulou C, Stathopoulos J, Skarlos D, Rigatos SK, Giannakakis T, Armenaki O, Antoniou D, Athanasiadis A, Giamboudakis P, Dimitroulis J, Georgatou N, Katis K: Second-line chemotherapy in small cell lung cancer in a modified administration of topotecan combined with paclitaxel: a phase II study. Cancer Chemother Pharmacol (2005)
- Stephens RJ, Bailey AJ, Machin D: Long-term survival in small cell lung cancer: the case for a standard definition. Lung Cancer 15 (1996) 297-309
- Sundaresan V, Reeve JG, Stenning S, Stewart S, Bleehen NM: Neuroendocrine differentation and clinical behavior in non-small cell lung tumors. Br J Cancer 64 (1991) 333-338
- Szczesny TJ, Szczesna A, Shepherd FA, Ginsberg RJ: Surgical treatment of small cell lung cancer. Semin Oncol 30 (2003) 47-56
- Tangjitgamol S, Ramirez PT, Sun CC, See HT, Jhingran A, Kavanagh JJ, Deavers MT: Expression of HER-2/neu, epidermal growth factor receptor, vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2, estrogen receptor and progesterone receptor in small

- cell and large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic and prognostic study. Int J Gynecol Cancer 15 (2005) 646-656
- Thunnissen FB, Schuurbiers OC, den Bakker MA: A critical appraisal of prognostic and predictive factors for common lung cancers. Histopathology 48 (2006) 779-786
- Travis WD, Nicholson SA, Hirsch FR, Pugatch B, Geisinger K, Brambilla E, Gazdar A, Pertersen I, Meyerson M, Hanash SM, Jen J, Takahashi T, Fernandez EA, Capron F: Small cell carcinoma. In: Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC (Eds): World Health Organisation classification of tumours. IARC Press, Lyon, 2004, S. 31-34
- Travis WD, Travis LB, Devesa SS: Lung cancer. Cancer 75 (1995) 191-202
- Viswanathan AK, Deavers MT, Jhingran A, Ramirez PT, Levenback C, Eifel PJ: Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. Gynecol oncol 93 (2004) 27-33
- 90 Vollmer RT, Birch R, Ogden L, Crissman JD. Subclassification of small cell cancer of the lung: the southeastern cancer study group experience. Hum Pathol 16 (1985) 247-252
- Vollmer RT: The effect of cell size on the pathologic diagnosis of small and large cell carcinomas of the lung. Cancer 50 (1982) 1380-1383
- Wu M, Wang B, Gil J, Sabo E, Miller L, Gan L, Burstein DE: P63 and TTF-1 immunostaining. A useful marker panel for distinguishing small cell carcinoma of lung from poorly differentiated squamous cell carcinoma of lung. Am J Clin Pathol 119 (2003) 696-702
- 93 Xu H, Bourne PA, Spaulding BO, Wang HL: High-grade neuroendocrine carcinomas of the lung express K homology domain containing protein overexpressed in cancer but carcinoid tumors do not. Hum Pathol 38 (2007) 555-563
- Yan Y, Chen Y, Zhang Y. Prognostic significance of neuroendocrine differentation in non-small cell lung cancer patient's survival. Chin-Ger J Clin Oncol 4 (2005) 292-296
- Yoshimi I, Ohshima A, Ajiki W, Tsukuma H, Sobue T: A Comparison of trends in the incidence rate of lung cancer by histological type in the osaka cancer registry, Japan and in the surveillance, epidemiology and end results program, USA. Jpn J Clin Oncol 33 (2003) 98-104
- Yun JP, Xiang J, Hou JH, Tian QH, Fu J: Expression of CD56, as a potential diagnostic marker, in small cell carcinoma [Abstract]. Ai Zheng 24 (2005) 1140-1143

7 Anlagen

Tab 7.1: Aufschlüsselung der Codezahlen für die Datenlisten

Variable	Codezahl	Bedeutung
kTNM	1	kTNM I
	2	kTNM II
	3	kTNM III
	4	kTNM IV
DIAG	1	SCLC
	2	CSCLC
	3	LCLC
	4	Adenokarzinom
	5	Plattenepithelkarzinom
	6	adenosquamöses Karzinom
	7	sarkomatoides Karzinom
	8	LCNEC
SY, CGA, CD56, CK19	1	Reaktion war positiv
	2	Reaktion war negativ

Tab. 7.2: Daten 91 kleinzellige Bronchialkarzinome

LNR	ENR	JAHR	GEBDAT	DIAGDAT	STERDAT	kTNM	DIAG	SY	CGA	CD56	CK19
				-	-	_				·	
1	13557	2000	13.03.44	19.09.00	17.12.01	3	1	1	1	1	1
2	16853	2000	04.03.32	02.11.00	24.12.00	3	1	2	2	2	1
3	4248	2000	19.07.28	20.03.00	06.05.00	3	2	2	2	1	1
4	10431	1996	05.10.29	12.07.96	20.03.97		1	2	2	2	1
5	10811	1996	04.10.22	19.07.96	15.09.96	3	1	1	1	1	1
6	10936	1996	03.12.34	24.07.96	22.02.98	3	1	1	1	1	1
7	10941	1996	09.06.30	24.07.96	01.11.98	4	1	2	2	2	1
8	10985	1996	10.11.29	24.07.96	15.08.96	4	1	2	1	2	1
9	10987	1996	26.01.26	24.07.96	04.07.98	1	2	2	2	2	1
10	11195	1996	11.12.25	29.07.96	01.10.96		2	2	1	1	1
11	12081	1996	08.02.41	16.08.96	03.12.97		1	2	1	1	1
12	12442	1996	20.02.33	23.08.96	31.08.96		1	2	1	1	1
13	12478	1996	14.03.40	26.08.96	05.06.97		1	2	2	2	1
14	12518	1996	01.01.30	26.08.96	22.06.97	4	1	2	2	1	1
15	13372	1996	09.03.31	11.09.96	23.09.96	3	1	2	2	1	1
16	13857	1996	10.07.28	20.09.96	08.11.96	4	1	2	2	2	2
17	14515	1996	18.05.24	04.10.96	15.04.97		1	2	2	1	1
18	17353	1996	02.10.19	27.11.96	28.10.97	4	2	2	2	1	1
19	17650	1996	24.09.56	04.12.96	20.04.97		1	2	1	1	1
20	17697	1996	05.04.35	05.12.96	24.12.99		2	2	1	1	1
21	6748	1996	22.08.31	02.05.96	12.03.97	4	1	2	2	1	1
22	7263	1996	02.08.40	10.05.96	29.05.96	4	1	2	2	2	1
23	7449	1996	17.05.54	14.05.96	14.09.96	3	1	1	1	2	1
24	9050	1996	22.11.48	17.06.96	18.01.97		1	2	1	2	1
25	12782	1997	30.07.39	15.09.97	30.03.98		1	2	2	2	1
26	13479	1997	18.05.73	29.09.97		3	2	2	2	1	1
27	14164	1997	21.06.50	14.10.97	25.11.98	4	1	2	2	1	1
28	14205	1997	22.12.33	16.10.97	15.11.03	1	2	1	2	2	1
29	14531	1997	28.05.39	21.10.97	09.01.98	4	1	2			2
30	2347	1997	25.04.51	20.02.97	21.03.98		1	1	2	1	1

31 2347 1997 25.04.51 20.02.97 31.03.98 1 1 1 2 1 1 1 32 4 1 1 33 448 1997 29.06.41 14.01.97 13.12.97 4 1 2 2 1 1 1 1 34 4559 1997 10.03.43 04.04.97 17.03.98 4 1 2 1 1 1 1 2 1 2 3 1 1 3 4 488 1997 26.10.35 09.04.97 18.01.98 1 1 1 2 1 1 1 1 2 1 1 1 3 4 4559 1997 07.02.26 09.05.97 04.02.99 1 1 2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	LNR	ENR	JAHR	GEBDAT	DIAGDAT	STERDAT	KTNM	DIAG	SY	CGA	CD56	CK19
32 4074 1997 23.09.37 27.03.97 11.04.97 3 2 1 2 1 1 33 448 1997 29.06.41 14.01.97 13.12.97 4 1 2 2 1 1 34 4559 1997 10.03.43 04.04.97 17.03.98 4 1 2 1 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 2 1	21	0047	1007			-		4	4	0	4	4
33 448 1997 29.06.41 14.01.97 13.12.97 4 1 2 2 1 1 34 4559 1997 10.03.43 04.04.97 17.03.98 4 1 2 1 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 2 1 2 1 1 1 1 1 1 1 2 2 1 1 1 </td <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td>							0					
34 4559 1997 10.03.43 04.04.97 17.03.98 4 1 2 1 1 1 2 1 1 2 1 1 2 1 1 2 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 1 1 1 2 1												
35 4808 1997 26.10.35 09.04.97 18.01.98 1 1 2 1 2 36 6452 1997 07.02.26 09.05.97 04.02.99 1 2 1 1 1 37 96456 1997 01.12.29 09.05.97 12.07.97 4 1 1 1 1 1 38 6571 1997 08.04.18 13.05.97 19.02.99 2 2 2 1 2 39 7356 1997 29.01.54 28.05.97 28.01.98 4 1 2 2 1 2 40 745 1997 04.12.19 22.01.97 17.06.05 1 1 1 2 1 1 41 8533 1997 13.04.25 18.06.97 12.11.97 1 2 1 1 1 42 8873 1997 06.08.33 25.06.97 29.04.98 4 1 1 1 1 43 9891 1997 08.11.42 15.07.97 </td <td></td>												
36 6452 1997 07.02.26 09.05.97 04.02.99 1 2 1 1 1 37 96456 1997 01.12.29 09.05.97 12.07.97 4 1 2 2 1 2 2 1 2 2 1 1 2 2 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 1 2 1 1 1 1 4 4 1 1 1 1							4					
37 96456 1997 01.12.29 09.05.97 12.07.97 4 1 2 2 1 2 39 7356 1997 29.01.54 28.05.97 28.01.98 4 1 2 2 1 2 40 745 1997 04.12.19 22.01.97 17.06.05 1 1 1 2 1 1 1 41 8533 1997 13.04.25 18.06.97 12.11.97 1 2 1 1 1 42 8873 1997 06.08.33 25.06.97 29.04.98 4 1 1 2 1 1 1 43 9891 1997 08.11.42 15.07.97 02.05.98 4 1 1 1 1 1 1												
38 6571 1997 08.04.18 13.05.97 19.02.99 2 2 2 1 2 39 7356 1997 29.01.54 28.05.97 28.01.98 4 1 2 2 1 2 40 745 1997 04.12.19 22.01.97 17.06.05 1 1 1 2 1 1 41 8533 1997 13.04.25 18.06.97 12.11.97 1 2 1 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 1 2 1												
39 7356 1997 29.01.54 28.05.97 28.01.98 4 1 2 2 1 2 40 745 1997 04.12.19 22.01.97 17.06.05 1 1 1 2 1 1 41 8533 1997 13.04.25 18.06.97 12.11.97 1 2 1							4					
40 745 1997 04.12.19 22.01.97 17.06.05 1 1 1 2 1 1 41 8533 1997 13.04.25 18.06.97 12.11.97 1 2 1 1 1 1 1 2 1												
41 8533 1997 13.04.25 18.06.97 12.11.97 1 2 1 <t< td=""><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></t<>												
42 8873 1997 06.08.33 25.06.97 29.04.98 4 1 1 2 1 1 43 9891 1997 08.11.42 15.07.97 02.05.98 4 1 2 1 1 1 44 10376 1998 03.10.34 21.07.98 14.08.99 4 1 <td>40</td> <td>745</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>17.06.05</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td>	40	745				17.06.05	1	1	1	2	1	1
43 9891 1997 08.11.42 15.07.97 02.05.98 4 1 2 1 1 1 44 10376 1998 03.10.34 21.07.98 14.08.99 4 1	41	8533	1997	13.04.25	18.06.97	12.11.97		1	2	1	1	1
44 10376 1998 03.10.34 21.07.98 14.08.99 4 1 <	42	8873	1997	06.08.33	25.06.97	29.04.98	4	1	1	2	1	1
45 10633 1998 25.05.28 24.07.98 19.08.98 4 2 1 1 1 1 46 10741 1998 12.01.25 29.07.98 05.07.99 2 1 1 2 1 47 10886 1998 26.10.44 30.07.98 28.03.99 4 1 </td <td>43</td> <td>9891</td> <td>1997</td> <td>08.11.42</td> <td>15.07.97</td> <td>02.05.98</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td>	43	9891	1997	08.11.42	15.07.97	02.05.98	4	1	2	1	1	1
46 10741 1998 12.01.25 29.07.98 05.07.99 2 1 1 2 1 47 10886 1998 26.10.44 30.07.98 28.03.99 4 1	44	10376	1998	03.10.34	21.07.98	14.08.99	4	1	1	1	1	1
47 10886 1998 26.10.44 30.07.98 28.03.99 4 1 <	45	10633	1998	25.05.28	24.07.98	19.08.98	4	2	1	1	1	1
48 11168 1998 09.06.47 06.08.98 20.11.99 1 1 2 1 1 49 11513 1998 01.01.71 12.08.98 22.02.99 3 1 1 2 1 1 50 12033 1998 14.03.54 25.08.98 09.06.99 1 1 1 1 1 51 12427 1998 09.10.32 02.09.98 17.09.98 1 2 2 1 1 52 13921 1998 06.07.42 02.10.98 15.02.99 1 1 2 1 1 53 14273 1998 02.12.20 09.10.98 05.04.99 1 1 2 1 1 54 14284 1998 21.05.21 09.10.98 01.12.98 3 1 2 2 2 1 55 15814 1998 23.03.29 09.11.98 16.12.99 3 1 1 1 1 56 1626 1998 21.07.10 03.02.98	46	10741	1998	12.01.25	29.07.98	05.07.99		2	1	1	2	1
49 11513 1998 01.01.71 12.08.98 22.02.99 3 1 1 2 1 1 50 12033 1998 14.03.54 25.08.98 09.06.99 1 1 1 1 1 51 12427 1998 09.10.32 02.09.98 17.09.98 1 2 2 1 1 52 13921 1998 06.07.42 02.10.98 15.02.99 1 1 2 1 1 53 14273 1998 02.12.20 09.10.98 05.04.99 1 1 2 1 2 1 54 14284 1998 21.05.21 09.10.98 01.12.98 3 1 2 2 2 1 55 15814 1998 23.03.29 09.11.98 16.12.99 3 1 1 1 1 1 56 1626 1998 21.07.10 03.02.98 19.08.98 4 1 2 2 1 1 57 17196 1998	47	10886	1998	26.10.44	30.07.98	28.03.99	4	1	1	1	1	1
50 12033 1998 14.03.54 25.08.98 09.06.99 1 1 1 1 51 12427 1998 09.10.32 02.09.98 17.09.98 1 2 2 1 1 52 13921 1998 06.07.42 02.10.98 15.02.99 1 1 2 1 1 53 14273 1998 02.12.20 09.10.98 05.04.99 1 1 2 1 2 1 54 14284 1998 21.05.21 09.10.98 01.12.98 3 1 2 2 2 1 55 15814 1998 23.03.29 09.11.98 16.12.99 3 1 1 1 1 1 56 1626 1998 21.07.10 03.02.98 19.08.98 4 1 2 2 1 1 57 17196 1998 22.08.23 02.12.98 11.05.99 1 2 1 2 1 1 58 17375 1998 06.10.17<	48	11168	1998	09.06.47	06.08.98	20.11.99		1	1	2	1	1
51 12427 1998 09.10.32 02.09.98 17.09.98 1 2 2 1 1 52 13921 1998 06.07.42 02.10.98 15.02.99 1 1 2 1 1 53 14273 1998 02.12.20 09.10.98 05.04.99 1 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2 1 1 2 1 1 2 1 1 2 1 1 2 1 </td <td>49</td> <td>11513</td> <td>1998</td> <td>01.01.71</td> <td>12.08.98</td> <td>22.02.99</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td>	49	11513	1998	01.01.71	12.08.98	22.02.99	3	1	1	2	1	1
52 13921 1998 06.07.42 02.10.98 15.02.99 1 1 2 1 1 53 14273 1998 02.12.20 09.10.98 05.04.99 1 1 2 1 2 1 54 14284 1998 21.05.21 09.10.98 01.12.98 3 1 2 2 2 1 55 15814 1998 23.03.29 09.11.98 16.12.99 3 1 1 1 1 1 56 1626 1998 21.07.10 03.02.98 19.08.98 4 1 2 2 1 1 57 17196 1998 22.08.23 02.12.98 11.05.99 1 2 1 2 1 58 17375 1998 06.10.17 07.12.98 17.01.99 3 2 1 1 59 237 1998 15.06.35 09.01.98 13.05.98 4 2 1 1 1 60 2602 1998 03.02.34 20.02	50	12033	1998	14.03.54	25.08.98	09.06.99		1		1		1
53 14273 1998 02.12.20 09.10.98 05.04.99 1 1 2 1 2 1 54 14284 1998 21.05.21 09.10.98 01.12.98 3 1 2 2 2 1 55 15814 1998 23.03.29 09.11.98 16.12.99 3 1 1 1 1 1 56 1626 1998 21.07.10 03.02.98 19.08.98 4 1 2 2 1 1 57 17196 1998 22.08.23 02.12.98 11.05.99 1 2 1 2 1 58 17375 1998 06.10.17 07.12.98 17.01.99 3 2 1 1 59 237 1998 15.06.35 09.01.98 13.05.98 4 2 1 1 1 60 2602 1998 03.02.34 20.02.98 20.04.98 4 2 2 2 2 1	51	12427	1998	09.10.32	02.09.98	17.09.98		1	2	2	1	1
54 14284 1998 21.05.21 09.10.98 01.12.98 3 1 2 2 2 1 55 15814 1998 23.03.29 09.11.98 16.12.99 3 1 1 1 1 1 56 1626 1998 21.07.10 03.02.98 19.08.98 4 1 2 2 1 1 57 17196 1998 22.08.23 02.12.98 11.05.99 1 2 1 2 1 58 17375 1998 06.10.17 07.12.98 17.01.99 3 2 1 1 59 237 1998 15.06.35 09.01.98 13.05.98 4 2 1 1 1 60 2602 1998 03.02.34 20.02.98 20.04.98 4 2 2 2 2 1	52	13921	1998	06.07.42	02.10.98	15.02.99		1	1	2	1	1
55 15814 1998 23.03.29 09.11.98 16.12.99 3 1 1 1 1 1 56 1626 1998 21.07.10 03.02.98 19.08.98 4 1 2 2 1 1 57 17196 1998 22.08.23 02.12.98 11.05.99 1 2 1 2 1 58 17375 1998 06.10.17 07.12.98 17.01.99 3 2 1 1 1 59 237 1998 15.06.35 09.01.98 13.05.98 4 2 1 1 1 60 2602 1998 03.02.34 20.02.98 20.04.98 4 2 2 2 2 1	53	14273	1998	02.12.20	09.10.98	05.04.99	1	1	2	1	2	1
56 1626 1998 21.07.10 03.02.98 19.08.98 4 1 2 2 1 1 57 17196 1998 22.08.23 02.12.98 11.05.99 1 2 1 2 1 58 17375 1998 06.10.17 07.12.98 17.01.99 3 2 1 1 1 59 237 1998 15.06.35 09.01.98 13.05.98 4 2 1 1 1 1 60 2602 1998 03.02.34 20.02.98 20.04.98 4 2 2 2 2 1	54	14284	1998	21.05.21	09.10.98	01.12.98	3	1	2	2	2	1
57 17196 1998 22.08.23 02.12.98 11.05.99 1 2 1 2 1 58 17375 1998 06.10.17 07.12.98 17.01.99 3 2 1 1 59 237 1998 15.06.35 09.01.98 13.05.98 4 2 1 1 1 60 2602 1998 03.02.34 20.02.98 20.04.98 4 2 2 2 2 1	55	15814	1998	23.03.29	09.11.98	16.12.99	3	1	1	1	1	1
57 17196 1998 22.08.23 02.12.98 11.05.99 1 2 1 2 1 58 17375 1998 06.10.17 07.12.98 17.01.99 3 2 1 1 59 237 1998 15.06.35 09.01.98 13.05.98 4 2 1 1 1 60 2602 1998 03.02.34 20.02.98 20.04.98 4 2 2 2 2 1	56	1626	1998	21.07.10	03.02.98	19.08.98	4	1	2	2	1	1
58 17375 1998 06.10.17 07.12.98 17.01.99 3 2 1 1 59 237 1998 15.06.35 09.01.98 13.05.98 4 2 1 1 1 60 2602 1998 03.02.34 20.02.98 20.04.98 4 2 2 2 2 1	57	17196	1998	22.08.23	02.12.98	11.05.99	1	2	1	2		1
59 237 1998 15.06.35 09.01.98 13.05.98 4 2 1 1 1 1 60 2602 1998 03.02.34 20.02.98 20.04.98 4 2 2 2 2 1							3	2				
60 2602 1998 03.02.34 20.02.98 20.04.98 4 2 2 2 1									1		1	
62 296 1998 24.10.22 12.01.98 09.03.98 1 1 1 1 1												

63 3197 1998 21.12.39 04.03.98 09.05.99 3 2 2 2 2 2 1 1 64 3966 1998 04.05.27 18.03.98 27.02.99 1 1 2 2 2 2 1 1 65 5754 1998 03.07.42 22.04.98 23.11.98 4 1 2 1 2 1 2 1 66 6483 1998 30.10.24 06.05.98 23.09.98 4 1 1 2 2 2 2 1 1 67 6762 1998 06.01.38 12.05.98 21.10.98 4 1 2 2 2 2 1 68 7899 1998 04.08.27 04.06.98 16.05.99 3 1 1 2 2 1 1 1 69 8666 1998 01.04.39 19.06.98 24.12.98 1 1 1 2 1 1 1 70 925 1998 15.08.47 21.01.98 04.12.98 3 1 2 2 2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	LNR	ENR	JAHR	GEBDAT	DIAGDAT	STERDAT	KTNM	DIAG	SY	CGA	CD56	CK19
64 3966 1998 04.05.27 18.03.98 27.02.99 1 1 1 2 2 2 1 1 65 5754 1998 03.07.42 22.04.98 23.11.98 4 1 2 1 2 1 2 1 66 6483 1998 30.10.24 06.05.98 23.09.98 4 1 1 2 2 2 2 1 1 67 6762 1998 06.01.38 12.05.98 21.10.98 4 1 2 2 2 2 1 1 68 7899 1998 04.08.27 04.06.98 16.05.99 3 1 1 1 2 1 1 1 69 8666 1998 01.04.39 19.06.98 24.12.98 1 1 1 2 1 1 1 7 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	60	2107	1000		-	-	2	0	0	2	2	4
65 5754 1998 03.07.42 22.04.98 23.11.98 4 1 2 1 2 1 1 66 6483 1998 30.10.24 06.05.98 23.09.98 4 1 1 1 2 1 1 1 67 6762 1998 06.01.38 12.05.98 21.10.98 4 1 2 2 2 2 1 1 68 7899 1998 04.08.27 04.06.98 16.05.99 3 1 1 1 2 1 1 1 70 925 1998 15.08.47 21.01.98 04.12.98 3 1 2 2 1 1 1 70 925 1998 15.08.47 21.01.98 04.12.98 3 1 2 2 1 1 1 71 10047 1999 26.06.35 09.07.99 06.08.99 4 1 1 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1												
66 6483 1998 30.10.24 06.05.98 23.09.98 4 1 1 2 1 1 67 6762 1998 06.01.38 12.05.98 21.10.98 4 1 2 2 2 1 68 7899 1998 04.08.27 04.06.98 16.05.99 3 1 1 2 1 1 69 8666 1998 01.04.39 19.06.98 24.12.98 3 1 1 2 1 1 70 925 1998 15.08.47 21.01.98 04.12.98 3 1 2 2 1 1 71 10047 1999 26.06.35 09.07.99 06.08.99 4 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 1 1 2 2 1 1 1 1 1 2 2 1												
67 6762 1998 06.01.38 12.05.98 21.10.98 4 1 2 2 2 1 68 7899 1998 04.08.27 04.06.98 16.05.99 3 1 1 2 1 1 69 8666 1998 01.04.39 19.06.98 24.12.98 1 1 1 2 1 1 70 925 1998 15.08.47 21.01.98 04.12.98 3 1 2 2 1 1 71 10047 1999 26.06.35 09.07.99 06.08.99 4 1 1 1 2 1 1 1 2 1<												
68 7899 1998 04.08.27 04.06.98 16.05.99 3 1 1 2 1 1 69 8666 1998 01.04.39 19.06.98 24.12.98 1 1 1 2 1 1 70 925 1998 15.08.47 21.01.98 04.12.98 3 1 2 2 1 1 71 10047 1999 26.06.35 09.07.99 06.08.99 4 1 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 2 1 1 1 1 1 2 1												
69 8666 1998 01.04.39 19.06.98 24.12.98 1 1 1 2 1 1 70 925 1998 15.08.47 21.01.98 04.12.98 3 1 2 2 1 1 71 10047 1999 26.06.35 09.07.99 06.08.99 4 1 1 1 2 1 1 72 10531 1999 15.08.48 20.07.99 am Leben 2 1												
70 925 1998 15.08.47 21.01.98 04.12.98 3 1 2 2 1 1 71 10047 1999 26.06.35 09.07.99 06.08.99 4 1 1 1 2 1 72 10531 1999 15.08.48 20.07.99 am Leben 2 1												
71 10047 1999 26.06.35 09.07.99 06.08.99 4 1 1 1 2 1 72 10531 1999 15.08.48 20.07.99 am Leben 2 1												
72 10531 1999 15.08.48 20.07.99 am Leben 2 1 1 1 73 10779 1999 05.09.37 23.07.99 05.08.00 4 1 2 2 1 1 74 10991 1999 22.09.31 28.07.99 27.04.00 4 1 1 2 1 1 75 11737 1999 31.07.41 13.08.99 26.11.00 3 1 2 2 2 2 76 12282 1999 04.09.42 25.08.99 12.04.00 4 1 2 1 2 1 1 77 2279 1999 28.06.24 12.02.99 03.06.99 4 1 2 1 1 1 78 2643 1999 26.09.35 19.02.99 30.10.99 4 2 1 1 1 1 79 3423 1999 14.11.14 08.03.99							3	1	2	2		1
73 10779 1999 05.09.37 23.07.99 05.08.00 4 1 2 2 1 1 74 10991 1999 22.09.31 28.07.99 27.04.00 4 1 1 2 1 1 75 11737 1999 31.07.41 13.08.99 26.11.00 3 1 2 2 2 2 76 12282 1999 04.09.42 25.08.99 12.04.00 4 1 2 1 2 1 1 77 2279 1999 28.06.24 12.02.99 03.06.99 4 1 2 1 1 1 78 2643 1999 26.09.35 19.02.99 30.10.99 4 2 1 1 1 79 3423 1999 14.11.40 23.03.99 05.05.99 4 1 2 2 2 1 80 4304 1999 14.11.40 23.03.99 15.01.01 3 1 1 1 1 81 45	71	10047	1999	26.06.35	09.07.99	06.08.99	4	1	1	1	2	1
74 10991 1999 22.09.31 28.07.99 27.04.00 4 1 1 2 1 1 75 11737 1999 31.07.41 13.08.99 26.11.00 3 1 2 2 2 2 76 12282 1999 04.09.42 25.08.99 12.04.00 4 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2 1 1 1 2 1 <t< td=""><td>72</td><td>10531</td><td>1999</td><td>15.08.48</td><td>20.07.99</td><td>am Leben</td><td></td><td>2</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></t<>	72	10531	1999	15.08.48	20.07.99	am Leben		2	1	1	1	1
75 11737 1999 31.07.41 13.08.99 26.11.00 3 1 2 2 2 2 76 12282 1999 04.09.42 25.08.99 12.04.00 4 1 2 1 2 1 77 2279 1999 28.06.24 12.02.99 03.06.99 4 1 2 1 1 1 78 2643 1999 26.09.35 19.02.99 30.10.99 4 2 1 1 1 1 79 3423 1999 14.11.14 08.03.99 05.05.99 4 1 2 2 2 1 80 4304 1999 14.11.40 23.03.99 15.01.01 3 1 1 1 1 81 4529 1999 04.03.27 26.03.99 15.11.99 4 1 1 1 2 1 82 4904 1999 05.09.51 06.04.99 17.09.99 3 2 1 2 1 1 83 5337	73	10779	1999	05.09.37	23.07.99	05.08.00	4	1	2	2	1	1
76 12282 1999 04.09.42 25.08.99 12.04.00 4 1 2 1 2 1 77 2279 1999 28.06.24 12.02.99 03.06.99 4 1 2 1 1 1 78 2643 1999 26.09.35 19.02.99 30.10.99 4 2 1 1 1 1 79 3423 1999 14.11.14 08.03.99 05.05.99 4 1 2 2 2 1 80 4304 1999 14.11.40 23.03.99 15.01.01 3 1 1 1 1 81 4529 1999 04.03.27 26.03.99 15.11.99 4 1 1 1 1 82 4904 1999 05.09.51 06.04.99 17.09.99 3 2 1 2 1 1 83 5337 1999 08.07.36 14.04.99 17.05.99 3 1 2 1 2 1 84 5379 19	74	10991	1999	22.09.31	28.07.99	27.04.00	4	1	1	2	1	1
77 2279 1999 28.06.24 12.02.99 03.06.99 4 1 2 1 1 1 78 2643 1999 26.09.35 19.02.99 30.10.99 4 2 1 1 1 1 79 3423 1999 14.11.14 08.03.99 05.05.99 4 1 2 2 2 1 80 4304 1999 14.11.40 23.03.99 15.01.01 3 1 1 1 1 81 4529 1999 04.03.27 26.03.99 15.11.99 4 1 1 1 1 1 82 4904 1999 05.09.51 06.04.99 17.09.99 3 2 1 2 1 1 83 5337 1999 05.03.34 13.04.99 31.05.00 3 1 2 1 2 1 84 5379 1999 08.07.36 14.04.99 17.05.99 3 1 2 1 1 1 85 5972 </td <td>75</td> <td>11737</td> <td>1999</td> <td>31.07.41</td> <td>13.08.99</td> <td>26.11.00</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td>	75	11737	1999	31.07.41	13.08.99	26.11.00	3	1	2	2	2	2
78 2643 1999 26.09.35 19.02.99 30.10.99 4 2 1 1 1 79 3423 1999 14.11.14 08.03.99 05.05.99 4 1 2 2 2 1 80 4304 1999 14.11.40 23.03.99 15.01.01 3 1 1 1 1 81 4529 1999 04.03.27 26.03.99 15.11.99 4 1 1 1 2 1 82 4904 1999 05.09.51 06.04.99 17.09.99 3 2 1 2 1 1 83 5337 1999 05.03.34 13.04.99 31.05.00 3 1 2 1 2 1 84 5379 1999 08.07.36 14.04.99 17.05.99 3 1 2 1 2 1 85 5972 1999 14.04.43 23.04.99 08.02.00 3 1 2 1 1 86 6342 1999	76	12282	1999	04.09.42	25.08.99	12.04.00	4	1	2	1	2	1
79 3423 1999 14.11.14 08.03.99 05.05.99 4 1 2 2 2 1 80 4304 1999 14.11.40 23.03.99 15.01.01 3 1 1 1 1 81 4529 1999 04.03.27 26.03.99 15.11.99 4 1 1 1 2 1 82 4904 1999 05.09.51 06.04.99 17.09.99 3 2 1 2 1 1 83 5337 1999 05.03.34 13.04.99 31.05.00 3 1 2 1 2 1 84 5379 1999 08.07.36 14.04.99 17.05.99 3 1 2 1 2 1 85 5972 1999 14.04.43 23.04.99 08.02.00 3 1 2 1 1 86 6342 1999 03.08.30 30.04.99 12.08.00 4 1 2 2 2 1 87 7900 199	77	2279	1999	28.06.24	12.02.99	03.06.99	4	1	2	1	1	1
80 4304 1999 14.11.40 23.03.99 15.01.01 3 1 1 1 81 4529 1999 04.03.27 26.03.99 15.11.99 4 1 1 1 2 1 82 4904 1999 05.09.51 06.04.99 17.09.99 3 2 1 2 1 1 1 83 5337 1999 05.03.34 13.04.99 31.05.00 3 1 2 1 2 1 2 1 84 5379 1999 08.07.36 14.04.99 17.05.99 3 1 2 1 2 1 85 5972 1999 14.04.43 23.04.99 08.02.00 3 1 2 1 1 1 86 6342 1999 03.08.30 30.04.99 12.08.00 4 1 2 2 1 1 87 7900 1999 11.01.41 01.06.99 24.08.99 4 2 2 2 2 1	78	2643	1999	26.09.35	19.02.99	30.10.99	4	2	1	1	1	1
81 4529 1999 04.03.27 26.03.99 15.11.99 4 1 1 1 2 1 82 4904 1999 05.09.51 06.04.99 17.09.99 3 2 1 2 1 1 1 83 5337 1999 05.03.34 13.04.99 31.05.00 3 1 2 1 2 1 84 5379 1999 08.07.36 14.04.99 17.05.99 3 1 2 1 2 1 85 5972 1999 14.04.43 23.04.99 08.02.00 3 1 2 1 1 1 86 6342 1999 03.08.30 30.04.99 12.08.00 4 1 2 2 1 1 87 7900 1999 11.01.41 01.06.99 24.08.99 4 2 2 2 2 1 88 8083 1999 13.03.30 03.06.99 14.02.00 3 1 1 1 1 89	79	3423	1999	14.11.14	08.03.99	05.05.99	4	1	2	2	2	1
82 4904 1999 05.09.51 06.04.99 17.09.99 3 2 1 2 1 1 83 5337 1999 05.03.34 13.04.99 31.05.00 3 1 2 1 2 1 84 5379 1999 08.07.36 14.04.99 17.05.99 3 1 2 1 2 1 85 5972 1999 14.04.43 23.04.99 08.02.00 3 1 2 1 1 1 86 6342 1999 03.08.30 30.04.99 12.08.00 4 1 2 2 1 1 87 7900 1999 11.01.41 01.06.99 24.08.99 4 2 2 2 2 1 88 8083 1999 13.03.30 03.06.99 14.02.00 3 1 1 1 89 9036 1999 31.03.37 23.06.99 13.07.99 4 2 1 1 1 90 9054 1999	80	4304	1999	14.11.40	23.03.99	15.01.01	3	1	1			1
83 5337 1999 05.03.34 13.04.99 31.05.00 3 1 2 1 2 1 84 5379 1999 08.07.36 14.04.99 17.05.99 3 1 2 1 2 1 85 5972 1999 14.04.43 23.04.99 08.02.00 3 1 2 1 1 1 86 6342 1999 03.08.30 30.04.99 12.08.00 4 1 2 2 1 1 87 7900 1999 11.01.41 01.06.99 24.08.99 4 2 2 2 2 1 88 8083 1999 13.03.30 03.06.99 14.02.00 3 1 1 1 1 89 9036 1999 31.03.37 23.06.99 13.07.99 4 2 1 1 1 1 90 9054 1999 28.10.25 23.06.99 13.03.00 4 1 2 1 1 1	81	4529	1999	04.03.27	26.03.99	15.11.99	4	1	1	1	2	1
84 5379 1999 08.07.36 14.04.99 17.05.99 3 1 2 1 2 1 85 5972 1999 14.04.43 23.04.99 08.02.00 3 1 2 1 1 1 86 6342 1999 03.08.30 30.04.99 12.08.00 4 1 2 2 1 1 87 7900 1999 11.01.41 01.06.99 24.08.99 4 2 2 2 2 1 88 8083 1999 13.03.30 03.06.99 14.02.00 3 1 1 1 89 9036 1999 31.03.37 23.06.99 13.07.99 4 2 1 1 1 90 9054 1999 28.10.25 23.06.99 13.03.00 4 1 2 1 1 1	82	4904	1999	05.09.51	06.04.99	17.09.99	3	2	1	2	1	1
85 5972 1999 14.04.43 23.04.99 08.02.00 3 1 2 1 1 1 86 6342 1999 03.08.30 30.04.99 12.08.00 4 1 2 2 1 1 87 7900 1999 11.01.41 01.06.99 24.08.99 4 2 2 2 2 1 88 8083 1999 13.03.30 03.06.99 14.02.00 3 1 1 1 1 89 9036 1999 31.03.37 23.06.99 13.07.99 4 2 1 1 1 2 90 9054 1999 28.10.25 23.06.99 13.03.00 4 1 2 1 1 1	83	5337	1999	05.03.34	13.04.99	31.05.00	3	1	2	1	2	1
86 6342 1999 03.08.30 30.04.99 12.08.00 4 1 2 2 1 1 87 7900 1999 11.01.41 01.06.99 24.08.99 4 2 2 2 2 1 88 8083 1999 13.03.30 03.06.99 14.02.00 3 1 1 1 1 89 9036 1999 31.03.37 23.06.99 13.07.99 4 2 1 1 1 2 90 9054 1999 28.10.25 23.06.99 13.03.00 4 1 2 1 1 1	84	5379	1999	08.07.36	14.04.99	17.05.99	3	1	2	1	2	1
86 6342 1999 03.08.30 30.04.99 12.08.00 4 1 2 2 1 1 87 7900 1999 11.01.41 01.06.99 24.08.99 4 2 2 2 2 1 88 8083 1999 13.03.30 03.06.99 14.02.00 3 1 1 1 1 89 9036 1999 31.03.37 23.06.99 13.07.99 4 2 1 1 1 2 90 9054 1999 28.10.25 23.06.99 13.03.00 4 1 2 1 1 1	85	5972	1999	14.04.43	23.04.99	08.02.00	3	1	2	1	1	1
87 7900 1999 11.01.41 01.06.99 24.08.99 4 2 2 2 2 1 88 8083 1999 13.03.30 03.06.99 14.02.00 3 1 1 1 89 9036 1999 31.03.37 23.06.99 13.07.99 4 2 1 1 1 2 90 9054 1999 28.10.25 23.06.99 13.03.00 4 1 2 1 1 1								1				
88 8083 1999 13.03.30 03.06.99 14.02.00 3 1 1 1 89 9036 1999 31.03.37 23.06.99 13.07.99 4 2 1 1 1 2 90 9054 1999 28.10.25 23.06.99 13.03.00 4 1 2 1 1 1												
89 9036 1999 31.03.37 23.06.99 13.07.99 4 2 1 1 1 2 90 9054 1999 28.10.25 23.06.99 13.03.00 4 1 2 1 1 1												
90 9054 1999 28.10.25 23.06.99 13.03.00 4 1 2 1 1 1										1	1	
41 4560 1999 11 11 32 11 11 44 112 115 111 /1 2 2 2 1 1 1 1	91	9560	1999	11.10.32	01.07.99	02.05.00	4	2	2	1	1	1

Freie Felder: Daten nicht verfügbar

Tab. 7.3: Daten 40 nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome

LNR	ENR	JAHR	GEBDAT	DIAGDAT	STERDAT	KTNM	DIAG	SY	CGA	CD56
1	16039	2000	19.06.54	08.11.00	15.04.01		4	2	2	2
2	10337	1996	21.10.25	11.07.96	25.06.99	1	4	2	2	2
3	16195	1996	15.01.30	08.11.96	am Leben		5	2	2	2
4	17509	1996	27.03.20	29.12.96	15.02.01	1	4	2	2	1
5	6456	1996	26.05.54	25.04.96	am Leben	2	4	2	2	2
6	8320	1996	02.01.30	03.06.96	16.05.98		4	2	2	2
7	9163	1996	02.12.29	21.06.96	am Leben		4	2	2	2
8	9203	1996	18.09.27	19.06.96	25.06.97	1	5	2	2	2
9	9601	1996	04.02.29	28.06.96	am Leben	1	6	1	2	1
10	1149	1997	12.04.42	28.01.97	09.08.98		5	2	2	2
11	11556	1997	22.04.28	21.08.97	30.01.98	3	4	2	2	2
12	15485	1997	09.12.58	10.11.97	am Leben		4	2	2	2
13	16032	1997	02.06.35	21.11.97	23.03.00		5	2	2	2
14	2056	1997	17.07.36	13.02.97	19.04.98	2	3	2	2	2
15	2344	1997	08.09.36	19.02.97	02.07.97		3	2	2	2
16	340	1997	23.11.32	14.01.97	03.09.00		4	2	2	2
17	342	1997	30.05.34	15.01.97	07.01.98		5	2	2	2
18	7178	1997	10.02.29	26.05.97	13.11.97		7	2	2	2
19	15444	1998	19.11.26	03.11.98	am Leben	1	4	2	2	2
20	16424	1998	11.08.40	19.11.98	am Leben		5	2	2	2
21	3959	1998	12.03.26	20.03.98	am Leben	1	4	2	2	2
22	5813	1998	12.11.25	24.04.98	15.06.02	1	5	2	2	2
23	9053	1998	12.12.29	26.06.98	15.02.99		4	2	2	2
24	9564	1998	24.06.29	06.07.98	25.09.99	3	8	1	1	2
25	10303	1999	28.04.27	20.07.99	15.05.05	3	6	2	2	2
26	11040	1999	06.09.25	29.07.99	am Leben	1	5	2	2	2
27	11584	1999	21.09.22	11.08.99	am Leben	2	5	2	2	2
28	12102	1999	22.03.45	23.08.99	18.01.01	1	4	2	2	2
29	13458	1999	03.09.30	22.09.99	am Leben	3	5	2	2	2
30	14000	1999	20.12.30	07.10.99	am Leben	2	5	2	2	2

LNR	ENR	JAHR	GEBDAT	DIAGDAT	STERDAT	kTNM	DIAG	SY	CGA	CD56
31	14457	1999	03.06.41	12.10.99	04.07.00	3	5	2	2	2
32	2240	1999	09.05.29	12.02.99	11.03.99	3	4	2	2	2
33	266	1999	05.05.24	12.12.98	12.12.98	1	5	2	2	2
34	6118	1999	04.06.41	29.04.99	10.06.00	3	5	2	2	2
35	7528	1999	11.03.33	26.05.99	am Leben	3	5	2	2	2
36	8581	1999	20.04.35	14.06.99	21.08.01	3	4	2	2	2
37	8732	1999	20.12.40	18.06.99	10.09.99	3	4	2	2	2
38	9057	1999	07.10.40	23.06.99	19.06.00	3	5	2	2	2
39	9221	1999	15.09.35	25.06.99	am Leben	3	6	2	2	2
40	9780	1999	23.09.35	26.07.99	26.09.99	3	5	2	2	2

Freie Felder: Daten nicht verfügbar

8 Thesen

- 1. Für die onkologische Therapie ist die Unterscheidung zwischen kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom ausschlaggebend.
- 2. Die morphologische Variabilität der Bronchialkarzinome erschwert manchmal die Differentialdiagnose. Deswegen kann der Einsatz neuroendokriner Marker wie Synaptophysin, Chromogranin und CD56 notwendig werden.
- 3. Es ist bekannt, dass 10-30 % der nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome eine fokale neuroendokrine Differenzierung aufweisen.
- 4. Der Nachweis einer neuroendokrinen Differenzierung erzielte in wissenschaftlichen Arbeiten widersprüchliche Einflüsse auf die Überlebenszeit beim kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom.
- 5. CD56 erwies sich hinsichtlich Sensitivität und Spezifität als effektivster neuroendokriner Marker. Die höchste Sensitivität wurde durch die Kombination von CD56 und Chromogranin erreicht. Synaptophysin erbrachte keinen zusätzlichen diagnostischen Nutzen.
- 6. Der Einsatz von CD56 ist aufgrund von Verteilung und Intensität der Färbereaktion besonders in stark gequetschten Biopsiematerial anzustreben.
- 7. Die Spezifitäten von Synaptophysin, Chromogranin und CD56 lagen sehr hoch.
- 8. Es ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Nachweis einer neuroendokrinen Differenzierung und dem klinischen Tumorstadium.
- 9. Die Mehrzahl der kleinzelligen Bronchialkarzinome exprimieren Zytokeratin 19.
- 10. Das Muster der Zytokeratin 19 Expression zeigte keinen Einfluss auf die Überlebenszeit bei Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinom.
- 11. Wichtigster bekannter Prognosefaktor für das kleinzellige Bronchialkarzinom ist das klinische/pathologische Tumorstadium. Die Bestimmung histologischer bzw. immunhistochemischer Prognosefaktoren ist bisher nicht überzeugend gelungen.
- 12. Die beiden Subtypen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (SCLC, CSCLC) erwiesen sich in keiner Hinsicht als prognoserelevant.

Tabellarischer Lebenslauf

Personendaten	
Vor- und Zunahme:	Christian Kammin
Geburtsdatum:	07. Oktober 1980
Geburtsort:	Halle/Saale
Familienstand:	ledig
Hauptwohnsitz:	Netzweg 1, 06120 Halle
Schulbildung	
1987 bis 1991	Grundschule Lieskau
1991 bis 1993	Realschule Dölau
1993 bis 1999	Gymnasium im Bildungszentrum Halle
Wehrdienst	
1999 bis 2001	Ausbildung zum Reserveoffizier beim Heer
Studium	
seit 2001	Studium der Humanmedizin an der Martin-
	Luther-Universität Halle-Wittenberg
Halle, den	

Christian Kammin

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne

Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen

direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle

gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die

entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer

Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar

geldwerte Leistungen für die Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der

vorliegenden Dissertation stehen.

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Die Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer

anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, den

Christian Kammin

Teile der Ergebnisse der Arbeit wurden publiziert:

Abstract: Kammin C, Taege C, Göbel S, Haerting S, Stang A, Hauptmann S: Diagnostischer

Nutzen und prognostische Relevanz immunhistochemischer Marker einer neuroendokrinen

Differenzierung beim kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom.

Pathology – Research and Practice 203 (2007) 385

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Steffen Hauptmann danke ich für die Ermöglichung der Promotion und die konstruktive Kritik bei der Durchsicht des Manuskriptes.

Herrn Prof. Dr. Johannes Haerting danke ich für die Überlassung relevanter Daten aus der HALLUCA-Studie sowie seinen Anregungen und Hinweisen zur Realisierung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Christiane Taege für die hilfreiche und unkomplizierte Zusammenarbeit bei der Durchführung und Fertigstellung der Arbeit.

Darüber hinaus danke ich allen denjenigen, die direkt und indirekt zum Gelingen der Arbeit beitrugen, indem sie mir durch ihren Rat und ihre Unterstützung behilflich waren.