

**Aus dem Institut für Klinische Chemie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Komm. Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Seidel**

**Die prognostische Aussagekraft  
onkologischer Biomarker im operablen Stadium  
des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms**

**Dissertation**

**Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**Vorgelegt von**

**Florian Blankenburg  
aus München**

**2010**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. Dr. h.c. D. Seidel

Mitberichterstatter:

Priv. Doz. Dr. Stefan Ihrler

Priv. Doz. Dr. Annette Pohl-Koppe

Mitbetreuung durch die  
promovierte Mitarbeiterin:

Frau Dr. med. Petra Stieber

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 17.06.2010

## GEWIDMET MEINEN ELTERN

1. EINLEITUNG .....	1
1.1 Epidemiologie des Lungenkarzinoms .....	1
1.2 Ätiologie.....	2
1.3 Klinik.....	4
1.4 Diagnostik des Lungenkarzinoms .....	5
1.5 Histopathologische Aspekte .....	9
1.5.1 Lokalisation .....	9
1.5.2 Histologische Typen und Grading.....	9
1.5.3 Tumorklassifikation .....	11
1.5.4 Metastasierung .....	13
1.6 Therapieverfahren .....	14
1.6.1 Kleinzelliges Lungenkarzinom .....	14
1.6.2 Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom .....	15
1.6.3 Palliative Therapie.....	17
1.7 Nachsorge.....	18
1.8 Prognose .....	19
1.9 Tumormarker beim Lungenkarzinom .....	19
1.10 Ziele der Arbeit .....	22
2. MATERIAL UND METHODEN .....	23
2.1 Patienten .....	23
2.2 Methoden.....	29
2.2.1 CEA.....	29
2.2.2 CYFRA 21-1 .....	29
2.2.3 Weitere laborchemische Parameter .....	30
2.3 Statistik.....	34
3. ERGEBNISSE.....	38
3.1 Laborparameter .....	38
3.1.1 Beeinflussung der Wertlagen durch klinische Kenngrößen.....	38
3.1.1.1 Onkologische Biomarker.....	38
3.1.1.2 Serumchemische Parameter .....	45
3.1.2 Korrelation der Laborparameter.....	53
3.1.3 Zusammenfassung .....	55
3.2 Univariate Analyse.....	56

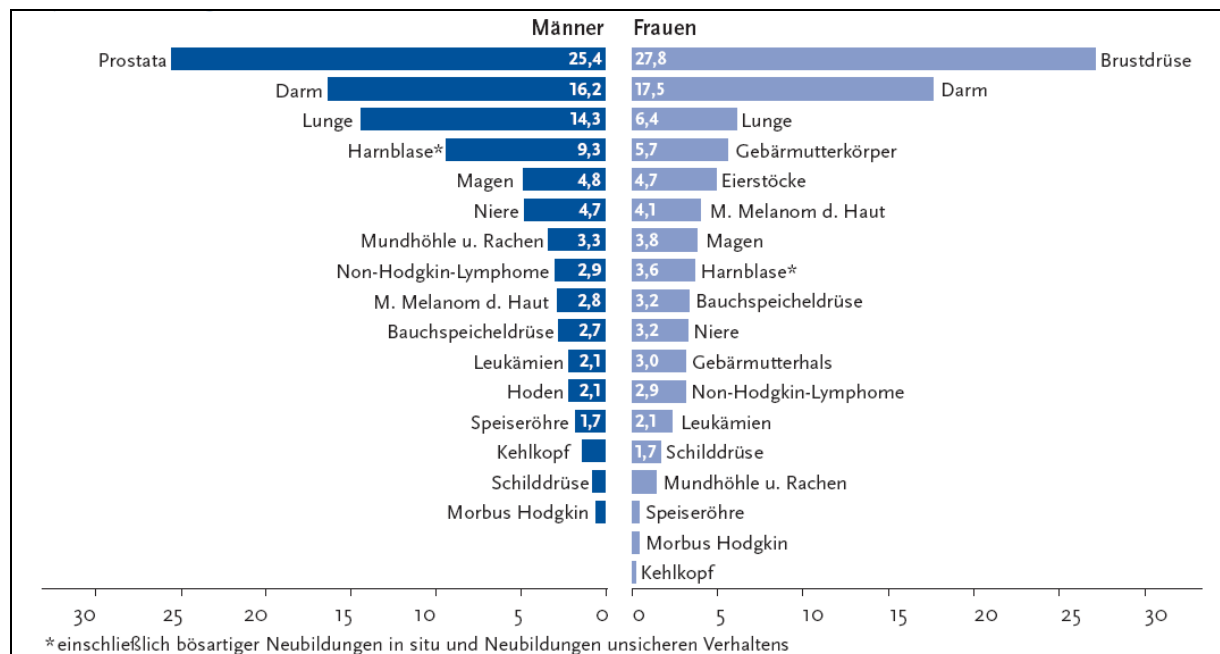
3.2.1 Univariate Überlebensanalyse abhängig von klinischen Parametern .....	56
3.2.2 Univariate Betrachtung der Laborparameter im Gesamtkollektiv .....	65
3.2.2.1 Onkologische Biomarker.....	65
3.2.2.2 Serumchemische Parameter .....	67
3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der univariaten Betrachtung.....	94
3.3 Multivariate Analyse .....	95
3.3.1 Multivariate Überlebensmodelle .....	95
3.3.1.1 Modell I.....	95
3.3.1.2 Modell II.....	97
3.3.2 Anwendung des multivariaten Modells II auf klinische Gruppen .....	99
3.3.2.1 Alter.....	99
3.3.2.2 Geschlecht .....	101
3.3.2.3 Histologie .....	103
3.3.2.4 UICC Stadium .....	106
3.3.3 Vergleich der beiden multivariaten Modelle für das 2-Jahresüberleben.....	109
3.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariaten Analyse.....	110
4. DISKUSSION .....	111
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	134
6. LITERATURVERZEICHNIS .....	137
7. ANHANG.....	154

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Epidemiologie des Lungenkarzinoms

### *Inzidenz und Mortalität*

Weltweit ist das Lungenkarzinom der häufigste maligne Tumor des Mannes. Außerdem verursacht es mehr als 1000000 Todesfälle pro Jahr [Parkin, 2005]. 2005 stand das Lungenkarzinom bei beiden Geschlechtern an zweiter Stelle neuauftretener Malignome mit mehr als 93000 neuauftretenden Fällen bei den Männern und mehr als 75000 neuauftretenden Lungenkarzinomen bei den Frauen. Doch nicht nur bei den neuauftretenden Karzinomen spielt das Lungenkarzinom eine wichtige Rolle, sondern auch in der Todesursachenstatistik. Allein in den USA starben 2005 mehr als 163000 Menschen an einem Lungenkarzinom. Dabei waren 90000 Männer betroffen, was 31% der Krebstoten entspricht, und 73000 Frauen, was 27% der Krebstoten entspricht [Jemal, 2005]. In Deutschland sehen die Zahlen ähnlich aus. Nach den letzten Zahlen des RKI von 2008 starben im Jahr 2004 knapp 29000 Männer an Lungenkrebs, was 26,0% der Krebstoten entspricht, und bei den Frauen starben knapp 11000 an Lungenkrebs, was 11,2% ausmacht (Abbildung 1) [RKI, 2008].



**Abbildung 1: Prozentualer Anteil an der Zahl der Krebssterbefälle in Deutschland 2004**

**Männer n= 110.745, Frauen n= 98.079. Aus: Krebs in Deutschland. 6. überarbeitete Auflage 2008, Robert Koch Institut**

In Deutschland wurde die höchste Inzidenz des Lungenkarzinoms bei Männern Mitte der 1970er bis Ende der 1980er Jahre erreicht. Seitdem stieg die Zahl der jährlich neuauftretenden Fälle nur mehr mäßig an und seit Mitte der 1990er Jahren ist sogar ein abnehmender Trend bei Inzidenz und Mortalität zu beobachten [RKI, 2008]. Im Gegensatz dazu steigt die Inzidenz bei Frauen weiterhin stetig an, wobei in Cancer Statistics 2005 ein Gleichbleiben der neuen Lungenkrebsfälle bei beiden Geschlechtern zusammen beschrieben worden ist [Jemal, 2005]. Die Zahl der neuauftretenden Lungenkarzinome bei Frauen hat sich von knapp 5300 Fällen im Jahre 1983 auf über 13000 Fällen 2004 mehr als verdoppelt (Krebsinzidenzschätzung für Deutschland 2004, RKI). Der ansteigende Trend ist auch in den letzten Jahren zu verzeichnen gewesen. 2002 lag die Zahl der neuauftretenden Lungenkarzinomfälle bei Frauen in Deutschland bei 12000, wohingegen es 2004 bereits mehr als 13000 Fälle waren [RKI, 2006; RKI, 2008]. Dieser frappierende Unterschied rührt wohl am ehesten von den veränderten Rauchgewohnheiten der Frauen her.

## **1.2 Ätiologie**

### *Zigarettenrauch*

Bereits Ende der 1930er Jahre wurde von deutschen Forschern eine Korrelation zwischen Rauchen und Lungenkrebs erkannt [RKI, 2006]. Diese Erkenntnis wurde 20 Jahre später in epidemiologischen Studien, welche in England durchgeführt wurden, bestätigt [Hecht, 1999]. Es wird angenommen, dass etwa 90% der Fälle von Lungenkarzinomen bei Männern und 60% bei Frauen mit Rauchen assoziiert sind [Agudo, 2000; IARC, 2004; RKI, 2008]. Daraus ist ersichtlich, dass das Rauchen der Hauptrisikofaktor ist, ein Lungenkarzinom zu entwickeln [RKI, 2006; Häußinger, 2009]. Es wurde eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung von der Dauer des Zigarettenkonsums zur Anzahl der gerauchten Zigaretten und zur Intensität der Inhalation gefunden, wobei das individuelle Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, um das vier- bis dreißigfache gegenüber einem Nichtraucher erhöht sein kann [Kreuzer, 2006; Häußinger, 2009]. Zigarettenrauch enthält insgesamt ca. 7000 unterschiedliche chemische Substanzen, davon 55 gesicherte Karzinogene, die von der International Agency for Research on Cancer (IARC) entweder beim Tier oder beim Menschen untersucht worden sind. Darunter sind insbesondere die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAH) und Nitrosamine zu nennen, sowie weitere Ko-Karzinogene und Tumorpromotoren [Häußinger, 2009; Hecht, 1999]. Es könnten durchaus noch mehr karzinogene Stoffe im Zigarettenrauch enthalten sein, die aber bis dato nicht hinreichend untersucht sind [Hecht, 1999]. Doch nicht

nur das Aktivrauchen, sondern auch das Passivrauchen stellt einen wichtigen Entstehungsfaktor, gerade beim Lungenkarzinom, dar. Unter Passivrauchen versteht man die inhalative Aufnahme von Tabakrauch aus der Raumluft. Es wurde schon früh vermutet, dass es einen Zusammenhang gibt zwischen der Exposition gegenüber Passivrauch und dem Auftreten von Lungenkarzinomen. So wurden bereits in den 1980er Jahren prospektive Studien in Japan durchgeführt, in denen nie rauchende Ehefrauen stark rauchender Ehemänner untersucht wurden [Hiramaya, 1981]. So geht man bei chronischem Mitrauchen im beruflichen, öffentlichen und privaten Bereich von einem erhöhten Lungenkarzinomrisiko aus. Beispielsweise hat Boffetta 2002 in einer Metaanalyse herausgefunden, dass das Lungenkarzinomrisiko um bis zu 25% steigt, wenn ein Nichtraucher einen Raucher heiratet [Boffetta, 2002]. Diese Risikoerhöhung wurde durch weitere Untersuchungen sowohl im privaten Bereich als auch am Arbeitsplatz bestätigt [Taylor, 2001; Boffetta, 2002]. Insgesamt gesehen kann man davon ausgehen, dass etwa 4% der Todesfälle durch Lungenkarzinome durch Passivrauchen verursacht werden [Häußinger, 1998].

### *Berufliche Exposition*

Neben den Lungenkrebsfällen, die durch Zigarettenrauch verursacht werden, spielen auch solche Fälle eine Rolle, die durch berufliche Exposition gegenüber Schadstoffen verursacht werden. Dazu zählen unter anderem Stoffe wie z.B. Asbest, Beryllium, Arsen, Cadmium, Chrom-VI-Verbindungen, Senfgas, Nickel, Vinylchlorid, Gammastrahlen, Alphastrahlen (Radon) sowie Nitrosamine. Man kann davon ausgehen, dass etwa vier Prozent aller Krebstodesfälle und unter Männern circa 15 Prozent der Lungenkrebstodesfälle auf berufliche Expositionen zurückzuführen sind [Doll, 1981; Popp, 2003]. Dass seit 1980 die Absolutzahlen an anerkannten berufsbedingten Krebserkrankungen in Deutschland zunehmen, ist vor allem auf die Spätfolgen von Asbestexposition und die Einbeziehung der Bergleute aus dem Uranerzbergbau der Wismut AG in der ehemaligen DDR zurückzuführen.

### *Umweltbelastung*

Wichmann geht in seiner Arbeit über den Nutzen von Dieselpartikelfiltern aus dem Jahre 2003 davon aus, dass etwa 1100 – 2200 Menschen, die in Deutschland an einem Lungenkarzinom versterben, durch Kfz-Abgase verursachte Lungenkarzinome hatten [Wichmann, 2003]. Die gesamte Bedeutung der Feinstaubbelastung für das Auftreten von Lungenkarzinomen ist jedoch noch nicht abschließend untersucht. Es besteht zwar ein Unterschied in der Inzidenz von Lungenkarzinomen zwischen Stadtbevölkerung und



Landbevölkerung, aber genaue Pathomechanismen der Tumorgenese müssen noch untersucht werden.

### 1.3 Klinik

Die Symptome, die Patienten mit Lungenkarzinom zum Arzt führen, sind stark abhängig von der Lokalisation, dem Stadium und der Ausbreitung des Tumors. Typische Frühsymptome, die eine frühe Diagnosestellung ermöglichen, existieren in dieser Form beim Lungenkarzinom nicht. So manifestieren sich etwa 70% der malignen Lungentumoren mit Symptomen einer bereits fortgeschrittenen Erkrankung. Die bei Erstvorstellung eines Patienten mit Lungenkarzinom am häufigsten genannten Symptome sind chronischer Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen, Gewichtsverlust, supraklavikuläre Lymphknotenschwellung, Hämoptysen, Knochenschmerzen, Heiserkeit und Schluckbeschwerden. Symptome einer extrathorakalen Metastasierung bzw. einer Ausbreitung des Tumors in benachbarte Strukturen können Heiserkeit (Rekurrensparese), Horner-Syndrom (Infiltration Ggl. stellatum), Brachialgien (Infiltration Plexus brachialis), Krampfanfälle (zerebrale Metastasierung) und viele weitere sein. Abbildung 2 zeigt die Verteilung der häufigsten Symptome, die von Patienten angegeben werden. Die Ausprägung und die Dauer der Symptome sind von prognostischer Bedeutung [Behr, 2009; Classen, 2004]. Gelegentlich zeigen kleinzellige Karzinome durch ihre ektope Hormonproduktion paraneoplastische Syndrome, wie zum Beispiel ein durch ACTH-Produktion ausgelöstes Cushing-Syndrom.

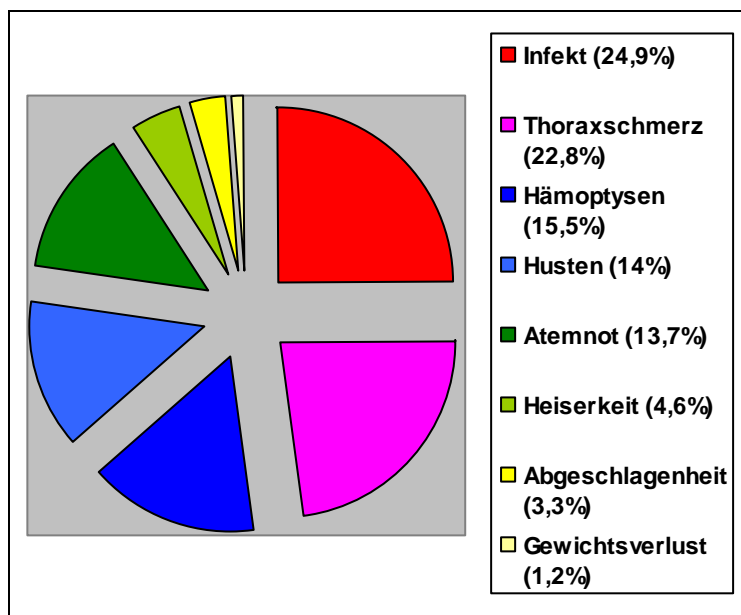


Abbildung 2: Symptome beim Lungenkarzinom [nach Classen, 2004]

## 1.4 Diagnostik des Lungenkarzinoms [Behr, 2009; Herth, 2005; Silvestri, 2007]

Hauptaufgabe der Diagnostik beim Lungenkarzinom ist die Bestimmung des histologischen Typs und der Tumorausdehnung, da von diesen beiden Faktoren ganz entscheidend die Prognose und das therapeutische Vorgehen abhängen. In Abbildung 3 ist der vom Tumorzentrum München vorgeschlagene Diagnostikalgorithmus dargestellt.

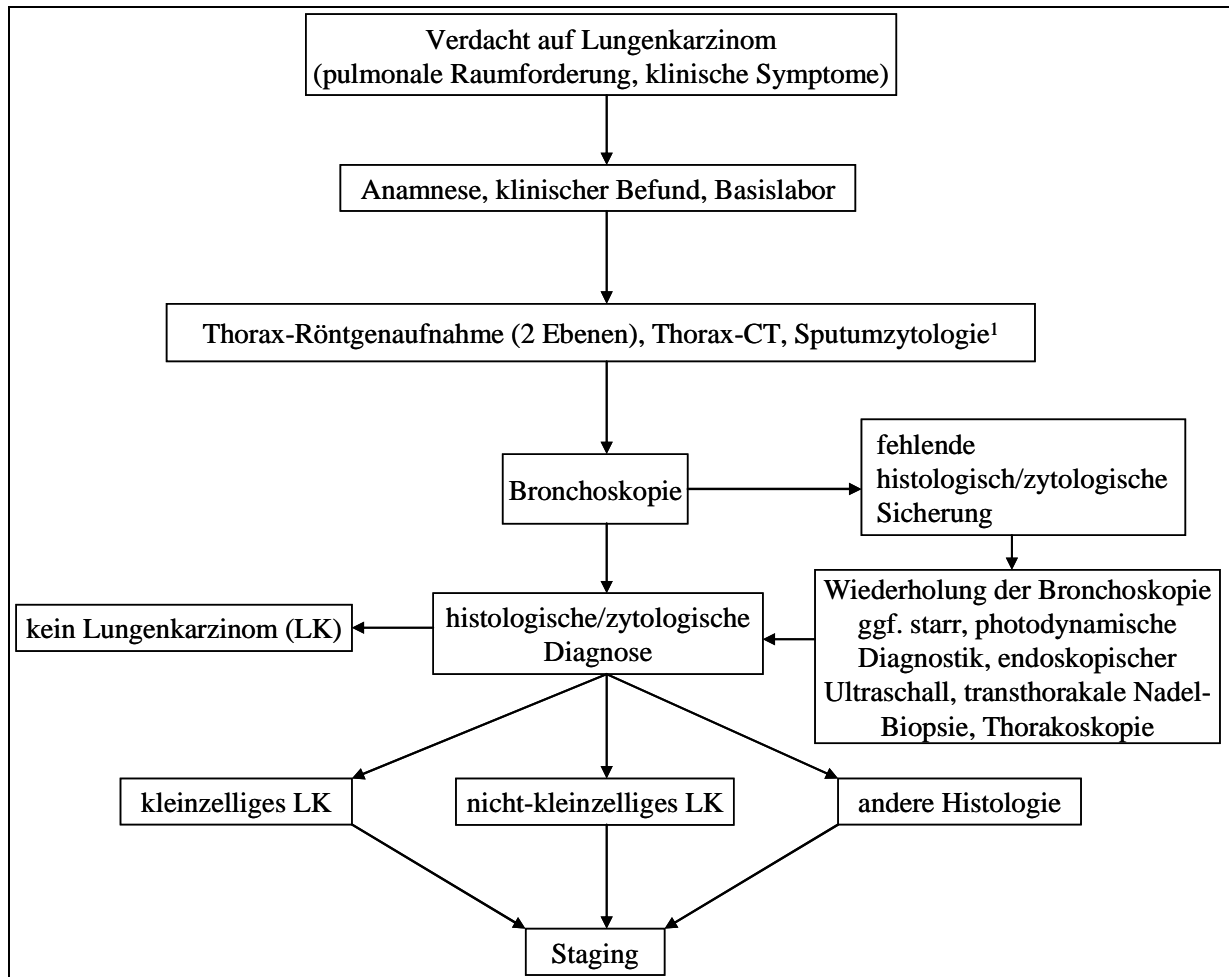


Abbildung 3: Basisdiagnostik bei Verdacht auf Lungenkarzinom (nach Behr, 2009). <sup>1</sup> falls invasive Diagnostik nicht möglich und logistische Voraussetzungen gegeben

### *Anamnese und Röntgen-Thorax*

Der Verdacht auf ein Lungenkarzinom liegt meist bei einem Zufallsbefund im Röntgen-Thorax oder bei durch den Tumor hervorgerufenen Symptomen vor. So ist meist der Röntgen-Thorax (p.a. und seitlich) einer der ersten diagnostischen Schritte bei Verdacht auf Lungenkarzinom.

Dazu kommen Anamnese und klinische Untersuchung. Gerade Fragen nach Malignomen in der Familie oder beim Patienten selbst in der Vorgeschichte, beruflicher Exposition gegenüber potentiell karzinogenen Stoffen, wie die schon weiter oben erwähnten Schadstoffe wie Asbest, Nitrosamine oder Nickel, und nach den Rauchgewohnheiten des Patienten sind von entscheidender Bedeutung. Fragen nach beruflicher Exposition können insbesondere noch einmal an Bedeutung gewinnen bei etwaiger Anerkennung des Karzinoms als Berufskrankheit, wie z.B. bei den Arbeitern der ehemaligen Wismuth AG. Des Weiteren ist auch nach den schon oben genannten Symptomen, wie z.B. Husten oder Hämoptysen, und weiteren Vorerkrankungen zu fragen. Letztere sind insofern wichtig, da beispielsweise Herz- oder Niereninsuffizienz die Therapieoptionen sowohl in operativer, als auch in strahlen- oder chemotherapeutischer Hinsicht einschränken.

### *Labordiagnostik*

Bei der Basisdiagnostik sind auch Laboruntersuchungen unerlässlich. Zu den Parametern, die bestimmt werden sollten, gehören Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG), kleines Blutbild (Erythrozyten, Hb, Leukozyten), Elektrolyte (Na, K, Ca), Kreatinin, Harnstoff, GPT,  $\gamma$ -GT, AP und LDH. Beim Serumkalzium ist besonders die Hyperkalzämie als mögliches Zeichen einer ossären Metastasierung zu beachten. Einen Hinweis auf erhöhten Zellumsatz bzw. ossäre Metastasen können auch die LDH und die AP liefern. Des Weiteren können onkologische Biomarker als differentialdiagnostische Hilfsmittel bestimmt werden. Die einzelnen Marker und ihre diagnostische Relevanz werden unter 1.9 näher beschrieben.

### *Thoraxsonographie*

Ein weiteres diagnostisches Mittel ist die Sonographie von Thoraxwand und Pleura parietalis. Die Domäne dieser Untersuchung liegt in der Darstellung von liquiden, verkalkten, abgekapselten oder infiltrativen Prozessen der Thoraxwand. Daneben können entzündliche oder neoplastische Prozesse der Pleura parietalis dargestellt werden. Zusätzlich ist eine qualitative und quantitative Beurteilung von Pleuraergüssen möglich. Ein großer Vorteil dieser Methode ist die Wirtschaftlichkeit und die universelle Verfügbarkeit als „bedside“-Technik.

### *Computertomographie (CT)*

Derzeit ist die Thorax-CT die wichtigste radiologische Methode zur weiteren bildgebenden Abklärung pulmonaler und mediastinaler Prozesse. Es können Form, Lage und Größe

pulmonaler und mediastinaler Prozesse sowie deren räumliche Beziehung zu Bronchien, Blutgefäßen und Pleura dargestellt werden. Des Weiteren kann die CT des Thorax zur anatomischen Korrelation von Bildern aus der Positronenemissionstomographie (PET) dienen.

#### *Positronenemissionstomographie (PET)*

Die PET-Untersuchung beruht auf der erhöhten biologischen Aktivität von Tumorzellen, wobei die Glukoseaufnahme dieser Zellen gegenüber normalen Zellen erhöht ist. Da die PET allein eine anatomisch eher ungünstige Auflösung hat, wird diese Untersuchung heutzutage oft als PET-CT durchgeführt. Dadurch ist es zum Einen möglich, befallene Lymphknotenstationen zu identifizieren und zum Anderen, Metastasen außerhalb des Thorax zu finden. Somit kann eine PET-CT dem Patienten beim Vorliegen von Fernmetastasen eine nicht-indizierte Operation ersparen, sowie die Zahl der Mediastinoskopien reduzieren. Diese Untersuchung ist jedoch anfällig für Störfaktoren, wie zum Beispiel entzündliche Prozesse.

#### *Magnetresonanztomographie (MRT)*

Die MRT ist der CT überlegen, wenn es darum geht, einen möglichen Tumor von Perikard, Thoraxwand, Wirbelkörper oder Gefäßen abzugrenzen und erlaubt somit, die Ausbreitung im Weichteilgewebe besser zu beurteilen.

#### *Sputumzytologie*

Die Sputumzytologie ist eine nichtinvasive diagnostische Maßnahme zur Sicherung eines malignen Tumors. Sie ist bei röntgenologisch nachgewiesenem Tumor oftmals positiv. Allerdings ist diese Methode sehr störanfällig und abhängig von Faktoren wie Sputumgewinnung, Erfahrung des Untersuchers und Materialaufbereitung. Deshalb sollte in der Regel auch bei positivem Befund eine histologische Sicherung angestrebt werden.

#### *Knochenszintigraphie*

Der Einsatz der Knochenszintigraphie zum Staging wird bei fehlender klinischer Symptomatik, normaler alkalischer Phosphatase im Serum und normalem Serumkalziumspiegel kontrovers diskutiert. Die Knochenszintigraphie ist eine adäquate Methode, um nach etwaigen Knochenmetastasen oder Thoraxwandinfiltrationen zu suchen, erfordert jedoch bei positivem Ergebnis weiterführende Diagnostik.

### *Bronchoskopie*

Die primäre invasive diagnostische Methode beim Lungenkarzinom ist die Bronchoskopie. Diese sollte von einem erfahrenen Diagnostiker durchgeführt werden, da damit einerseits eine zuverlässige histologische Diagnosesicherung in bis zu 95% der Fälle beim zentralen und in bis zu 75% beim peripheren Lungenkarzinom möglich ist und andererseits schon damit eine Festlegung des endobronchialen Tumorstadiums erfolgen kann.

Falls nach diesen diagnostischen Maßnahmen immer noch keine histologische Sicherung eines Lungenkarzinoms möglich war, können noch die folgenden Schritte unternommen werden:

### *Ergusszytologie / Thorakoskopie*

Bei etwa 15% der Patienten wird begleitend zum Karzinom ein Pleuraerguss gefunden. Sollte durch eine Ergusszytologie keine Klärung der Operabilität möglich sein, so muss dies mit Hilfe einer Thorakoskopie geschehen. Diese zeigt eine diagnostische Sensitivität von bis zu 95% bei eben solcher Spezifität.

### *Nadelbiopsie / CT-gesteuerte Punktion*

Falls die Bronchoskopie bei peripheren oder der Brustwand anliegenden Karzinomen nicht zur Diagnose führt, so kann die Diagnostik auch durch eine Feinnadelbiopsie oder eine CT-gesteuerte Punktion des Tumors erweitert werden. Dabei ist eine Abklärung mit einer Sensitivität von 90% möglich, allerdings ist dieses Vorgehen mit einem vermehrten Auftreten von Komplikationen, wie beispielsweise einem Pneumothorax, verbunden.

## **1.5 Histopathologische Aspekte**

### **1.5.1 Lokalisation**

Die Lokalisation des Tumors ist wichtig für dessen Operabilität, Metastasierungswege und Früherkennung. Die am häufigsten betroffene Lokalisation ist der Oberlappen.

Man unterscheidet zwischen den folgenden Wachstumsformen:

- zentral gelegene und hilusnahe Tumoren (60-70%)
- periphere, scharf begrenzte Tumoren (30-40%)
- diffus infiltrierende Tumoren

Tumoren, die eher peripher gelegen sind, imponieren im Röntgenbild vor allem als Rundherd, wohingegen zentral und intermediär gelegene Tumoren eher zu Atelektasen und chronischen Retentionspneumonien führen [Behr, 2009; Böcker, 2004].

### **1.5.2 Histologische Typen und Grading [Wagner, 2009; Böcker, 2004]**

In der WHO-Klassifikation von 1999 werden mehr als 50 verschiedene Lungentumoren beschrieben. Dabei sind Plattenepithelkarzinome, kleinzellige Karzinome, Adenokarzinome und großzellige Karzinome die häufigsten histologischen Typen. Diese werden im Folgenden näher beschrieben.

#### *Adenokarzinom*

Das Adenokarzinom ist mit 45% das am häufigsten auftretende Lungenkarzinom. Nach der WHO-Klassifikation unterscheidet man azinäre, papilläre, solide und schleimbildende Adenokarzinome. Adenokarzinome bleiben längere Zeit ohne Symptome und werden daher meist erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt. Die Abgrenzung zu beispielsweise Narbenkarzinomen oder Lungenmetastasen ist oftmals schwierig.

#### *Plattenepithelkarzinom*

Der zweithäufigste histologische Tumortyp ist mit 35% das Plattenepithelkarzinom. Dieses hat in den letzten Jahren an Häufigkeit abgenommen. Es tritt in verschiedenen Differenzierungsgraden auf. In frühen Stadien mit hohem Differenzierungsgrad sind

gleichförmige Epithelkomplexe mit zellulären Atypien, Verhornungstendenz und Interzellularbrücken typisch. In fortgeschrittenen Stadien hingegen sind Nekrosen bis hin zu Tumorkavernen anzutreffen.

#### *Kleinzelliges Karzinom*

Histologisch abgegrenzt werden die kleinzelligen Karzinome primär grob phänotypisch aufgrund des relativ „kleinen“ Zell- und Kerndurchmessers. Dieser beträgt zwischen 5 und 8 µm. Die Tumorzellen liegen entweder solitär oder in sehr lockeren Verbänden. In Biopsien werden typischerweise sogenannte Quetschartefakte gefunden, die von der leichten Vulnerabilität der Tumorzellen herrühren. Es besteht eine Beziehung zwischen neuroendokrinen Tumoren und den Kleinzellern. Klinisch apparent werden kleinzellige Tumoren manchmal durch paraneoplastische Syndrome (z.B. Cushing-Syndrom durch ACTH-Produktion).

#### *Großzelliges Karzinom*

Nach der WHO-Klassifikation von 1981 werden diese Karzinome mit Riesenzellen und hellzelligen Arealen als eigene Gruppe geführt. In den vergangenen Jahren wurde aber gezeigt, dass die als großzellig klassifizierten Tumoren häufig Varianten von Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen sind.

Weitere histologische Tumortypen sind:

- neuroendokrine Tumoren (Karzinoide)
- Frühkarzinom des Bronchus
- Okkultes Karzinom
- Pancoast-Tumor

Beim Tumorstaging werden Unterschiede im histologischen Differenzierungsgrad und im Ausmaß der zellulären Atypien berücksichtigt. Die Einteilung nach den Empfehlungen der UICC ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Histopathologisches Grading [UICC, 2002]

Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

### 1.5.3 Tumorklassifikation

Die Einteilung von Lungenkarzinomen erfolgt nach der TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC). In dieser Einteilung werden Tumorausbreitung, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung betrachtet.

Die folgenden Tabellen zeigen die TNM-Klassifikation, die Stadieneinteilung nach UICC sowie die Stadieneinteilung beim kleinzelligen Lungenkarzinom (Tabelle 2, Tabelle 3, Tabelle 4).



Tabelle 2: TNM-Klassifikation nach UICC 2002 [UICC, 2002]

<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden, oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor < 3 cm; Hauptbronchus und Pleura viszeralis frei
T2	Tumor > 3 cm, $\geq 2$ cm von der Carina, Infiltration der viszeralen Pleura, partielle Atelektase
T3	Infiltration der mediastinalen Pleura, Brustwand, Zwerchfell, Perikard < 2 cm von der Carina, totale Atelektase einer Lunge
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; oder Tumor mit malignem Pleuraerguss
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen LK und/oder in ipsilateralen Hilus-LK (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subkranialen LK
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären LK
<b>M</b>	<b>Metastasen</b>
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach UICC [UICC, 2002]

Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T3	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
Stadium IIIB	jedes T	N3	M0
	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 4: Stadieneinteilung des kleinzelligen Lungenkarzinoms [UICC, 2002]

Very Limited Disease (Stadium I) T1 oder T2 ohne ipsilaterale hiläre Lymphknotenmetastasen
Limited Disease (Stadium I bis III nach TNM) Befall eines Hemithorax mit oder ohne <ul style="list-style-type: none"> <li>- ipsilaterale hiläre Lymphknotenmetastasen</li> <li>- ipsi- oder -kontralaterale mediastinale Lymphknotenmetastasen</li> <li>- Skalenus- oder supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen</li> <li>- Pleuraerguss (auch bei positiver Zytologie!)</li> </ul>
Extensive Disease (Stadium IV nach TNM) Alle Patienten, die nicht Limited Disease sind.

### 1.5.4 Metastasierung

Die Diagnose eines Lungenkarzinoms wird oftmals anhand von Fernmetastasen gestellt. Relativ früh erfolgt die Metastasierung in die mediastinalen Lymphknoten. Nach Lymphknotenmetastasierung sind die häufigsten Lokalisationen für Fernmetastasierung die Leber (35-40%), das Skelett (30%), die Nebennieren (22-34%) und das Gehirn (14-19%). Das

kleinzellige Lungenkarzinom metastasiert sehr früh, was dazu führt, dass in etwa der Hälfte der Fälle bei Erstdiagnose schon das Stadium Extensive Disease vorliegt [Zeller, 1985; Bülzebruck, 1998].

## **1.6 Therapieverfahren**

Ausschlaggebend für die Entscheidung, welche Therapieverfahren zum Einsatz kommen, sind die Histologie und das Tumorstadium.

### **1.6.1 Kleinzelliges Lungenkarzinom [Schalhorn, 2009; Pöllinger, 2009]**

#### *Limited Disease*

Bei peripher gelegenen Tumoren der Stadien I und II wird eine primäre Operation mit anschließender adjuvanter Chemotherapie (vier bis sechs Zyklen) empfohlen. Des Weiteren muss im Stadium II ein mediastinaler Lymphknotenbefall sicher ausgeschlossen werden, ansonsten ist bei N1-Status eine Strahlentherapie anzuschließen. Ob eine Strahlentherapie auch ohne Lymphknotenbefall indiziert ist wird noch diskutiert und muss individuell entschieden werden. Eine prophylaktische Schädelbestrahlung wird im Stadium Limited Disease trotz fehlender Studienlage empfohlen.

Bei zentral liegenden Tumoren der Stadien I und II bei allen Tumoren in den Stadien IIIA und IIIB, sowie bei allen inoperablen Tumoren wird eine primäre Kombinationschemotherapie mit im Allgemeinen vier bis sechs Zyklen empfohlen, wobei jüngere Patienten eher aggressiver behandelt werden als Ältere. Zum Einsatz kommen v.a. Anthrazykline (Adriamycin, Epirubicin), Alkylantien (Cyclophosphamid, Ifosfamid), Vinca-Alkaloide (Vincristin, Vindesin), Platin-Salze (Cisplatin, Carboplatin), Epidophyllotoxine (Etoposid, Teniposid) sowie neuere Substanzen wie Paclitaxel, Gemcitabin und Topotecan. Meistens wird eine Kombinationstherapie durchgeführt, da sich gezeigt hat, dass die Ansprechraten bei Kombinationstherapie deutlich besser waren als bei Monotherapie. Da im limitierten Stadium des kleinzelligen Lungenkarzinoms eine Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie zu besseren Ergebnissen als die Chemotherapie allein geführt hat, wird empfohlen, eine Strahlentherapie bereits nach dem zweiten Chemotherapiezyklus, im Sinne einer Radiochemotherapie, zu beginnen. Eine prophylaktische Schädelbestrahlung ist nur indiziert, wenn eine Vollremission erreicht wurde. Falls ein Tumor nach zwei Therapiezyklen keinerlei Ansprechen auf die Therapie zeigt, muss auf eine andere Kombination umgestellt werden. Bei völligem Fehlen von Therapieansprechen muss an der Diagnose gezweifelt werden.

### *Extensive Disease*

Im Stadium IV wird eine Chemotherapie empfohlen. Diese führt häufig sowohl zu einem Ansprechen der Erkrankung als auch zu einer klinischen Besserung im Sinne eines Rückgangs der Dyspnoe oder einer Besserung des Hustens.

### **1.6.2 Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom [Huber, 2009]**

Da in frühen Stadien des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms eine reelle Chance auf Heilung durch Operation besteht, ist es nötig, die Frage der Operabilität zu klären. Man kann die Operabilität in kurativer Absicht, die funktionelle sowie die technische Operabilität unterscheiden. Die Operabilität in kurativem Sinne ist nur gegeben, wenn keine Fernmetastasierung, kein diffuser Befall von Pleura oder Karina, keine obere Einflusstauung und keine supraklavikuläre oder kontralaterale mediastinale Lymphknotenmetastasierung vorliegen. Die funktionelle Operabilität ist nicht mehr gegeben bei Patienten die deutlich älter als 70 Jahre sind, bei einem Karnofsky Index von <50% oder bei gravierenden internistischen Erkrankungen. Von größter Bedeutung ist allerdings die Lungenfunktion. So ist eine FEV-1 von nur 800-1200 ml mit einem erhöhten Operationsrisiko verbunden und ab einer FEV-1 von unter 800 ml liegt eine funktionelle Inoperabilität vor. Eine technische Inoperabilität ist gegeben bei Befall der Aorta, des Herzens, der Trachea oder des Ösophagus, auch wenn in Einzelfällen Exzisionen oder zumindest Teilresektionen an diesen Stellen möglich wären [Wilmanns, 2000].

### *Stadium IA*

Bei Vorliegen von Operabilität ist die komplette Resektion des Tumors die einzige empfohlene Therapie in diesem Stadium. Bei inoperablen Tumoren gibt es auf Grund der begrenzten Datenlage keine allgemeinen Empfehlungen für die korrekte Vorgehensweise, es wird jedoch in der Regel entweder eine Strahlen- oder eine Radiochemotherapie durchgeführt.

### *Stadium IB*

Auch im Stadium IB des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ist bei Operabilität die komplette Resektion als einzige Therapie empfohlen. Es werden jedoch derzeit Studien durchgeführt, die nahelegen, dass eine zusätzliche Chemotherapie mit Platinpräparaten von Nutzen sein könnte [Arriagada, 2004; Tsuboi, 2007]. Für den Fall der Inoperabilität entsprechen die Daten dem Stadium IA.

### *Stadium II*

Im Stadium II wird zusätzliche zur Operation eine adjuvante Chemotherapie mit Platinpräparaten empfohlen, da dadurch das Überleben der Patienten verbessert werden kann [Winton, 2005]. Eine Nachbestrahlung ist nach derzeitigem Wissensstand nicht indiziert. Bei R1- oder R2-Resektion sollte jedoch eine Strahlentherapie durchgeführt werden, evtl. sogar eine Radio-Chemotherapie.

### *Stadium IIIA*

Im Stadium IIIA werden derzeit die Resektion des Tumors sowie eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie wird entsprechend dem individuellen Risiko für ein Lokalrezidiv gestellt.

### *Stadium IIIB*

Die Therapieentscheidung im Stadium IIIB ist schwierig zu treffen, da die beteiligten Tumorstadien sehr unterschiedlich sind. So könnte für bestimmte Patienten, beispielsweise solche mit einem T4/N0-Tumor, die Operation eine Möglichkeit sein. Ansonsten wird derzeit für die nicht-operablen Patienten eher eine Radiochemotherapie angestrebt.

### *Stadium IV*

Im Stadium IV sind der Zustand des Patienten, der mittels Karnofsky-Index abgeschätzt wird, und die Therapiemotivation von entscheidender Bedeutung. So sollten Patienten mit hoher Motivation und gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index mindestens 70%) eine Chemotherapie der neueren Generation erhalten, z.B. Paclitaxel, Gemcitabin und Topotecan. Bei einem Karnofsky-Index um 60% sollte eine Monotherapie mit einem Taxan, Vinorelbin oder Gemcitabin durchgeführt werden. Bei einem Karnofsky-Index unter 60% wird keine Chemotherapie empfohlen.

Darüber hinaus ist es immer notwendig, Patienten im Stadium IV palliative Maßnahmen anzubieten.

### **1.6.3 Palliative Therapie [Hautmann, 2009]**

#### *Lasertherapie*

Ein etabliertes Verfahren der palliativen Lasertherapie ist der Neodym-YAG-Laser. Dabei wird Licht mit einer Wellenlänge von 1,06nm emittiert. Dabei wird zunächst das Tumorgewebe ohne direkten Kontakt denaturiert und anschließend mechanisch abgetragen. Die Wirkung des Lasers reicht bis zu einer Tiefe von 5mm, so dass auch tiefer gelegene Blutgefäße mit eingeschlossen werden. Hauptindikation der Lasertherapie ist die Resektion von endobronchial wachsenden inoperablen Tumoren. Die Komplikationsrate bei diesem Verfahren liegt unter 1%, wobei die wichtigsten Komplikationen Pneumothorax, Mediastinalemphysem, schwere Blutungen und durch die thermische Wandirritation ausgelöste obstruktive Ventilationsstörungen sind.

#### *Dilatation*

Durch Ballondilatation eines stenosierten Atemweges kann die Ventilation des Patienten kurz- und mittelfristig verbessert werden, allerdings lassen sich hauptsächlich bei nach Bestrahlung aufgetretenen Stenosen gute Langzeitergebnisse erzielen. Bei Stenosierung durch extra- oder intramurale Kompression ist der Erfolg meist nur von kurzer Dauer. Exophytisch wachsende Tumoren sind nicht zugänglich für die Ballondilatation. Der Einsatz der Ballondilatation kann sinnvoll sein, wenn eine Stentimplantation geplant ist, da sowohl Auswahl der Stentgröße als auch Stentimplantation erleichtert werden.

#### *Stenting*

Mit der Stenteinlage lassen sich sowohl Stenosierungen durch extrabronchiale Kompression als auch exophytische Tumorstenosen behandeln. Es sind verschiedene Arten von Stents erhältlich, nämlich Silikon- oder Metallmaschenstents mit oder ohne Kunststoffbeschichtung. Eingebracht werden die Stents entweder mittels starrem Bronchoskop oder unter Durchleuchtung mittels Fieberbronchoskop in Seldinger-Technik. Ernsthafte Komplikationen sind bei diesem Verfahren äußerst selten. Mögliche Komplikationen sind Hustenreiz, Dislokation bei zu kleinem Stentdurchmesser oder Materialermüdung. Oft können Stents nach Tumorregression wieder entfernt werden [Hautmann, 2009; Stephens, 2006].

#### *Afterloading*

Die endoluminale Kleinraumbestrahlung im Afterloadingverfahren mit Iridium 192 kann sowohl ergänzend zu anderen palliativen Therapieverfahren eingesetzt werden, um deren

Effekt zu verlängern, als auch als alleinige Palliativtherapie, falls Patienten aus klinischen Gründen nicht für eine externe Bestrahlung in Frage kommen. Das Outcome ist zwar mit diesem Verfahren schlechter, dafür liegt die Nebenwirkungsrate aber auch niedriger. Für die Durchführbarkeit dieses Verfahrens ist eine Lumengröße von wenigstens 3,2mm nötig, damit die Bestrahlungssonde platziert werden kann. Relevante Komplikationen sind in der Regel nicht zu erwarten, allerdings werden in etwa 10% der Fälle späte und dann auch häufig letale Blutungen nach Afterloadingtherapie beschrieben [Nag, 2000; Hautmann, 2009; Speiser, 1993].

## 1.7 Nachsorge

Die Nachsorge nach Lungenkarzinom hat sich in den letzten Jahren gewandelt. Sie hat sich von einer programmierten Nachsorge zu einer mehr ärztlich-klinischen und psychosozialen Betreuung hin verschoben. Eine programmierte Nachsorge macht bei Patienten mit Lungenkarzinom nur Sinn, wenn die Primärtherapie in kurativer Absicht erfolgte und im Falle einer Metastasierung eine frühzeitige Diagnose von Vorteil für den Patienten ist. Falls der Patient in palliativer Absicht behandelt wurde, ist es sinnvoller, die Nachsorge ausschließlich beschwerde- und symptomorientiert durchzuführen. In Tabelle 5 sind die Nachsorgeempfehlungen des Tumorzentrums München dargestellt [Lutz, 2009].

Tabelle 5: Nachsorgeplan beim Lungenkarzinom nach Empfehlungen des Tumorzentrums München

Jahre nach Primärtherapie	1 2	3 4 5	>5
Anamnese	Vierteljährlich	Halbjährlich	Jährlich
Körperliche Untersuchung	Vierteljährlich	Halbjährlich	Jährlich
Aufklärung/Information	Vierteljährlich	Halbjährlich	Jährlich
Rö-Thorax pa/seitl.	Vierteljährlich	Halbjährlich	Jährlich
Thorax CT	Halbjährlich	Fakultativ	
Bronchoskopie <sup>a</sup>	Halbjährlich	Fakultativ	
Leber Sono und/oder Abdomen-CT <sup>a</sup>	Halbjährlich	Fakultativ	
Klinisch chemische Untersuchungen: BKS, BB, y-GT, LDH, AP, CEA, CYFRA 21-1, NSE, ProGRP <sup>b</sup>	Vierteljährlich	Halbjährlich	Fakultativ
Spezielle Untersuchungen je nach Beschwerdebild (z.B. Skelettszinti, Rö-Skelett, MRT, CT- bzw. MRT-Schädel)	Bei klinischem Verdacht auf Rezidiv/Metastasen		
<sup>a</sup> Bei nicht-kleinzelligem LK nur auf Anweisung des Operateurs oder des für die lokal definitiv Zuständigen			
<sup>b</sup> Tumormarker: Kleinzellig: NSE/ProGRP und/oder CYFRA 21-1, Plattenepithel: CYFRA 21-1; Großzellig, Adeno: CYFRA 21-1 und/oder CEA			

## 1.8 Prognose

Obwohl die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen in den letzten Jahren viel sensitiver und besser geworden sind, muss dennoch gesagt werden, dass die Prognose des Lungenkarzinoms weiterhin schlecht ist. Es wird davon ausgegangen, dass bei Diagnosestellung bereits 50-60% der Patienten ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium (Metastasierung lokal oder fern, Infiltration in benachbarte Strukturen) erreicht haben und daher maximal ein Drittel der Patienten in kurativer Intention behandelt werden können. Aktuelle Schätzungen gehen von 5-Jahres-Überlebensraten für Stadium-I-Patienten von 71,25% für Stadium IA und 57% für Stadium IB aus. [Hatz, 2009; Smythe, 2003]. Die weitere Verteilung des 5-Jahres-Überlebens in Abhängigkeit vom Tumorstadium ist in Abbildung 4 dargestellt [Smythe, 2003; Inoue, 1998; Mountain, 1997; Van Rens, 2000].

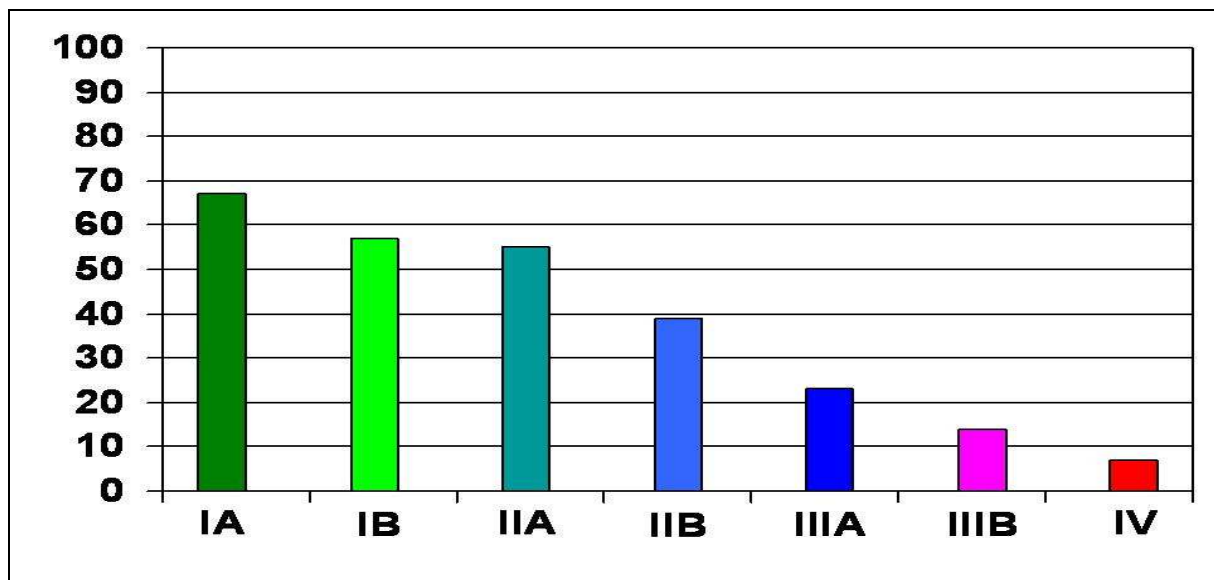


Abbildung 4: Übersicht über die 5-Jahresüberlebensraten nach UICC-Stadien [nach Hatz, 2009]

## 1.9 Tumormarker beim Lungenkarzinom

Tumormarker werden beschrieben als im Blut und/oder in anderen Körperflüssigkeiten zirkulierende Makromoleküle. Dabei handelt es sich meist um Proteine mit einem Kohlenhydrat- oder Lipidanteil. Das Auftreten dieser Marker bzw. deren Konzentration im Analysat steht bis zu einem gewissen Punkt in Beziehung mit der Entstehung und dem Wachstum maligner Tumoren. Die Idealvorstellung eines Tumormarkers wäre ein Marker mit 100% Spezifität, d.h. weder bei gesunden Patienten noch bei Patienten mit benignen Erkrankungen nachzuweisen, und gleichzeitig mit 100% Sensitivität, d.h. auch bei frühen Stadien des Tumors immer nachweisbar. Aus diesen Voraussetzungen kann man sehen, dass es den eigentlichen Tumormarker per definitionem noch gar nicht gibt. Einsatz finden



Tumormarker dennoch unter anderem in den Bereichen Screening, Diagnose, Follow-up und Prognose maligner Erkrankungen [Fateh-Moghadam, 1993].

*CEA* [Stieber, 2009; Fateh-Moghadam, 1993]

Das carcinoembryonale Antigen (CEA) stellt ein Glykoprotein mit einem Kohlenhydratanteil von 50% dar. Das Molekulargewicht von CEA beträgt 180 Kilodalton. CEA – genauso wie Alpha-Fetoprotein – gehört in die Gruppe der carcinofoetalen Antigene. Diese werden während der Embryonal- und Fetalzeit gebildet. Im fetalen Organismus kommt CEA hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt und im Serum vor. Seine Bildung wird postpartal reprimiert, was dazu führt, dass beim Erwachsenen in der Regel kaum messbare Serumwerte vorliegen. Wenn jedoch bestimmte Tumoren vorliegen, wird erneut CEA gebildet, so zum Beispiel beim kolorektalen Karzinom oder beim Lungenkarzinom. Beim Lungenkarzinom besteht eine Korrelation zwischen dem Ausbreitungsgrad der Erkrankung und der Häufigkeit einer Erhöhung sowie der absoluten Höhe der CEA-Werte. Dabei kommt es zu einem Anstieg der Sensitivität von 30-40% im Stadium I auf 70-90% im Stadium IV [Lamerz, 1983]. Der CEA-Wert wird allerdings auch durch benigne Erkrankungen beeinflusst, insbesondere durch Erkrankungen des Darms, des Pankreas, der Leber und der Lunge. In diesen Fällen liegen die CEA-Werte im niedrigpathologischen Bereich und nur selten über 10ng/ml. Des Weiteren finden sich erhöhte Werte von CEA bei Rauchern oder bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

*CYFRA 21-1* [Stieber, 2009; Stieber, 2005; Stieber, 1993]

CYFRA 21-1 ist ein wasser- und serumlösliches Cytokeratin 19-Fragment, welches 1993 erstmals beschrieben wurde. Von den 20 Cytokeratinen ist das Cytokeratin 19 mit 36kD das kleinste. Es wird mittels Enzymimmunoassay durch zwei monoklonale Antikörper (BM 21-1 und KS 19-1), die gegen das Cytokeratinfragment 19 gerichtet sind, bestimmt. Die beiden monoklonalen Antikörper haben gut charakterisierte Epitope im Coil der rod-Region ( $\alpha$ -helikales Mittelstück) von Cytokeratin 19. Auch zeigen die beiden Antikörper keine Kreuzreaktion gegenüber anderen Cytokeratinen. Cytokeratin 19 wird in normalen Epithelzellen sowie vermehrt in malignen Tumoren epithelialen Ursprungs exprimiert.

Die höchste Sensitivität hat CYFRA 21-1 in Studien beim Plattenepithelkarzinom gezeigt. Die Sensitivität lag hier bei 53% bei einer Spezifität von 95%. Die Sensitivität kann noch verbessert werden, indem man zusätzlich CEA bestimmt. Damit ist eine Sensitivität von 57% für alle nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome zu erreichen und von 66% für

Plattenepithelkarzinome. CYFRA 21-1 kann in Hinblick auf die Prognose wohl deutlich zwischen den Stadien I bis IIIA und IIIB/IV unterscheiden.

*ProGRP* [Stieber, 2009; Stieber, 2005]

Das Pro-Gastrin-releasing Peptide (ProGRP) kommt beim Menschen vor allem im Gastrointestinaltrakt, in den Atemwegen, im Nervensystem und in den neuroendokrinen Zellen der Prostata vor. Physiologischerweise bewirkt GRP eine Freisetzung von Gastrin im Gastrointestinaltrakt sowie eine Vasodilatation im Respirationstrakt. Der längerlebige Vorläufer des Gastrin-releasing Peptids besteht aus 27 Aminosäuren und wurde erstmals aus Schweinemägen isoliert. ProGRP wird mittels eines ELISA, der auf rekombinatem ProGRP basiert, bestimmt. ProGRP kommt vor allem beim kleinzelligen Lungenkarzinom zum Einsatz, weil es bei dieser Tumorentität anderen Markern wie CEA und CYFRA 21-1 in Tumor- und Organspezifität deutlich überlegen ist. ProGRP erreicht beim kleinzelligen Lungenkarzinom eine Spezifität von 47% [Schalhorn, 2001].

*NSE* [Fateh-Moghadam, 1993]

Die neuronenspezifische Enolase oder  $\gamma$ -Enolase wird aus Hirngewebe oder den APUD-Zellen, z.B. des kleinzelligen Lungenkarzinoms, freigesetzt. Es ist ein glukosespaltendes Enzym, welches aus zwei Polypeptidketten mit einem jeweiligen Molekulargewicht von 39 Kilodalton besteht. Die NSE kommt allerdings auch in Erythrozyten, Thrombozyten und Plasmazellen vor, was dazu führt, dass der NSE-Wert ansteigt, wenn die Probe hämolytisch ist oder zu spät zentrifugiert wird. Die NSE ist beim kleinzelligen Lungenkarzinom der Tumormarker der ersten Wahl für die Diagnostik ebenso wie für die Therapiekontrolle.

*SCCA* [Fateh-Moghadam, 1993; Stieber, 2009]

Squamous cell carcinoma antigen (SCCA) ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 42kD und stellt eine Subfraktion des TA-4 dar. Es kann als zirkulierendes tumorassoziiertes Antigen bei verschiedenen Plattenepithelkarzinomen erhöht sein, so zum Beispiel bei Karzinomen von Cervix, Kopf, Hals, Ösophagus und Lunge. Es wird aber wegen mangelnder Spezifität und Sensitivität lediglich zur Therapie- und Verlaufskontrolle empfohlen. SCCA wird entweder mittels kompetitivem Doppelantikörper-Radioimmunoassay (RIA) oder immunometrischem Assay (Sandwich-Festphasen-Assay) bestimmt. Es besteht eine Korrelation zwischen der SCCA Konzentration und der Ausbreitung der Erkrankung.

## 1.10 Ziele der Arbeit

Das Lungenkarzinom stellt eine der häufigsten Tumorerkrankungen bei Männern und Frauen dar und ist auch in der Liste der krebsbedingten Todesursachen führend. Aus diesem Grunde wäre es von Vorteil, Patienten identifizieren zu können, die möglicherweise von einer aggressiveren Therapie als der im jeweiligen Stadium empfohlenen, profitieren könnten. Der Einsatz von Tumormarkern stellt in diesem Zusammenhang eine Möglichkeit dar, Patienten mit schlechterer Prognose zu identifizieren. Das Ziel dieser Arbeit war es, die prognostische Aussagekraft onkologischer Biomarker beim operablen Stadium des Lungenkarzinoms zu evaluieren:

- Welche Größen beeinflussen die Wertlagen onkologischer Biomarker und anderer Laborparameter?
- Liegen Korrelationen der untersuchten Parameter untereinander vor?
- Lässt sich mit Hilfe präoperativer Werte onkologischer Biomarker (CEA, CYFRA 21-1) eine prognostische Aussage für das Gesamtüberleben bei Patienten mit Lungenkarzinom treffen?
- Lässt sich mit Hilfe präoperativer Werte weiterer laborchemischer Variablen eine prognostische Aussage für das Gesamtüberleben bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom treffen?
- Gibt es klinische Faktoren, wie Staging, Alter, Geschlecht und histologischer Subtyp, die bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom von prognostischer Bedeutung sind?
- Kann man aus einzelnen relevanten Faktoren Kombinationen bilden, um damit Prognosegruppen abschätzen zu können?

## **2. MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Patienten**

In die vorliegende Untersuchung gingen 1327 Patienten mit der Diagnose eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ein, die im Zeitraum von 1986 bis 2004 in der Chirurgischen Klinik Großhadern mit kurativer Absicht behandelt wurden. Ihr klinischer Verlauf wurde retrospektiv anhand der Akten des Chirurgischen Archivs sowie des ärztlichen Zentralarchivs Großhadern verfolgt.

Alle Patienten wurden nach dem unter Punkt 1.6 erläuterten Verfahren behandelt. Nach operativer Entfernung des Tumors wurden bei gegebener Indikation adjuvante Therapien durchgeführt. Jeder Tumor wurde histopathologisch klassifiziert bezüglich der Tumordinfiltrationstiefe pT, des Lymphknotenstatus pN, des histologischen Typs und des Tumorgradings.

In die Auswertung dieser Arbeit wurden nur Patienten aufgenommen, die einen der drei hauptsächlich auftretenden histologischen Subtypen aufwiesen (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom oder großzelliges Karzinom). Dieser Schritt erfolgte, da nur insgesamt 19 Patienten nicht-kleinzellige Lungenkarzinome anderer histologischer Subtypen aufwiesen.

Patienten die bereits Metastasen entwickelt hatten (M1-Status) wurden nicht in die Auswertung dieser Arbeit aufgenommen.

Patienten, die bereits eine andere Tumorerkrankung in der Vorgeschichte aufwiesen, wurden nicht in die Auswertung dieser Arbeit aufgenommen.

Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhalten hatten, wurden in der Auswertung dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da die Patientenzahl mit insgesamt 10 Patienten zu klein war um zu einer validen Aussage bezüglich des Einflusses einer neoadjuvanten Therapie auf das Überleben zu kommen.

Bei Patienten, die vor 1993 behandelt worden waren, war CYFRA 21-1 noch nicht zur Routinebestimmung verfügbar. Bei jenen Patienten, bei denen eine präoperative, bei -80°C gelagerte Serumprobe aus dem Zeitraum vor 1993 zur Verfügung stand, wurden die CYFRA 21-1 Werte nachträglich bestimmt.

Tabelle 6: Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterium	n	%
Präoperativer CEA und/oder CYFRA 21-1 Wert nicht vorhanden	340	25,6%
Unvollständige Nachsorgeinformationen (<6 Monate bei Patienten, die überlebt haben)	94	7,1%
Patienten mit unvollständig reseziertem Tumor	90	6,8%
Patienten mit Zweitkarzinom	83	6,3%
Tod innerhalb der ersten 60 Tage nach Primärtherapie	55	4,1%
Unvollständiges Tumorstaging	52	3,9%
Andere histologische Subtypen	19	1,4%
Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhalten haben	10	0,8%

Nach Berücksichtigung der in Tabelle 6 genannten Ausschlusskriterien konnten insgesamt 584 Patienten in die endgültige Auswertung aufgenommen werden.

Eine Übersicht über diese Patienten, aufgegliedert nach UICC Stadien, ist in Tabelle 7 dargestellt.

Von den 584 Patienten waren 120 (20,5%) weiblichen und 464 (79,5%) männlichen Geschlechts. Im UICC Stadium I waren 314 Patienten (53,8%), im Stadium II 140 Patienten (24%) und im Stadium IIIA 130 Patienten (22,2%).

#### *Stadium I*

Es wurden insgesamt 314 Patienten im UICC Stadium I betrachtet. Das mediane Alter der Patienten im Stadium I lag bei 63,6 Jahren (Bereich 14,4 – 83,5 Jahre).

241 Patienten (76,8%) im Stadium I waren Männer, 73 waren Frauen (23,2%).

Hinsichtlich des histopathologischen Gradings waren 181 Tumoren (57,6%) in diesem Stadium gering oder undifferenziert (G3+4). Bei 131 Patienten (42%) lagen besser differenzierte Tumoren (G1+G2) vor. Bei insgesamt 2 (0,6%) Fällen lagen keine Information bezüglich des histopathologischen Gradings vor.

Die beiden hauptsächlich vorliegenden histologischen Subtypen waren Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome. So litten 122 Patienten (38,9%) an einem Adenokarzinom und 149

Patienten (47,5%) an einem Plattenepithelkarzinom. Bei 43 Patienten (13,6%) lagen großzellige Tumoren vor.

Bezüglich der pT-Klassifikation handelte es sich in 219 Fällen (69,7%) um pT2-Tumoren und in 95 Fällen (30,3%) um pT1-Tumoren.

Von den insgesamt 314 Patienten im Stadium I sind 152 (48,4%) im Laufe der Beobachtung verstorben. Von diesen 152 Patienten verstarben 143 tumorbedingt, 3 nicht-tumorbedingt und von 6 Patienten lagen keine näheren Informationen zur Todesursache vor.

Die durchschnittliche Überlebensdauer der überlebenden Patienten lag bei 76,3 Monaten (Median 69,6 Monate; Bereich 7,4 – 245,1 Monate), während die mittlere Überlebensdauer der verstorbenen Patienten bei 45,5 Monaten lag (Median 30,9 Monate; Bereich 2,0 – 190,4 Monate).

### *Stadium II*

Es wurden insgesamt 140 Patienten im UICC Stadium II betrachtet. Das mediane Alter der Patienten im UICC Stadium II lag bei 62,7 Jahren (Bereich 44,8 – 83,4 Jahre).

Im Stadium II lag der Anteil an Männern mit über 87% - entsprechend 122 Patienten - im Vergleich zu den anderen beiden Stadien am höchsten. Insgesamt waren 18 Frauen (12,9%) im Stadium II.

Bezüglich des histopathologischen Gradings lagen im Stadium II bei 88 Patienten (62,9%) gering differenzierte Tumoren (G3) vor, während 50 Patienten (37,7%) gut bzw. mäßig differenzierte Tumoren hatten (G1+2). Von zwei Patienten (1,4%) gab es keine Informationen über den Grad der Differenzierung.

In 90 Fällen (64,3%) lag ein Plattenepithelkarzinom und in 37 Fällen (26,4%) ein Adenokarzinom vor. 13 Patienten (9,3%) hatten großzellige Lungenkarzinome.

Die Mehrzahl der Patienten (88/62,8%) hatte T2-Tumoren. 25 Patienten (17,9%) hatten T1- und 27 Patienten (19,3%) hatten T3-Tumoren.

113 der 140 Patienten (80,7%) wiesen einen ipsilateralen peribronchialen bzw. Hilus-Lymphknotenbefall (N1) auf. 27 Patienten (19,3%) wiesen keinen Lymphknotenbefall (N0) auf.

Von den 140 Patienten im Stadium II sind 99 (70,7%) verstorben, 96 davon tumorbedingt und 3 nicht tumorbedingt.

Die mittlere Überlebensdauer der überlebenden Patienten lag bei 74,8 Monaten (Median 62,1 Monate; Bereich 9,7 – 231,8 Monate), während die mittlere Überlebensdauer der

verstorbenen Patienten bei 38,4 Monaten lag (Median 22,7 Monate; Bereich 2,1 – 163,5 Monate).

### *Stadium IIIA*

Es wurden insgesamt 130 Patienten im UICC Stadium IIIA betrachtet. Im Stadium IIIA lag das mediane Alter der Patienten bei 62,3 Jahre (Bereich 31,8 – 83,2 Jahre). 101 Patienten (77,7%) waren männlichen und 29 Patienten weiblichen Geschlechts (22,3%).

Bezüglich des Grades der Differenzierung lagen bei 92 Patienten (70,8%) gering oder undifferenzierte Tumoren vor (G3+4), wohingegen 37 Patienten (28,4%) besser differenzierte Tumoren hatten (G1+2). In einem Fall (0,8%) waren keine Informationen zum histopathologischen Grading bekannt. Auch im Stadium IIIA waren die vorherrschenden histologischen Subtypen Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome. So wiesen 52 Patienten (40,4%) ein Adenokarzinom und 62 Patienten (47,7%) ein Plattenepithelkarzinom auf. Nur 16 Patienten (12,3%) hatten ein großzelliges Karzinom.

Die Hälfte aller Patienten (50,0%) hatte Tumoren im Stadium T2, während 49 Patienten T3 (37,7%) - und 16 Patienten T1-Tumoren (12,3%) hatten.

Bei 29 Patienten (22,3%) lag ein ipsilateraler Befall der peribronchialen bzw. der hilären Lymphknoten (N1) vor, wohingegen 101 Patienten (77,7%) einen Befall der ipsilateralen mediastinalen Lymphknoten (N2) hatten.

Von den 130 Patienten im Stadium IIIA sind 99 (76,2%) verstorben, 98 davon tumorbedingt und ein Patient nicht tumorbedingt.

Die mittlere Überlebensdauer der überlebenden Patienten lag bei 63,8 Monaten (Median 44,0 Monate; Bereich 7,2 – 196,6 Monate), während die mittlere Überlebensdauer der verstorbenen Patienten bei 27,8 Monaten lag (Median 14,2 Monate; Bereich 2,2 – 180,6 Monate).

Tabelle 7: Übersicht Patienten (n=584)

		Anzahl Patienten (%)					
		UICC I (n=314/53,8%)		UICC II (n=140/24%)		UICC IIIA (n=130/22,2%)	
<b>Alter (Median)</b>		63,6 Jahre		62,7 Jahre		62,3 Jahre	
<b>Geschlecht</b>							
Männlich		241	76,8%	122	87,1%	101	77,7%
Weiblich		73	23,2%	18	12,9%	29	22,3%
<b>Histologischer Typ</b>							
Plattenepithelkarzinom (PC)		149	47,5%	90	64,3%	62	47,7%
Adenokarzinom (AC)		122	38,9%	37	26,4%	52	40,0%
Großzelliges Karzinom (GC)		43	13,6%	13	9,3%	16	12,3%
<b>T</b>							
T1		95	30,3%	25	17,9%	16	12,3%
T2		219	69,7%	88	62,8%	65	50,0%
T3				27	19,3%	49	37,7%
<b>N</b>							
N0		314	100%	27	19,3%		
N1				113	80,7%	29	22,3%
N2						101	77,7%
<b>Grading</b>							
G1		18	5,8%	3	2,1%	1	0,8%
G2		113	36,0%	47	33,6%	36	27,6%
G3		179	57,0%	88	62,9%	90	69,2%
G4		2	0,6%	0		2	1,6%
Unbekannt		2	0,6%	2	1,4%	1	0,8%
<b>Follow-up (Median)</b>	<b>überlebt</b>	69,6 Monate		62,1 Monate		44,0 Monate	
	<b>verstorben</b>	30,9 Monate		22,7 Monate		14,2 Monate	
<b>Tod (insgesamt)</b>		152	48,4%	99	70,7%	99	76,2%
<b>Tumorbedingt</b>		143	45,5%	96	68,6%	98	75,4%
<b>nicht tumorbedingt bzw. Unklar</b>		9	2,9%	3	2,1%	1	0,8%



Bei Betrachtung der Verteilung der histologischen Subtypen in Abhängigkeit vom Geschlecht konnte gezeigt werden, dass bei männlichen Patienten der vorherrschende histologische Typ das Plattenepithelkarzinom war. So lag bei Männern in Stadium I in 54,4% ein Plattenepithelkarzinom vor, im Stadium II in 67,2% und im Stadium IIIA in 54,5%. Dargestellt ist dies in Abbildung 5.

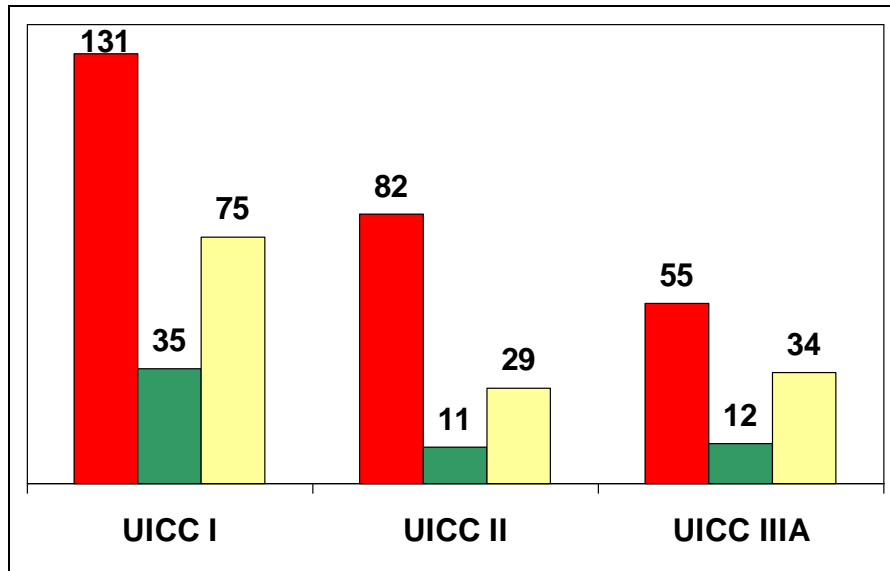


Abbildung 5: Verteilung der histologischen Subtypen bei Männern mit Angabe der Absolutzahl. rot=Plattenepithelkarzinom, grün=großzelliges Karzinom, gelb=Adenokarzinom

Bei den Frauen war der vorherrschende histologische Typ das Adenokarzinom. So hatten 64,4% der Patientinnen im Stadium I ein Adenokarzinom, 44,4% im Stadium II und 62,1% im Stadium IIIA. Zur Darstellung kommt dies in Abbildung 6.

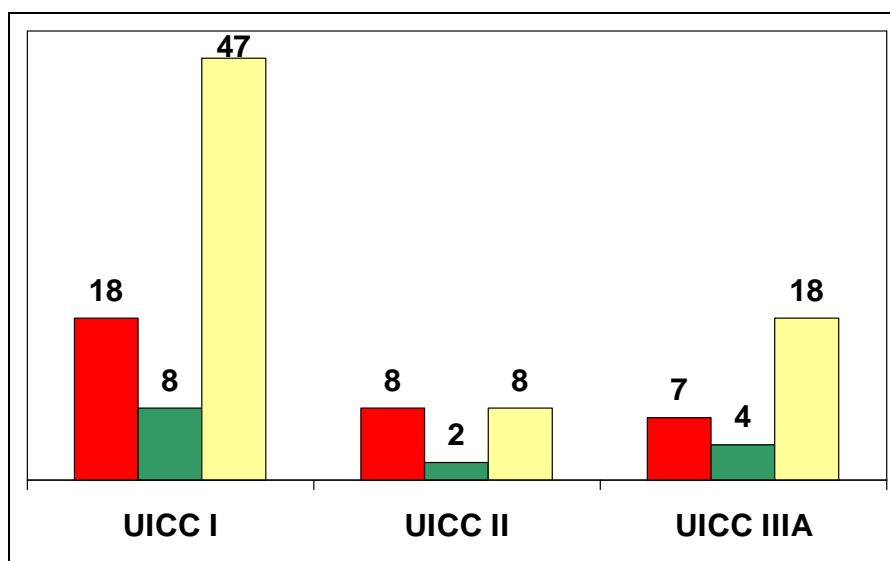


Abbildung 6: Verteilung der histologischen Subtypen bei Frauen mit Angabe der Absolutzahl. rot=Plattenepithelkarzinom, grün=großzelliges Karzinom, gelb=Adenokarzinom

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 CEA**

Die Bestimmung der CEA-Werte erfolgte mit dem CEA Testkit der Firma Abbott Diagnostics (Abbott Laboratories, Chicago, Illinois, USA) auf dem halbautomatisierten Analysensystem AxSYM. Dieser Test beruht auf dem Prinzip des Mikropartikel-Enzymimmunoassays (MEIA) und lässt sich wie folgt beschreiben:

1. Die Probe und die mit Anti-CEA beschichteten Mikropartikel werden inkubiert, das in der Probe enthaltene CEA wird an die mit Anti-CEA beschichteten Mikropartikel gebunden und es bildet sich ein Antigen-Antikörper-Komplex.
2. Ein Teil des Reaktionsgemisches wird auf eine Glasfibrermatrix übertragen und die Mikropartikel werden irreversibel an die Matrix gebunden.
3. Das ungebundene Material wird aus der Matrix gewaschen
4. Das Konjugat aus Anti-CEA und alkalischer Phosphatase wird auf die Matrix pipettiert und bindet an den Antikörper-Antigen-Komplex aus Schritt 1.
5. Das ungebundene Material wird aus der Matrix gewaschen
6. Das Substrat (4-Methylumbelliferyl-Phosphat) wird zugegeben und das fluoreszierende Produkt optisch gemessen.

Die Intra- und Interassay-Varianz lag unterhalb der geforderten 5%- bzw. 10%-Grenze.

### **2.2.2 CYFRA 21-1**

Für die Bestimmung der Werte von CYFRA 21-1 wurde der Elecsys Analysenautomat der Firma Roche verwendet (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland). Dieser ElektroChemiLumineszenzImmunAssay (ECLIA) beruht auf dem Sandwichprinzip und umfasst folgende Schritte:

1. Erste Inkubation: 10µl Probe bilden zusammen mit einem biotinylierten, monoklonalen CA 19-9 spezifischen Antikörper und einem mit Ruthenium-Komplex\* markierten monoklonalen CA 19-9 spezifischen Antikörper einen Sandwich-Komplex.
2. Zweite Inkubation: Streptavidin-beschichtete Mikropartikel werden hinzugegeben. Der Komplex bindet aufgrund der Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung an die Festphase.
3. Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Ungebundene

Substanzen werden mit ProCell entfernt. Das Anlegen einer Spannung induziert eine Chemilumineszenzemission, die mit dem Photomultiplier gemessen wird.

4. Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

Die Intra- und Interassay-Varianz lag unterhalb der geforderten 5%- bzw. 10%-Grenze.  
\*Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-Komplex (Ru(bpy)<sub>2</sub> 3<sup>+</sup>)

### **2.2.3 Weitere laborchemische Parameter**

#### *CRP*

Die Bestimmung der CRP-Werte erfolgte mittels eines Olympus-Analysengerät (Olympus Life and Material Science, Hamburg, Deutschland). Es handelt sich um einen turbidimetrischen Immuntest zum quantitativen Nachweis von C-reaktivem Protein. Der Test umfasst folgende Schritte:

1. Mischen der Probe (Serum oder Plasma) mit R1-Puffer (TRIS-Puffer)
2. Zugabe von R2-Latexsuspension (mit monoklonalen Anti-CRP-Antikörpern beschichtete Latexpartikel) und Start der Reaktion
3. CRP reagiert spezifisch mit antihumanen CRP-Antikörpern an den Latexpartikeln zu nicht-löslichen Aggregaten (Antigen/Antikörperkomplex)
4. Turbidimetrische Messung der CRP-Konzentration in der Probe (Absorption ist proportional zur CRP-Konzentration)

Die Intra- und Interassay-Varianz lag unterhalb der geforderten 5% bzw. 10%-Grenze.

#### *LDH*

Die Bestimmung der Laktatdehydrogenase erfolgte auf einem Olympus Analysengerät mittels eines kinetischen UV-Tests zur quantitativen Bestimmung (Olympus Life and Material Science, Hamburg, Deutschland). Die Methode basiert auf den Empfehlungen der IFCC (International Federation for Clinical Chemistry) und umfasst folgende Schritte:

1. Mischen der Probe mit R1-Reagenz (Laktat)
2. Zugabe von R2-Coenzym (NAD<sup>+</sup>) und Start der Reaktion
3. Die LDH katalysiert die Oxidierung von Laktat zu Pyruvat bei gleichzeitiger Reduktion von NAD<sup>+</sup> zu NADH

4. Der NADH-Anstieg wird bei 340nm gemessen und ist direkt proportional zur Enzymaktivität der LDH in der Probe

#### *Gammaglutamyltransferase ( $\gamma$ -GT)*

Für die Bestimmung der Gammaglutamyltransferase wurde ein Olympus Analysengerät verwendet (Olympus Life and Material Science, Hamburg, Deutschland). Es handelt sich hierbei um einen kinetischen Farbttest zur quantitativen Bestimmung, der auf den Empfehlungen der IFCC basiert und folgende Schritte umfasst:

1. Mischen der Probe mit L-y-Glutamyl-3-Carboxy-4-Nitroanilid und Glycylglycin
2. Die  $\gamma$ -GT katalysiert die Übertragung der Gammaglutamylgruppe vom Gammaglutamyl-3-Carboxy-4-Nitroanilidsubstrat auf Glycylglycin, wobei L-y-Glutamylglycylglycin und 5-Amino-2-Nitrobenzoat entstehen
3. Die photometrisch gemessene Absorptionsänderung bei 410/480nm ist durch die Bildung von 5-Amino-2-Benzoat bedingt und verhält sich direkt proportional zur  $\gamma$ -GT-Aktivität der Probe.

#### *Kreatinin*

Die Bestimmung des Kreatinins erfolgte auf einem Olympus Analysengerät mittels eines kinetischen UV-Tests zur quantitativen Bestimmung (Olympus Life and Material Science, Hamburg, Deutschland). Dieser umfasste die folgenden Schritte:

1. Mischen von Probenmaterial mit Pikrinsäure in alkalischem Medium (Natriumhydroxid)
2. Kreatinin bildet in alkalischem Medium eine gelb-orange Verbindung mit Pikrinsäure
3. Die Absorptionsabweichungsrate bei 520/820nm ist proportional zur Kreatinin-konzentration der Probe

#### *Alkalische Phosphatase*

Für die Bestimmung der alkalischen Phosphatase wurde ein Olympus Analysengerät verwendet (Olympus Life and Material Science, Hamburg, Deutschland). Es handelt sich hierbei um einen kinetischen Farbttest zur quantitativen Bestimmung, der auf den Empfehlungen der IFCC basiert.

Die Aktivität der alkalischen Phosphatase wird durch Messung der Umwandlungsrate von p-Nitro-phenylphosphat (pNPP) zu p-Nitrophenol (pNP) in Anwesenheit von Magnesium- und Zinkionen und 2-Amino-2-methyl-1-propanol (AMP) als Phosphatakzeptor bei einem pH von 10,4 bestimmt.

Die Veränderungsrate der Absorptionsfähigkeit aufgrund der Bildung von pNP wird bichromatisch bei 410/480nm gemessen und verhält sich direkt proportional zur Aktivität der alkalischen Phosphatase in der Probe.

### *Glukose*

Die Bestimmung der Glukose erfolgte mit einem Olympus Analysengerät (Olympus Life and Material Science, Hamburg, Deutschland). Es handelt sich um einen enzymatischen UV-Test (Hexokinasetest) zur quantitativen Bestimmung der Glukose in Humanserum, Plasma, Urin, Hämolyat oder Liquor.

Die Glukose wird in Gegenwart von Adenosintriphosphat (ATP) und Magnesiumionen durch die Hexokinase (HK) phosphoryliert. So entstehen Glukose-6-Phosphat und Adenosindiphosphat (ADP). Anschließend wird das Glukose-6-Phosphat durch die Glukose-6-Phosphatdehydrogenase in Anwesenheit von  $\text{NAD}^+$  zu Glukonat-6-Phosphat oxidiert unter gleichzeitiger Reduktion von  $\text{NAD}^+$  zu NADH. Der Absorptionsanstieg, der bei 340nm gemessen wird, ist proportional zur Glukosekonzentration in der Probe.

### *Cholinesterase*

Die Bestimmung der Cholinesterase erfolgte auf einem Olympus Analysengerät mittels eines kinetischen Farbtests zur quantitativen Bestimmung (Olympus Life and Material Science, Hamburg, Deutschland).

Zunächst wird die Probe mit dem Testreagenz, bestehend aus Tetranatriumdiphosphat, Ferricyanid (III) und Butyrylthiocholin, gemischt. Die Cholinesterase in der Probe katalysiert die Hydrolyse von Butyrylthiocholin zu Butyrat und Thiocholin. Das entstandene Thiocholin reduziert gelbes Hexacyanoferrat (III) zu farblosem Hexacyanoferrat (II). Die Absorptionsabnahme, die bei 410nm gemessen wird, ist zur Cholinesteraseaktivität direkt proportional.

### *GOT(AST)*

Die Bestimmung der Aspartataminotransferase (AST) erfolgte auf einem Olympus Analysengerät mittels eines kinetischen UV-Tests zur quantitativen Bestimmung (Olympus Life and Material Science, Hamburg, Deutschland).

Die AST katalysiert die Transaminierung von Aspartat und 2-Oxoglutarat was zur Bildung von L-Glutamat und Oxalacetat führt. Die maximale katalytische Aktivität der AST wird durch Zugabe von Pyridoxalphosphat gewährleistet. Das entstandene Oxalacetat wird durch

die Malatdehydrogenase zu L-Malat reduziert, während gleichzeitig NADH zu NAD<sup>+</sup> umgewandelt wird. Die Extinktionsabnahme aufgrund des NADH-Verbrauchs wird bei 340nm gemessen und verhält sich direkt proportional zur AST-Aktivität der Probe.

#### *Natrium/Kalium*

Natrium und Kalium wurden mit dem ISE-Modul der Olympus Analysengeräte quantitativ bestimmt (Olympus Life and Material Science, Hamburg, Deutschland).

Für Natrium und Kalium wird eine Kronenether-Membranelektrode, die für das jeweilig getestete Ion spezifisch ist, verwendet. Gemäß der Nernst-Gleichung wird für ein spezifisches Ion ein elektrisches Potential aufgebaut. Beim Vergleich mit einem internen Referenzbereich wird dieses Potential in Spannung und anschließend in die Ionenkonzentration der Probe überführt.

#### *Calcium*

Für die Bestimmung des Gesamtkalziumgehalts wurde ein photometrischer Farbttest auf einem Olympus Analysengerät verwendet (Olympus Life and Material Science, Hamburg, Deutschland).

Dieses Verfahren basiert auf Kalziumionen, die mit Arsenazo III\* reagieren und einen intensiv lila gefärbten Komplex bilden. Die Absorption des Ca-Arsenazo III-Komplex wird bei 660/700nm bichromatisch gemessen. Die daraus folgende zunehmende Absorption der Reaktionsmischung ist direkt proportional zur Kalziumkonzentration in der Probe.

\* 2,2'-[1,8-Dihydroxy-3,6-disulphonaphthylene-2,7-bisazo]-bisbenzearsonic acid

#### *Kleines Blutbild*

Das kleine Blutbild, welches die Parameter Erythrozytenzahl, Hämoglobingehalt, Leukozytenzahl und Thrombozytenzahl enthält, wurde mittels eines Sysmex XE 2100 Hematology Analyzer erstellt (Sysmex, Norderstedt, Deutschland).

Die Messung der Erythrozyten und Thrombozyten wird in einem Kanal durchgeführt. Sie erfolgt basierend auf dem Größenunterschied zwischen Erythrozyten und Thrombozyten mittels des Impedanzprinzips (= Widerstandsprinzip). Die Hämoglobinbestimmung erfolgt nach der Natrium-Lauryl-Sulfat-Hämoglobin-Methode in einem separaten Kanal. Die Messung der Leukozyten wird nach dem Prinzip der Fluoreszenz-Durchflusszytometrie durchgeführt.

## 2.3 Statistik

### *Wertlagen der evaluierten Parameter*

Für die Darstellung der Tumormarkerverteilerung wurden der Median, die 5te und die 95ste Perzentile, sowie der Wertebereich bestimmt.

Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Box-Plots Eine beispielhafte Darstellung ist in Abbildung 7 gezeigt.

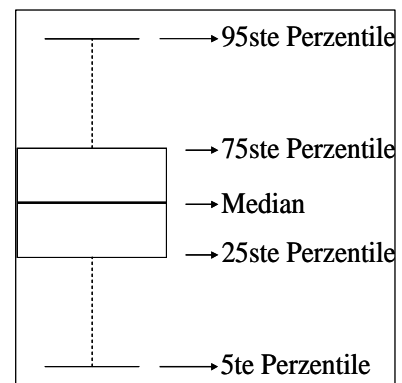


Abbildung 7: Legende Boxplot

### *Einfluss klinischer Kenngrößen auf die Wertlagen der evaluierten Laborparameter*

Zur Untersuchung des simultanen Einflusses der klinischen Kenngrößen Tumorgöße, Lymphknotenstatus, Alter, Geschlecht, histologischer Subtyp und UICC Stadium wurde für jeden Laborparameter eine multivariate Varianzanalyse durchgeführt. Hierfür wurden die Daten in Ränge transformiert. Das Alter ging mit einem Cut-off von 65 Jahren in die Analyse ein. Das klinische Stadium wurde in einer Analyse als pT mit den Ausprägungen pT1, pT2 und pT3, sowie pN mit den Ausprägungen pN0, pN1 und pN2 berücksichtigt. In einer zweiten Analyse wurde stattdessen das zusammengefasste UICC-Stadium mit den Ausprägungen UICC I, UICC II und UICC IIIA berücksichtigt.

Für die onkologischen Biomarker CEA und CYFRA 21-1 wurden zusätzlich die Unterschiede der Wertlagen zwischen Stadium I und II, I und IIIA sowie II und IIIA untersucht und mittels Wilcoxon-Test geprüft.

### *Korrelationen der laborchemischen Parameter untereinander*

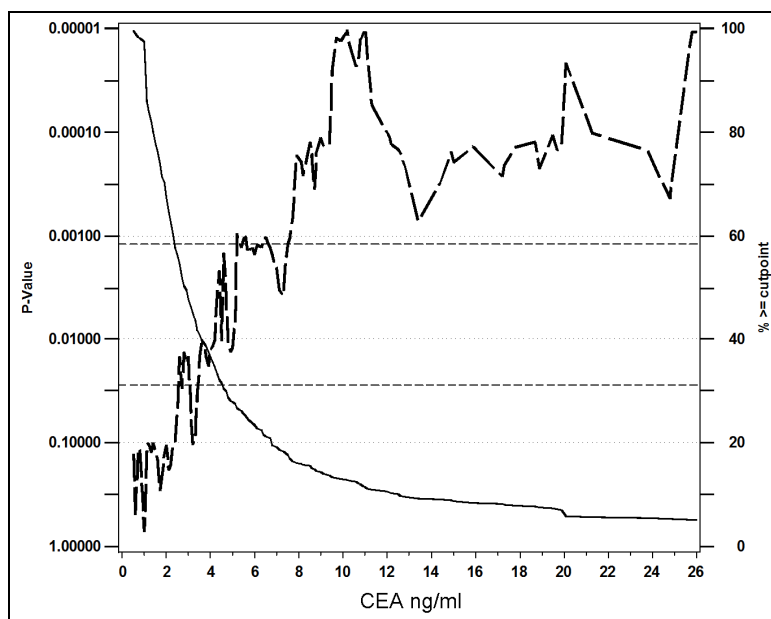
Um Korrelationen zwischen den verschiedenen untersuchten Parametern zu analysieren, wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Es wurden alle untersuchten Laborparameter und das Patientenalter in die Betrachtung mit einbezogen.

### *Univariate Betrachtung*

Ob einzelne Parameter Einfluss auf das Überleben hatten, wurde mit dem Log-rank Test geprüft. Überlebenskurven wurden nach der Methode von Kaplan-Meier [Kaplan, 1958] berechnet und grafisch dargestellt. In der tabellarischen Darstellung wurden neben der 5-

Jahresüberlebensrate das zugehörige 95%-Konfidenzintervall und der zugehörige p-Wert angegeben.

Für die Darstellung nach Kaplan-Meier wird für stetige Parameter ein Cut-off Wert benötigt. Verschiedene Cut-off Werte wurden durch Anwendung von p-Wert Kurven geprüft. Bei diesen trägt man auf der Abszisse den Wert des jeweiligen Parameters und auf der Ordinate den zugehörigen p-Wert (Log-Rank Test) auf. Des Weiteren ist auf einer zweiten Ordinate der Prozentsatz an Patienten aufgetragen, welche am jeweiligen Cut-off Punkt noch Parameterwerte oberhalb dieses Cut-off Punktes aufweisen. Durch zwei horizontale gestrichelte Linien sind die Signifikanzniveaus dargestellt. Die untere gestrichelte Linie spiegelt dabei das Signifikanzniveau von  $p=0,05$  wieder und die obere das nach Altman et al auf  $p=0,0017$  adjustierte Signifikanzniveau [Altman, 1994]. Eine exemplarische Darstellung einer p-Wert Kurve zeigt Abbildung 8.



**Abbildung 8: Beispiel einer p-Wert-Kurve zur Bestimmung eines Cut-off Wertes**

Auf diese Weise wurden alle Werte zwischen der 5ten und der 95ten Perzentile als mögliche Cut-off Werte untersucht. Nur, wenn das adjustierte Signifikanzniveau,  $p=0,0017$ , erreicht wurde, wurde der zugehörige Parameterwert als möglicher Cut-off Wert verwendet. In den übrigen Fällen kamen die klinischen Referenzwerte der Abteilung für klinische Chemie am Universitätsklinikum der LMU – Standort Großhadern zur Anwendung.

Bei Parametern mit einem bekannten geschlechtsspezifischen Unterschied wurde nach Geschlechtern getrennt nach möglichen Cut-off Werten gesucht. Dies geschah im Einzelnen



für die Erythrozytenzahl, den Hämoglobinwert, die Gammaglutamyltransferase, die Aspartataminotransferase und den Kreatininwert.

### *Multivariate Betrachtung*

Die multivariate Analyse dieser Arbeit erfolgte mit einem Cox'schen Regressionsmodell [Cox, 1972]. Zur Modellbildung wurde folgende Strategie gewählt: Zunächst wurde ein optimales Modell ausschließlich mit klinischen Variablen gesucht.

Als nächstes wurden alle Laborparameter einzeln in das Modell aufgenommen und zwar entweder logarithmiert zur Basis 2 oder Cut-off orientiert. In einem weiteren Schritt erfolgte dann die simultane Prüfung aller signifikanten Parameter in Kombination mit den klinischen Variablen. Im so gefundenen Modell wurden anschließend Wechselwirkungen zwischen allen Variablen auf Signifikanz geprüft und alle Prognosefaktoren auf Zeitabhängigkeit getestet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0.05$  festgelegt.

### *Prognosemodelle*

In der Auswertung dieser Arbeit wurden zwei mögliche multivariate Cox-Modelle erstellt, Modell I, bestehend aus klinischen Variablen und onkologischen Biomarkern und Modell II, bestehend aus klinischen Variablen, onkologischen Biomarkern und weiteren serumchemischen Parametern.

Aus den  $\beta$ -Koeffizienten der jeweiligen Parameter wurden unter Verwendung von leave-one-out Validierung zwei Prognosescores errechnet. Bei diesem Verfahren werden  $n$  Schätzungen der Koeffizienten durchgeführt, wobei  $n$  der Patientenzahl im Gesamtkollektiv entspricht. Bei jeder Schätzung wird ein Patient ausgeschlossen, und anhand der so gefundenen Koeffizienten der Score für diesen Patienten berechnet.

Anhand der Prognosescores wurden die Patienten in Tertile gruppiert und die Überlebenszeiten der so gefundenen Subgruppen mittels Kaplan-Meier Kurven anschaulich dargestellt.

Um die beiden Prognosemodelle bezogen auf das 2-Jahresüberleben zu vergleichen, wurde für jedes Modell eine ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic) erstellt. Hierfür werden für jeden Scorewert als Cut-off die resultierenden Werte für Sensitivität (Anteil der Patienten über dem Cut-off Wert, die weniger als zwei Jahre überlebt haben) und Spezifität (Anteil der Patienten unterhalb des Cut-off Wertes, die zwei Jahre oder mehr überlebt haben) ermittelt. Diese werden in einem Diagramm mit der Ordinate Sensitivität und der Abszisse 1-Spezifität gegeneinander aufgetragen. Für den direkten Vergleich der beiden ROC-Kurven wurde für

jede Kurve die zugehörige Area under the curve (AUC) zusammen mit dem 95% Konfidenzintervall berechnet [Hanley, 1982].

Zur Datenverarbeitung und zur Berechnung der mathematischen Größen wurde einerseits das Programm R (V. 2.8.0, The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) und andererseits das Programm SAS (V 9.1., SAS Institute Inc., Cary, NC) verwendet.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Laborparameter

##### 3.1.1 Beeinflussung der Wertlagen durch klinische Kenngrößen

Bei der Auswertung der Daten dieser Arbeit ist schon früh aufgefallen, dass die Wertlagen der verschiedenen Laborparameter sehr heterogen in den verschiedenen klinischen Subgruppen waren. Da die Rationale dafür aber nicht zu klären war, wurde für jeden Parameter ein multivariates Modell erstellt, welches dazu dienen sollte, die Beeinflussung des jeweiligen Parameters durch die klinischen Kenngrößen Alter, Geschlecht, Histologie, pT- und pN-Status abzuschätzen. Im Folgenden wird zunächst die Beeinflussung der onkologischen Biomarker dargestellt und ein Überblick über deren Wertlagen in den Subgruppen gegeben.

###### 3.1.1.1 Onkologische Biomarker

###### CEA

Bei Betrachtung der Beeinflussung von CEA durch die klinischen Kenngrößen konnte gezeigt werden, dass die CEA-Werte durch Alter, Histologie, pT-Status und pN-Status statistisch signifikant beeinflusst worden sind. Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die CEA-Werte ( $p=0,9294$ ). (Tabelle 8)

Tabelle 8: Einfluss der klinischen Kenngrößen auf CEA

Klinische Kenngröße	Varianzanalyse I
	p-Wert
Geschlecht	0,9294
Alter (>65 Jahre)	0,0255
Histologie	0,0008
pT-Status	0,0013
pN-Status	0,0375
Klinische Kenngröße	Varianzanalyse II
	p-Wert
UICC-Stadium	0,0016*

\* unter Berücksichtigung der klinischen Kenngrößen, Geschlecht, Alter und Histologie

Die Untersuchung der Wertlagen zeigte, dass Frauen im Median höhere CEA-Werte aufwiesen als Männer. Der Median der Frauen lag bei 3,3ng/ml, während der der Männer bei 2,7ng/ml lag. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass Patienten, die jünger als 65 Jahre waren, tendenziell höhere CEA-Werte aufwiesen als ältere Patienten. Der Median lag bei 3,1ng/ml bei den jüngeren Patienten und bei 2,5ng/ml bei den älteren Patienten.

Bei Betrachtung der Wertlagen von CEA in Abhängigkeit von der Histologie konnte gesehen werden, dass Patienten mit einem Adenokarzinom höhere Werte aufwiesen als Patienten mit Tumoren anderer Histologie. Der Median bei Patienten mit Adenokarzinom lag bei 3,4ng/ml während er bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom bei 2,6ng/ml und bei großzelligem Karzinom bei 2,7ng/ml lag. (Abbildung 9)

Es konnte gesehen werden, dass die CEA-Werte im Median mit der Tumordinfiltrationstiefe angestiegen sind. So zeigte sich bei T1-Status 2,4ng/ml, bei T2-Status 2,8ng/ml und bei T3-Status 3,8ng/ml als Median der CEA-Werte.

Bei Betrachtung des Lymphknotenstatus fiel auf, dass die Mediane von CEA ähnlich waren im Vergleich von N0- und N1-Status. Diese lagen bei 2,7ng/ml bzw. 2,6ng/ml. Die CEA-Werte bei N2-Status lagen bei 4,0ng/ml.

Bei der Betrachtung von CEA in Abhängigkeit vom UICC Stadium konnte festgestellt werden, dass sich die CEA-Werte signifikant zwischen den verschiedenen UICC Stadien unterschieden. Der deutlichste Unterschied war zwischen Stadium I (Median 2,65 ng/ml) und Stadium IIIA (Median 3,95ng/ml) zu verzeichnen ( $p=0,00052$ ). Der Unterschied zwischen Stadium II und IIIA war ebenfalls signifikant ( $p=0,00993$ ). Es gab keinen Unterschied in der Werteverteilung zwischen Stadium I und II. (Tabelle 9, Abbildung 10)

Tabelle 9: Wertlagen von CEA abhängig von klinischen Kenngrößen; CEA [ng/ml]

Klinische Kenngröße		n	5 <sup>te</sup> Perzentile	Median	95 <sup>te</sup> Perzentile	Bereich
CEA im Gesamtkollektiv		584	1,0	2,8	25,8	0,2 – 1276,0
Geschlecht	Frauen	120	1,0	3,3	37,2	0,5 – 914,0
	Männer	464	1,0	2,7	24,8	0,2 – 1276,0
Alter	<65 Jahre	341	1,0	3,1	43,2	0,5 – 1276,0
	≥65 Jahre	243	1,0	2,5	20,0	0,2 – 370,0
Histologie	Plattenepithelkarzinom	301	1,0	2,6	12,0	0,2 – 1276,0
	Großzelliges Karzinom	72	1,0	2,7	74,5	0,2 – 370,0
	Adenokarzinom	211	1,0	3,4	70,6	0,5 – 434,0
pT-Status	T1	136	1,0	2,4	10,3	0,5 – 20,1
	T2	372	1,0	2,8	48,7	0,2 – 1276,0
	T3	76	1,0	3,8	44,7	1,0 – 219,0
pN-Status	N0	341	1,0	2,7	15,0	0,2 – 434,0
	N1	142	1,0	2,6	23,8	0,2 – 1276,0
	N2	101	1,0	4,0	118,0	0,9 – 914,0
Stadium	UICC I	314	1,0	2,7	17,3	0,2 – 434,0
	UICC II	140	1,0	2,6	20,6	0,2 – 1276,0
	UICC IIIA	130	1,0	4,0	109	0,9 – 914,0

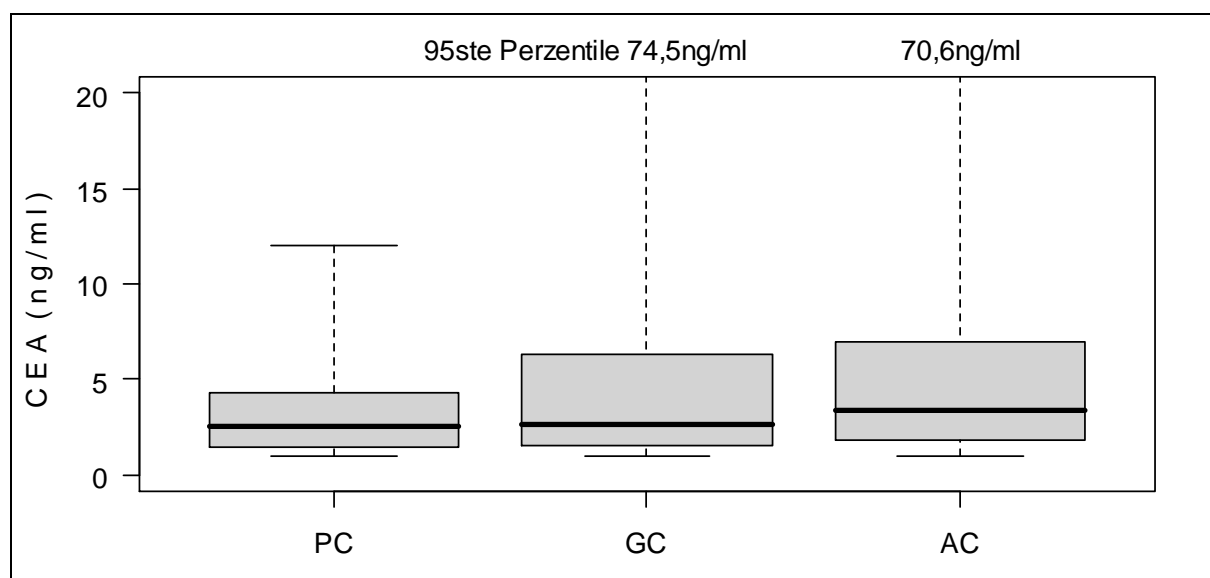


Abbildung 9: Darstellung der CEA-Werte in Abhängigkeit von der Histologie; PC=Plattenepithelkarzinom, GC=großzelliges Karzinom; AC=Adenokarzinom

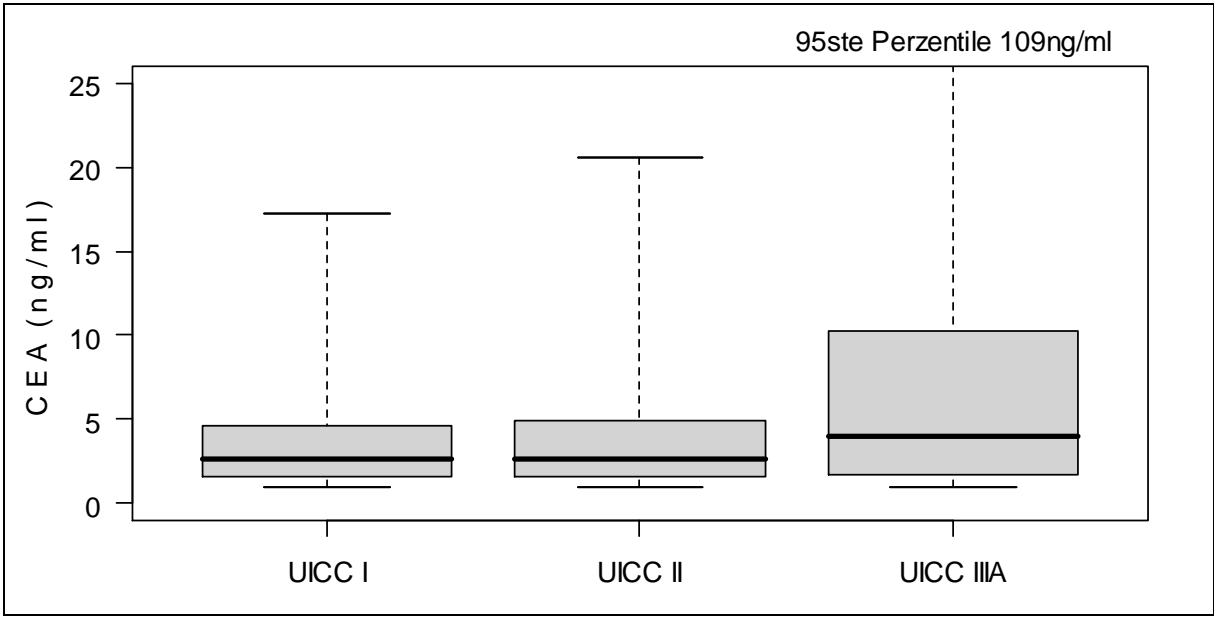


Abbildung 10: Darstellung der CEA-Werte in Abhängigkeit vom UICC Stadium

### CYFRA 21-1

Bei Untersuchung der Beeinflussung von CYFRA 21-1 durch die klinischen Kenngrößen konnte gezeigt werden, dass die CYFRA 21-1 – Werte, wie schon die CEA-Werte, durch Patientenalter, Histologie, pT-Status und pN-Status statistisch signifikant beeinflusst worden sind. Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die CYFRA 21-1 - Werte ( $p=0,9845$ ). (Tabelle 10)

Tabelle 10: Einfluss der klinischen Kenngrößen auf CYFRA 21-1

Klinische Kenngröße	Varianzanalyse I
	p-Wert
Geschlecht	0,9845
Alter (65 Jahre)	0,0144
Histologie	<0,0001
pT-Status	<0,0001
pN-Status	0,0145

Klinische Kenngröße	Varianzanalyse II
	p-Wert
UICC Stadium	<0,0001*

\* unter Berücksichtigung der klinischen Kenngrößen, Geschlecht, Alter und Histologie

Die Untersuchung der Wertlagen zeigte, dass Männer im Median höhere CYFRA 21-1 - Werte aufwiesen als Frauen. Der Median der Frauen lag bei 1,8ng/ml, während der der Männer bei 2,2ng/ml lag. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Des Weiteren konnte gesehen werden, dass Patienten, die älter als 65 Jahre waren, tendenziell höhere CYFRA 21-1 - Werte aufwiesen als jüngere Patienten. Die Mediane lagen bei 2,2ng/ml und 2,0ng/ml.

Bei Betrachtung der Wertlagen von CYFRA 21-1 in Abhängigkeit von der Histologie konnte gesehen werden, dass Patienten mit Plattenepithelkarzinom höhere Werte aufwiesen als Patienten mit anderen Histologie. Der Median bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom lag bei 2,8ng/ml, während er bei Patienten mit Adenokarzinom bei 1,6ng/ml und bei großzelligem Karzinom bei 1,8ng/ml lag. (Abbildung 11)

Es konnte gesehen werden, dass die CYFRA 21-1 - Werte im Median mit der Tumordinfiltrationstiefe angestiegen sind. So zeigte sich bei T1-Status 1,3ng/ml, bei T2-Status 2,3ng/ml und bei T3-Status 3,8ng/ml als Median der CYFRA 21-1 - Werte.

Bei Betrachtung des Lymphknotenstatus fiel auf, dass die Patienten mit N1-Status im Median die höchsten CYFRA 21-1-Werte aufwiesen. Dieser lag bei 2,7ng/ml gegenüber 1,9ng/ml bei N0-Status und 2,2ng/ml bei N2-Status. Es konnte gezeigt werden, dass die CYFRA 21-1 Werte sich signifikant zwischen den UICC Stadien I und II bzw. I und IIIA unterschieden ( $p < 0,00001$ ,  $p = 0,00042$ ). Es fand sich jedoch kein Unterschied der CYFRA 21-1-Werte zwischen Stadium II und IIIA. (Tabelle 11, Abbildung 12)

Tabelle 11: Wertlagen von CYFRA 21-1 abhängig von klinischen Kenngrößen; CYFRA 21-1 [ng/ml]

Klinische Kenngröße		n	5 <sup>te</sup> Perzentile	Median	95 <sup>ste</sup> Perzentile	Bereich
CYFRA 21-1 im Gesamtkollektiv		584	0,6	2,1	11,9	0,1 – 38,8
Geschlecht	Frauen	120	0,5	1,8	8,1	0,4 – 22,0
	Männer	464	0,6	2,2	13,4	0,1 – 38,8
Alter	<65 Jahre	341	0,5	2,0	11,0	0,1 – 38,8
	≥65 Jahre	243	0,6	2,2	13,4	0,5 – 38,8
Histologie	Plattenepithelkarzinom	301	0,7	2,8	17,8	0,5 – 38,8
	Großzelliges Karzinom	72	0,5	1,8	9,6	0,1 – 13,9
	Adenokarzinom	211	0,5	1,6	5,5	0,1 – 38,8
pT-Status	T1	136	0,5	1,3	4,2	0,5 – 12,4
	T2	372	0,6	2,3	13,9	0,1 – 38,8
	T3	76	0,8	3,8	22,9	0,5 – 38,8
pN-Status	N0	341	0,5	1,9	9,6	0,1 – 36,1
	N1	142	0,8	2,7	15,6	0,1 – 38,8
	N2	101	0,7	2,2	12,5	0,2 – 36,2
Stadium	UICC I	314	0,5	1,8	9,0	0,1 – 36,1
	UICC II	140	0,85	2,75	18,0	0,1 – 38,8
	UICC IIIA	130	0,7	2,35	13,9	0,2 – 38,8



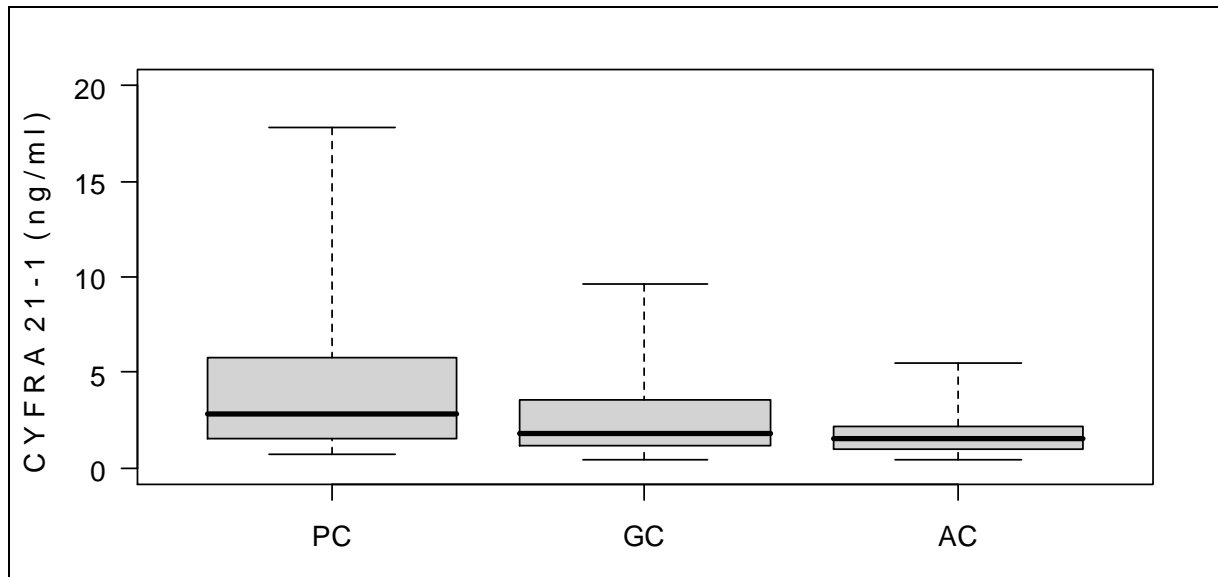


Abbildung 11: Darstellung der CYFRA 21-1-Werte in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp; PC=Plattenepithelkarzinom, GC=großzelliges Karzinom; AC=Adenokarzinom

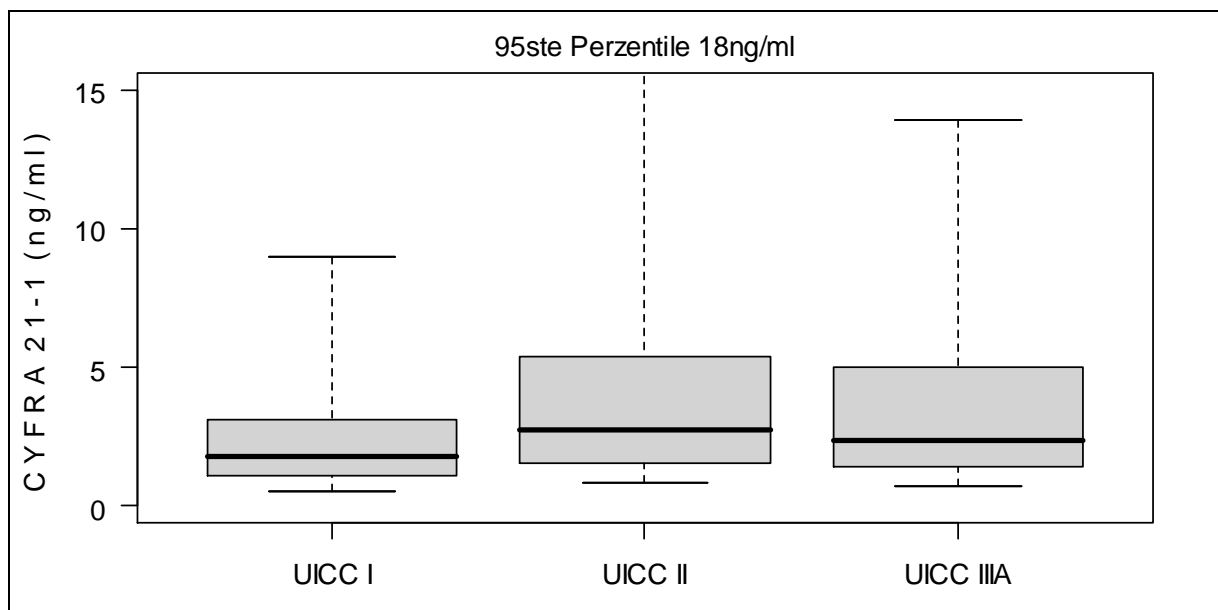


Abbildung 12: Darstellung der CYFRA 21-1 Werte in Abhängigkeit vom UICC Stadium

### 3.1.1.2 Serumchemische Parameter

Analog den onkologischen Biomarkern CEA und CYFRA 21-1 wurde auch für die übrigen in dieser Auswertung untersuchten Laborparameter ein multivariates Modell angewandt, um eine Beeinflussung der jeweiligen Wertlage durch klinische Kenngrößen zu finden. Zunächst wird in Tabelle 12 eine Übersicht über die Wertlagen aller serumchemischen Parameter im Gesamtkollektiv gegeben.

Tabelle 12: Übersicht der Wertlagen der Laborparameter im Gesamtkollektiv

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>5<sup>te</sup> Perzentile</b>	<b>Median</b>	<b>95<sup>ste</sup> Perzentile</b>	<b>Bereich</b>
<b>Natrium (mmol/l)</b>	528	134	140	145	122 - 151
<b>Kalium (mmol/l)</b>	529	3,8	4,4	5,0	3,1 – 6,3
<b>Calcium (mmol/l)</b>	373	2,17	2,36	2,55	1,94 – 3,22
<b>Glukose (mg/dl)</b>	380	77	102	195	65 - 493
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	528	0,70	0,98	1,35	0,56 – 12,4
<b>GOT (U/l)</b>	523	12,0	18,4	40,0	8,0 – 92,0
<b>GGT (U/l)</b>	523	17,0	42,0	168,0	8,0 – 832,0
<b>LDH (U/l)</b>	497	131	183	295	76 – 1030
<b>CRP (mg/dl)</b>	174	0,5	0,9	7,4	0,2 – 33,0
<b>Alkalische Phosphatase (U/l)</b>	486	55,7	97,9	186,4	38,7 – 392,1
<b>Cholinesterase (U/l)</b>	378	8,1	8472,5	11978,3	3,4 – 14085,0
<b>Hämoglobin</b>	525	11,3	14,3	16,5	8,3 – 20,2
<b>Erythrozyten</b>	517	3,81	4,64	5,42	2,65 – 6,3
<b>Leukozyten</b>	515	5,2	8,3	14,0	2,0 - 19,4
<b>Thrombozyten</b>	503	165	268	506	101 - 895

Tabelle 13 gibt eine Übersicht über die Beeinflussung der serumchemischen Parameter durch die klinischen Kenngrößen.

Eine Darstellung der Wertlagen derjenigen Parameter, bei denen das Signifikanzniveau in einer oder mehrerer Untergruppen erreicht worden ist, findet sich in Anschluss an Tabelle 13.

Tabelle 13: Übersicht des Einflusses der klinischen Einflussgrößen auf die Wertlagen der Laborparameter

<b>Parameter</b>	<b>Alter (65 Jahre)</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Histologie</b>	<b>pT-Status</b>	<b>pN-Status</b>	<b>UICC- Stadium</b>
<b>Natrium</b>	-	-	-	++	-	++
<b>Kalium</b>	-	+	-	++	-	-
<b>Calcium</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Glukose</b>	+	-	-	-	-	-
<b>Kreatinin</b>	++	++	-	-	-	-
<b>GOT</b>	-	++	-	-	-	-
<b>GGT</b>	-	++	-	+	-	-
<b>LDH</b>	-	-	+	-	-	-
<b>CRP</b>	-	-	++	++	-	+
<b>Alkalische Phosphatase</b>	-	-	++	+	-	-
<b>Cholinesterase</b>	-	-	-	++	-	+
<b>Hämoglobin</b>	++	++	++	++	-	+
<b>Erythrozyten</b>	+	++	+	++	-	+
<b>Leukozyten</b>	++	++	-	++	-	-
<b>Thrombozyten</b>	++	-	-	++	-	++

Für die Verdeutlichung der Wertigkeit der Einflussgrößen wurde ab einem Signifikanzniveau von  $<0,05$  „+“, bei einem Signifikanzniveau von  $<0,01$  „++“ und bei keiner Signifikanz „-“ verwendet.

## Natrium

Tabelle 14: Werteverteilung von Natrium in Abhängigkeit von pT-Status und Tumorstadium

Natrium (mmol/l)		N	5 <sup>te</sup> Perzentile	Median	95 <sup>ste</sup> Perzentile	Bereich
pT-Status	T1	124	137	141	146	129 – 149
	T2	333	135	140	145	131 – 149
	T3	71	133	139	146	122 – 151
Stadium	UICC I	283	136	140	145	132 – 149
	UICC II	129	135	140	146	129 – 151
	UICC IIIA	116	133	140	145	122 – 149

## Kalium

Tabelle 15: Werteverteilung von Kalium in Abhängigkeit von pT-Status und Geschlecht

Kalium (mmol/l)		N	5 <sup>te</sup> Perzentile	Median	95 <sup>ste</sup> Perzentile	Bereich
pT-Status	T1	125	3,7	4,4	4,9	3,4 – 5,3
	T2	333	3,8	4,4	5,1	3,5 – 6,3
	T3	71	3,8	4,5	5,1	3,1 – 5,3
Geschlecht	Frauen	110	3,8	4,3	4,9	3,5 – 5,3
	Männer	419	3,8	4,4	5,1	3,1 – 6,3

## Glukose

Tabelle 16: Werteverteilung von Glukose in Abhängigkeit vom Alter

Glukose (mg/dl)		N	5 <sup>te</sup> Perzentile	Median	95 <sup>ste</sup> Perzentile	Bereich
Alter	<65 Jahre	205	77	100	175	68 – 314
	≥65 Jahre	175	77	105	208	65 – 493

## Kreatinin

Tabelle 17: Werteverteilung von Kreatinin in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

Kreatinin (mg/dl)		N	5 <sup>te</sup> Perzentile	Median	95 <sup>ste</sup> Perzentile	Bereich
Alter	<65 Jahre	302	0,69	0,95	1,30	0,56 – 12,40
	≥65 Jahre	226	0,73	1,00	1,41	0,58 – 1,91
Geschlecht	Frauen	112	0,61	0,81	1,20	0,56 – 1,50
	Männer	416	0,75	1,00	1,40	0,62 – 12,40

## CRP

Tabelle 18: Werteverteilung von CRP in Abhängigkeit von der Histologie, pT-Status und UICC-Stadium

C-reaktives Protein (mg/dl)		n	5 <sup>te</sup> Perzentile	Median	95 <sup>ste</sup> Perzentile	Bereich
Histologie	Plattenepithelkarzinom	88	0,5	1,5	8,3	0,2 – 12,8
	Großzelliges Karzinom	22	0,5	1,8	12,1	0,5 – 33,0
	Adenokarzinom	64	0,5	0,5	4,9	0,5 – 7,4
pT-Status	T1	52	0,5	0,5	5,3	0,5 – 6,5
	T2	111	0,5	1,2	7,4	0,2 – 12,8
	T3	11	0,5	3,4	33,0	0,5 – 33,0
Stadium	UICC I	101	0,5	0,7	6,0	0,2 - 12,8
	UICC II	42	0,5	0,9	9,7	0,5 – 33,0
	UICC IIIA	31	0,5	1,8	8,6	0,5 – 10,7

## LDH

Tabelle 19: Werteverteilung der LDH in Abhängigkeit von der Histologie

LDH (U/l)		N	5 <sup>te</sup> Perzentile	Median	95 <sup>ste</sup> Perzentile	Bereich
Histologie	Plattenepithelkarzinom	257	131	182	289	122 – 520
	Großzelliges Karzinom	54	143	190	331	118 - 1030
	Adenokarzinom	186	129	182	294	76 – 902

## GOT

Tabelle 20: Werteverteilung der GOT in Abhängigkeit vom Geschlecht

GOT (U/l)		n	5 <sup>te</sup> Perzentile	Median	95 <sup>ste</sup> Perzentile	Bereich
Geschlecht	Frauen	111	12	18	36	8 – 50
	Männer	412	12	20	42	8 – 92

## GGT

Tabelle 21: Werteverteilung der  $\gamma$ -GT in Abhängigkeit vom Geschlecht

y-GT (U/l)		n	5 <sup>te</sup> Perzentile	Median	95 <sup>ste</sup> Perzentile	Bereich
Geschlecht	Frauen	111	14	28	162	8 – 252
	Männer	412	20	46	174	14 - 832

## AP

Tabelle 22: Werteverteilung der AP in Abhängigkeit von der Histologie und dem pT-Status

AP (U/l)		n	5 <sup>te</sup> Perzentile	Median	95 <sup>ste</sup> Perzentile	Bereich
Histologie	Plattenepithelkarzinom	249	61	103	191	39 – 336
	Großzelliges Karzinom	57	54	104	234	39 – 265
	Adenokarzinom	180	54	92	175	42 – 392
pT-Status	T1	107	51	93	169	39 – 322
	T2	314	57	99	184	42 – 392
	T3	65	60	102	220	39 - 331

## CHE

Tabelle 23: Werteverteilung der Cholinesterase in Abhängigkeit von pT-Status und UICC-Stadium

Cholinesterase (U/l)		n	5 <sup>te</sup> Perzentile	Median	95 <sup>ste</sup> Perzentile	Bereich
pT-Status	T1	91	8,3	9005,0	12200,0	4,2 – 13191,7
	T2	243	8,3	8485,0	11978,3	5,6 – 14085,0
	T3	44	5,2	7204,0	10813,3	3,4 – 11491,7
Stadium	UICC I	207	8,1	8825,0	12071,0	4,2 – 14085,0
	UICC II	90	7,2	8314,2	11491,7	3,4 – 13278,3
	UICC IIIA	81	10,9	8028,3	11666,7	5,2 – 13050,0

## Hämoglobin

Tabelle 24: Werteverteilung des Hämoglobingehalts in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Histologie, pT-Status und UICC Stadium

	Hämoglobin (mg/dl)	n	5 <sup>te</sup> Perzentile	Median	95 <sup>ste</sup> Perzentile	Bereich
<b>Alter</b>	<65 Jahre	302	11,5	14,5	16,6	9,4 – 18,4
	≥65 Jahre	223	11,1	14,0	16,4	8,3 – 20,2
<b>Geschlecht</b>	Frauen	112	10,9	13,5	15,3	9,5 – 17,7
	Männer	413	11,4	14,5	16,6	8,3 – 20,2
<b>Histologie</b>	Plattenepithelkarzinom	269	11,2	14,1	16,6	8,3 – 20,2
	Großzelliges Karzinom	63	12,4	14,6	16,5	10,9 – 18,3
	Adenokarzinom	193	10,8	14,3	16,4	9,4 – 17,7
<b>pT-Status</b>	T1	122	12	14,6	16,4	10,3 – 18,4
	T2	336	11,2	14,3	16,6	8,3 – 20,2
	T3	67	9,9	13,7	16,6	8,9 – 17,1
<b>Stadium</b>	UICC I	282	11,2	14,4	16,5	8,3 – 20,2
	UICC II	131	11,4	14,1	16,6	10,0 – 18,3
	UICC IIIA	112	11,3	14,2	16,5	8,9 – 16,8

### Erythrozytenzahl

Tabelle 25: Werteverteilung der Erythrozytenzahl in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Histologie, pT-Status und UICC-Stadium

Erythrozyten (T/l)		n	5 <sup>te</sup> Perzentile	Median	95 <sup>ste</sup> Perzentile	Bereich
Alter	<65 Jahre	299	3,9	4,7	5,5	3,3 – 6,1
	≥65 Jahre	218	3,7	4,6	5,4	2,7 – 6,3
Geschlecht	Frauen	111	3,7	4,4	5,1	3,3 – 5,6
	Männer	406	3,9	4,7	5,5	2,7 – 6,3
Histologie	Plattenepithelkarzinom	265	3,8	4,6	5,4	2,7 – 6,3
	Großzelliges Karzinom	62	4,2	4,7	5,5	3,7 – 6,1
	Adenokarzinom	190	3,9	4,6	5,3	3,3 – 5,9
pT-Status	T1	120	3,9	4,7	5,4	3,3 – 5,9
	T2	331	3,8	4,6	5,4	2,7 – 6,3
	T3	66	3,8	4,5	5,5	3,5 – 6,0
Stadium	UICC I	277	3,8	4,7	5,5	2,7 – 6,3
	UICC II	129	3,9	4,6	5,4	3,1 – 6,1
	UICC IIIA	111	3,9	4,6	5,3	3,5 – 6,0

### Leukozytenzahl

Tabelle 26: Werteverteilung der Leukozytenzahl in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und pT-Status

Leukozyten (G/l)		n	5 <sup>te</sup> Perzentile	Median	95 <sup>ste</sup> Perzentile	Bereich
Alter	<65 Jahre	298	5,2	8,7	14,0	2,9 – 19,4
	≥65 Jahre	217	5,1	7,8	14,8	2,0 – 18,2
Geschlecht	Frauen	110	5,2	7,6	12,8	2,9 – 14,0
	Männer	405	5,3	8,5	14,3	2,0 – 19,4
pT-Status	T1	119	4,9	7,9	12,0	2,9 – 18,2
	T2	330	5,1	8,3	14,1	2,0 – 19,4
	T3	66	6,5	9,3	15,4	5,3 – 19,3



## Thrombozytenzahl

Tabelle 27: Werteverteilung der Thrombozytenzahl in Abhängigkeit von Alter, pT-Status und UICC-Stadium

<b>Thrombozyten (G/l)</b>	<b>n</b>	<b>5<sup>te</sup> Perzentile</b>	<b>Median</b>	<b>95<sup>ste</sup> Perzentile</b>	<b>Bereich</b>	
<b>Alter</b>	<b>&lt;65 Jahre</b>	<b>288</b>	<b>167</b>	<b>281</b>	<b>514</b>	<b>137 – 895</b>
	<b>≥65 Jahre</b>	<b>215</b>	<b>159</b>	<b>259</b>	<b>462</b>	<b>101 – 795</b>
<b>pT-Status</b>	<b>T1</b>	<b>116</b>	<b>154</b>	<b>239</b>	<b>450</b>	<b>136 – 624</b>
	<b>T2</b>	<b>321</b>	<b>171</b>	<b>267</b>	<b>497</b>	<b>101 – 826</b>
	<b>T3</b>	<b>66</b>	<b>199</b>	<b>341</b>	<b>628</b>	<b>170 – 895</b>
<b>Stadium</b>	<b>UICC I</b>	<b>267</b>	<b>162,0</b>	<b>261,0</b>	<b>474,0</b>	<b>136,0 – 624,0</b>
	<b>UICC II</b>	<b>126</b>	<b>167,0</b>	<b>265,0</b>	<b>505,0</b>	<b>141,0 – 633,0</b>
	<b>UICC IIIA</b>	<b>110</b>	<b>179,0</b>	<b>296,5</b>	<b>619,0</b>	<b>101,0 – 895,0</b>

### **3.1.2 Korrelation der Laborparameter**

Im Folgenden wird dargestellt, in wie weit die onkologischen Biomarker untereinander und mit den übrigen serumchemischen Parametern korrelieren (Abbildung 13). Zur Überprüfung der Korrelation wurde der Spearmansche Korrelationskoeffizient verwendet. Wenn eine signifikante Korrelation zwischen zwei Markern vorlag, wurde der zugehörige Korrelationskoeffizient in Abbildung 13 grau hinterlegt dargestellt.

Auffällig war, dass die CEA-Werte lediglich mit der Leukozytenzahl und dem Alter korrelierten, wohingegen CYFRA 21-1 mit der Großzahl der untersuchten Parameter korrelierte. Keine Korrelation bestand lediglich bei GOT, GGT, Kalzium und der Blutglukose.

Des Weiteren konnte gesehen werden, dass Kalzium lediglich mit Kalium, der Erythrozytenzahl, dem Hämoglobinwert und der Cholinesterase korrelierte.

Ein anderer Parameter, der nur wenig mit anderen Parametern korrelierte, war die LDH. Diese korrelierte nur mit CYFRA 21-1 und der GOT.

Die hämatologischen Parameter Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl und Thrombozytenzahl korrelierten mit der Mehrzahl der anderen Parameter.

	Alter	CEA	CYFRA 21-1	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Kreatinin	GOT	GGT	LDH	Leukozyten	Erys	Hb	Thro	AP	Ca <sup>2+</sup>	CRP	Glukose	CHE
Alter	1,0	-0,11215	0,12605	-0,05291	-0,02518	0,16274	-0,03774	-0,04009	0,04700	-0,15691	-0,09118	-0,13143	-0,13304	0,03600	-0,07386	-0,02500	0,15158	-0,06728
CEA		1,0	0,04438	-0,03454	0,02618	-0,04281	0,04338	0,07655	0,03976	0,15406	-0,01878	0,05829	0,06818	0,08244	0,05842	-0,04780	-0,01000	0,00045
CYFRA 21-1			1,0	-0,12233	0,13748	0,10589	-0,07369	0,07046	0,13474	0,13479	-0,12785	-0,21156	0,21629	0,15245	-0,03372	0,34566	0,00332	-0,15222
Na <sup>+</sup>				1,0	-0,00068	0,08086	-0,06185	0,00080	0,05542	-0,23395	0,14011	0,11432	-0,14920	-0,15109	0,03886	-0,22208	-0,06364	0,19433
K <sup>+</sup>					1,0	0,11045	0,01876	0,04060	0,07936	0,11696	-0,04284	-0,05039	0,28567	0,10711	0,13541	0,16763	-0,12084	-0,08286
Kreatinin						1,0	-0,02913	0,04718	0,06121	-0,05155	0,09139	0,07831	-0,15255	-0,17162	0,00691	-0,13684	0,10570	-0,04585
GOT							1,0	0,38506	0,26919	-0,04718	0,04070	0,20081	-0,18424	0,03423	0,04529	-0,25136	0,09115	-0,00683
GGT								1,0	0,05198	0,10717	0,04229	0,14003	-0,03653	0,26308	-0,00531	-0,01187	0,08356	0,05560
LDH									1,0	0,07871	0,05536	0,01016	0,04335	0,03882	-0,01019	0,05806	0,00026	-0,06562
Leukozyten										1,0	0,01848	-0,04111	0,43887	0,18349	0,01415	0,32579	-0,02538	-0,10189
Erys											1,0	0,77816	-0,21997	-0,13221	0,23925	-0,14180	0,00822	0,33871
Hb												1,0	-0,38888	-0,15627	-0,33810	0,04263	0,28893	
Thro													1,0	0,29926	0,07149	0,41269	-0,12947	-0,18853
AP														1,0	-0,03275	0,32366	0,02826	-0,12220
Ca <sup>2+</sup>															1,0	0,07490	-0,00473	0,14867
CRP																1,0	0,11819	-0,19651
Glukose																	1,0	-0,01615
CHE																		1,0

Abbildung 13: Übersicht über die Korrelationen zwischen den untersuchten Laborparametern

### **3.1.3 Zusammenfassung**

Bei der Betrachtung des Einflusses der klinischen Kenngrößen auf die Wertlagen der Parameter und bei der Untersuchung der Korrelationen zwischen den Parametern zeigte sich ein sehr heterogenes Bild.

Die Mehrzahl der Parameter wurde in der Wertlage durch die Tumordinfiltrationstiefe oder das UICC Stadium, welches u. a. die Tumoreindringtiefe umfasst, beeinflusst. Parameter, die keine Beeinflussung durch eine dieser beiden Größen zeigten, waren die LDH, Kalzium, Kreatinin, GOT und die Glukose.

Sehr auffällig war darüber hinaus, dass keiner der Laborparameter signifikant in seiner Ausprägung durch den pN-Status beeinflusst worden ist.

Durch das Geschlecht wurden zum Einen diejenigen Parameter beeinflusst, welche auch in der klinischen Chemie geschlechtsspezifische Referenzbereiche haben (Erythrozytenzahl, Hämoglobin, GOT,  $\gamma$ -GT, Kreatinin), zum Anderen zeigten aber auch Kalium und die Leukozytenzahl eine Beeinflussung durch das Geschlecht.

Auch eine Altersabhängigkeit konnte bei einigen Parametern gezeigt werden. Dazu gehörten Kreatinin, Glukose, Hämoglobin, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl und Thrombozytenzahl.

Auffällig war, dass als einziger Wert das Kalzium keinerlei Beeinflussung durch eine der klinischen Kenngrößen aufwies.

Von der Histologie wurden der CRP-Wert, die alkalische Phosphatase, der Hämoglobinwert, die Erythrozytenzahl und die Laktatdehydrogenase beeinflusst.

Bei Betrachtung der Korrelationen der Parameter untereinander konnte beobachtet werden, dass CEA lediglich mit dem Alter und der Leukozytenzahl korrelierte, wohingegen CYFRA 21-1 mit der Großzahl der untersuchten Parameter eine Korrelation aufwies.

## 3.2 Univariate Analyse

### 3.2.1 Univariate Überlebensanalyse abhängig von klinischen Parametern

Bevor im Folgenden eine univariate Betrachtung der Überlebensanalyse erfolgt, soll zunächst ein Überblick über das Gesamtüberleben im Kollektiv gegeben werden. Die 5-Jahresüberlebensrate für Patienten im UICC Stadium I lag bei 58,8%, bei 39,8% im Stadium II und bei 28,6% im Stadium IIIA (Abbildung 22).

Es wird anhand von Kaplan-Meier-Überlebenskurven untersucht, ob die klinischen Merkmale Alter, Geschlecht, Grading, Histologie und Staging im Gesamtkollektiv prognostische Bedeutung haben. Eine Betrachtung der onkologischen Biomarker CEA und CYFRA 21-1 sowie der übrigen Laborparameter erfolgt im Anschluss daran.

#### *Alter*

Bei der univariaten Betrachtung des Einflusses des Patientenalters auf das Gesamtüberleben zeigten Patienten, die älter als 65 Jahre alt waren, ein statistisch signifikant schlechteres Outcome als jüngere Patienten. So lag die 5-Jahresüberlebensrate bei den Patienten, die jünger als 65 Jahre alt waren, bei 50,3%, während die der älteren Patienten bei 43,8% lag. (Tabelle 28, Abbildung 14)

#### *Geschlecht*

Weibliche Patienten zeigten ein statistisch signifikant besseres Überleben als männliche Patienten. Bei den Männern lebten nach 5 Jahren noch 42,9%, während es bei den Frauen 65,0% waren. (Tabelle 28, Abbildung 15)

#### *Histologie*

Der Einfluss des histologischen Subtyps wurde im Gesamtkollektiv und geschlechtsabhängig betrachtet, da sich zeigte, dass der vorherrschende histologische Typ bei Frauen das Adenokarzinom und bei Männern das Plattenepithelkarzinom war. Ein Einfluss des histologischen Subtyps auf das Überleben konnte aber weder im Gesamtkollektiv noch bei geschlechtsspezifischer Betrachtung gesehen werden. (Tabelle 28, Abbildung 16, Abbildung 17, Abbildung 18)

### *Grading*

Das histopathologische Grading zeigte in der univariaten Betrachtung keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. (Tabelle 28, Abbildung 19)

### *pT-Status*

Der pT-Status hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten. Die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 59,1% bei Patienten mit T1-Stadium, bei 46,3% bei Patienten mit T2-Stadium und bei 32,8% bei Patienten mit T3-Stadium. (Tabelle 28, Abbildung 20)

### *pN-Status*

Der Lymphknotenstatus hatte ebenso statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Patienten mit N0-Status zeigten die beste 5-Jahresüberlebensrate mit 58,2% gegenüber 35,4% bei N1-Status und 28,4% bei N2-Status. (Tabelle 28, Abbildung 21)

### *UICC Stadium*

Wie bereits die Histologie wurde auch das UICC Stadium im Gesamtkollektiv und geschlechtsabhängig betrachtet. Dabei konnte gesehen werden, dass das UICC Stadium sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei getrennter Betrachtung von Männern und Frauen prognostische Relevanz besaß. (Tabelle 28, Abbildung 22, Abbildung 23, Abbildung 24)

Tabelle 28: Übersicht über die prognostisch relevanten klinischen Kenngrößen im Gesamtkollektiv

Parameter		n	5-Jahres-Überlebensrate	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<b>Alter</b>	<65 Jahre	341	50,3%	44,4 – 55,9%	0,0125
	≥65 Jahre	243	43,8%	37,1 – 50,3%	
<b>Geschlecht</b>	Männer	464	42,9%	38,0 – 47,7%	<0,0001
	Frauen	120	65,0%	55,3 - 73,1%	
<b>Histologie</b>	PC* gesamt	301	46,0%	40,0 – 51,9%	0,169
	GC* gesamt	72	48,7%	35,5 – 60,7%	
	AC* gesamt	211	49,6%	42,0 – 56,6%	
	PC* Frauen	33	67,1%	47,3 – 80,8%	0,197
	GC* Frauen	14	53,9%	24,3 – 76,3%	
	AC* Frauen	73	66,2%	53,5% - 76,2%	
	PC* Männer	268	43,4%	37,0 – 49,5%	0,978
	GC* Männer	58	47,6%	32,9 – 61,0%	
	AC* Männer	138	40,1%	30,9 – 49,0%	
<b>Grading</b>	G1/2	218	46,6%	39,4 – 53,6%	0,19
	G3/4	361	48,4%	42,8 – 53,8%	
<b>pT-Status</b>	T1	136	59,1%	49,7 – 67,4%	<0,0001
	T2	372	46,3%	40,8 – 51,6%	
	T3	76	32,8%	21,8 – 44,3%	
<b>pN-Status</b>	N0	341	58,2%	52,3 – 63,6%	<0,0001
	N1	142	35,4%	27,0 – 43,7%	
	N2	101	28,4%	19,4 – 38,2%	
<b>Stadium</b>	UICC I gesamt	314	58,8%	52,7 – 64,4%	<0,0001
	UICC II gesamt	140	39,8%	31,1 – 48,3%	
	UICC IIIA gesamt	130	28,6%	20,6 – 37,2%	
	UICC I Frauen	73	69,3%	56,8 – 78,9%	0,042
	UICC II Frauen	18	70,3%	42,6 – 86,5%	
	UICC IIIA Frauen	29	50,7%	30,1 – 68,1%	
	UICC I Männer	241	55,3%	48,2 – 61,9%	<0,0001
	UICC II Männer	122	35,5%	26,6 – 44,5%	
	UICC IIIA Männer	101	22,2%	14,1 – 31,4%	

\* PC=Plattenepithelkarzinom, GC=großzelliges Karzinom, AC=Adenokarzinom

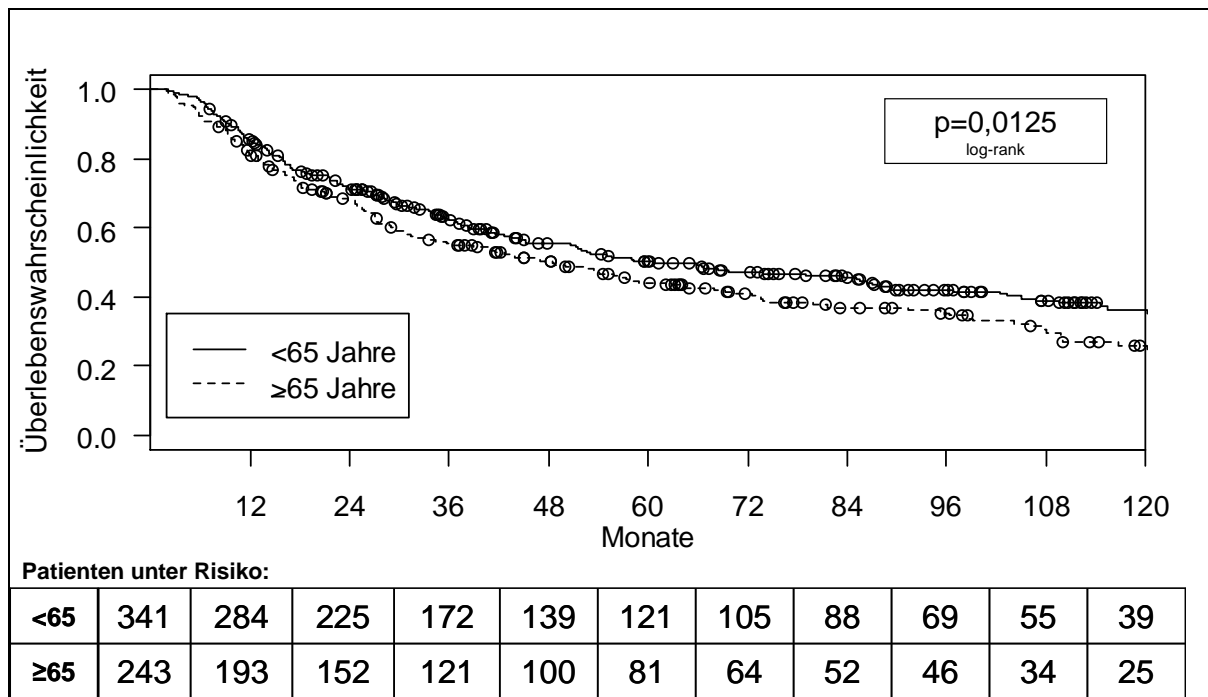


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben abhängig vom Patientenalter; n=584

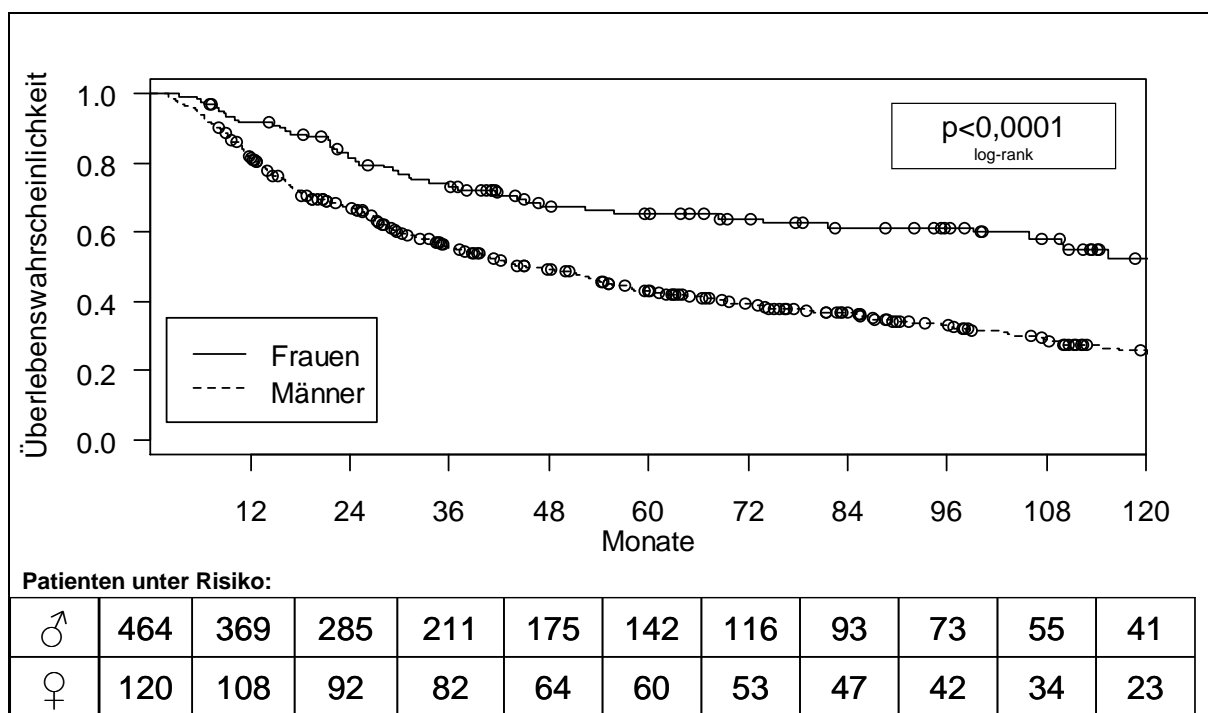


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben abhängig vom Geschlecht; n=584



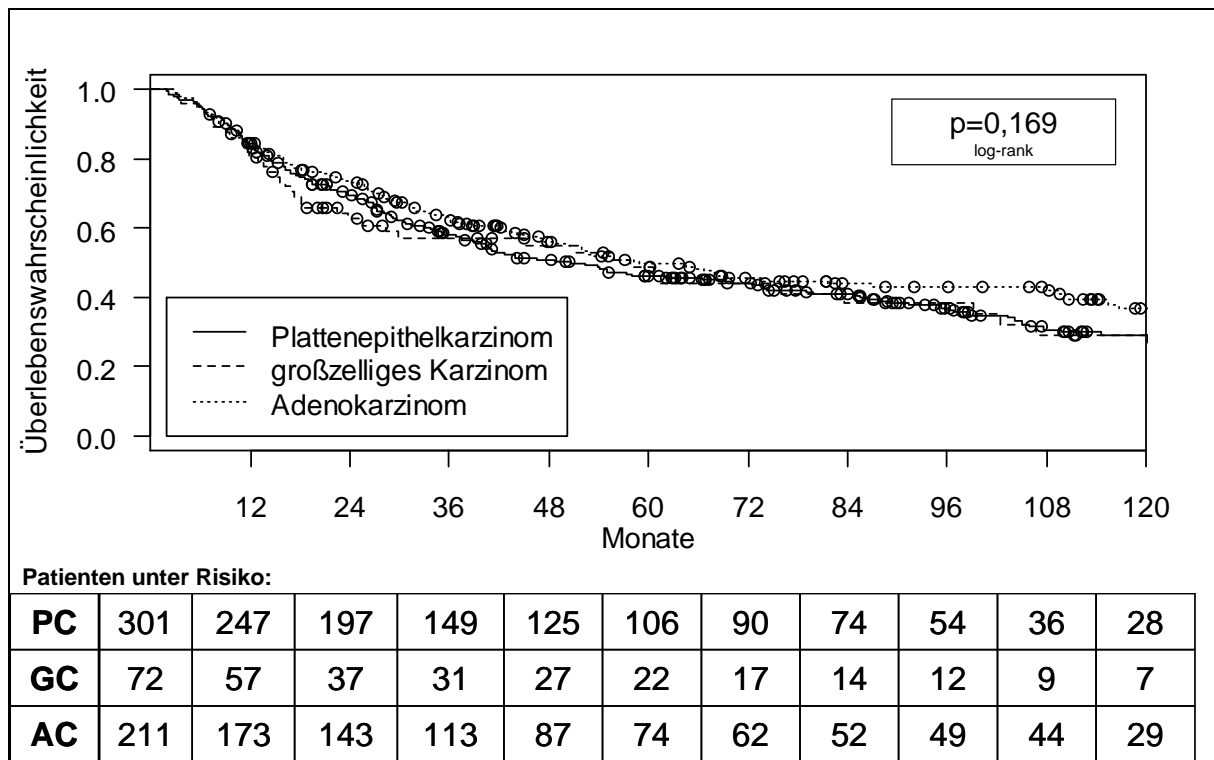


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben abhängig vom histologischen Subtyp im Gesamtkollektiv; n=584; PC=Plattenepithelkarzinom, GC=großzelliges Karzinom, AC=Adenokarzinom

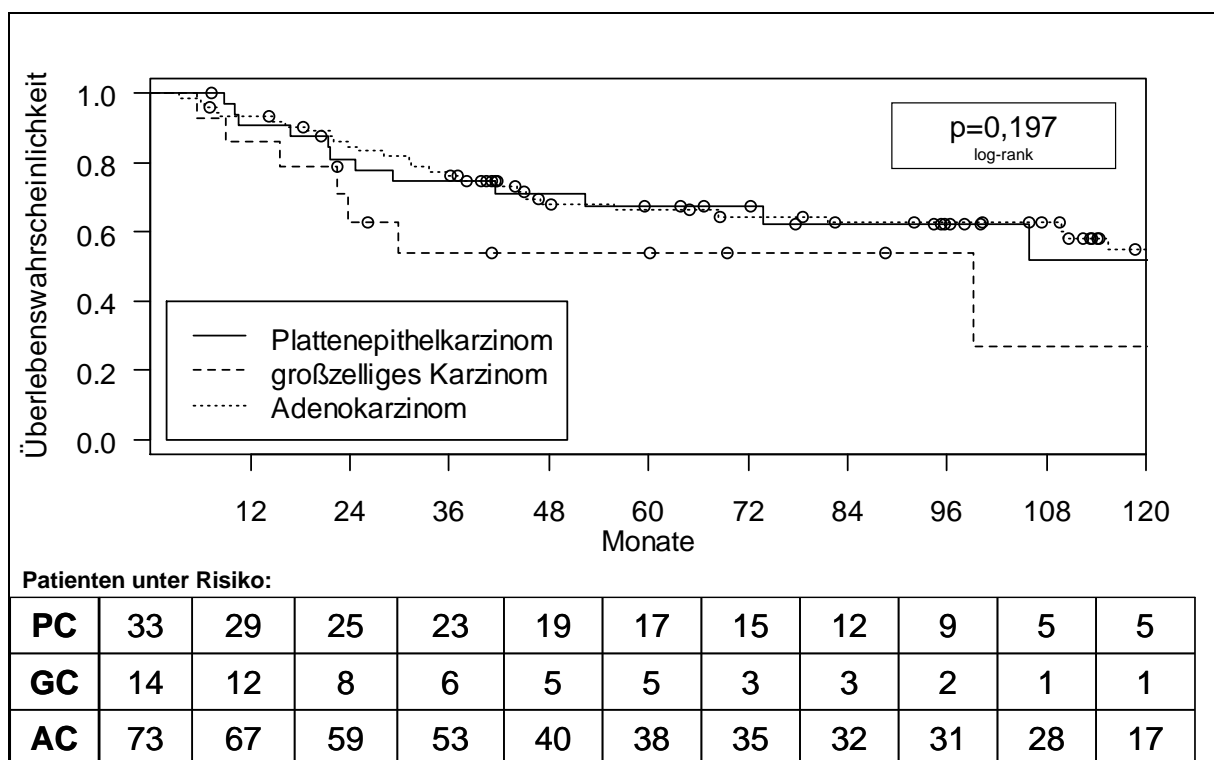


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben abhängig vom histologischen Subtyp bei Frauen; n=120; PC=Plattenepithelkarzinom, GC=großzelliges Karzinom, AC=Adenokarzinom

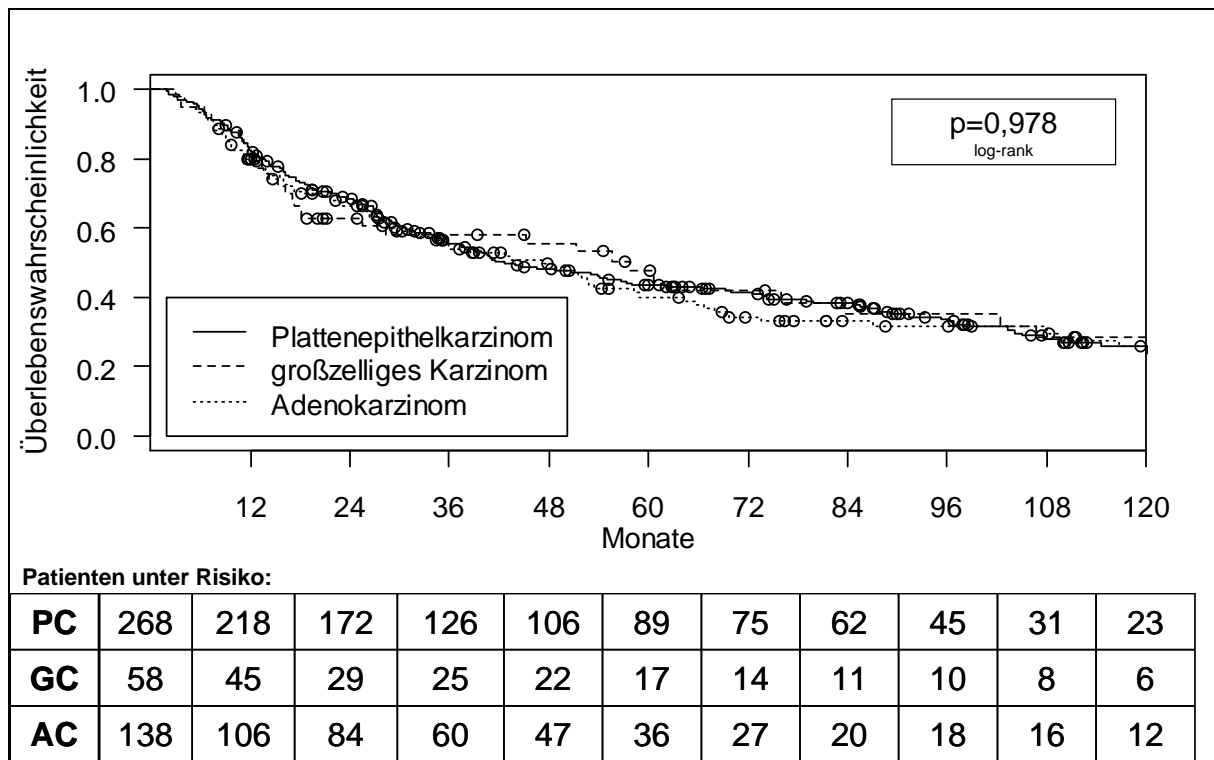


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben abhängig vom histologischen Subtyp bei Männern; n=464; PC=Plattenepithelkarzinom, GC=großzelliges Karzinom, AC=Adenokarzinom

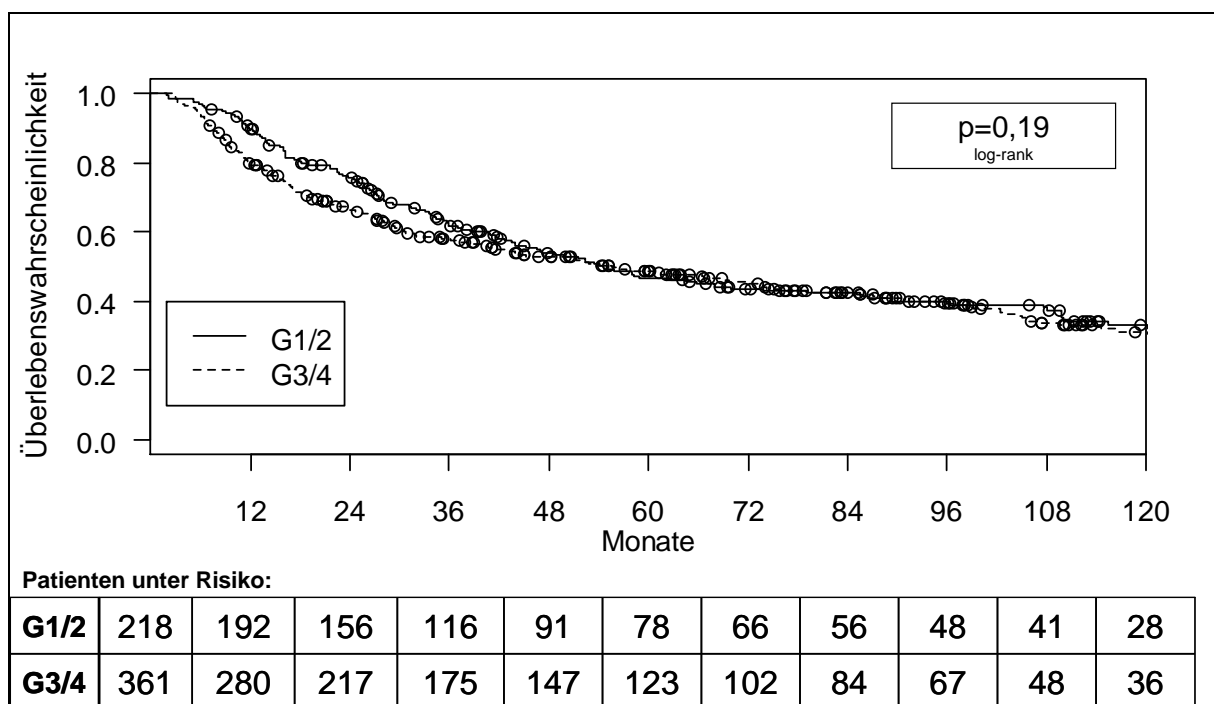


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben abhängig vom histopathologischen Grading; n=579

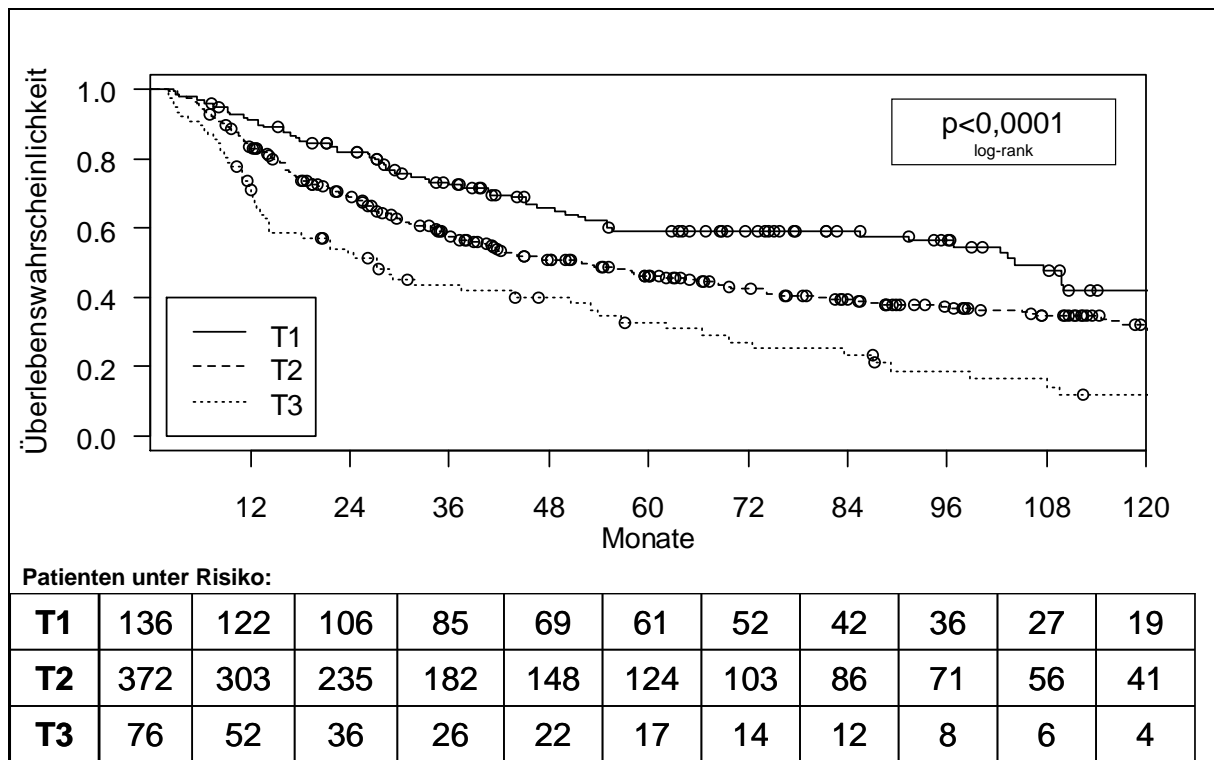


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben abhängig vom pT-Status; n=584

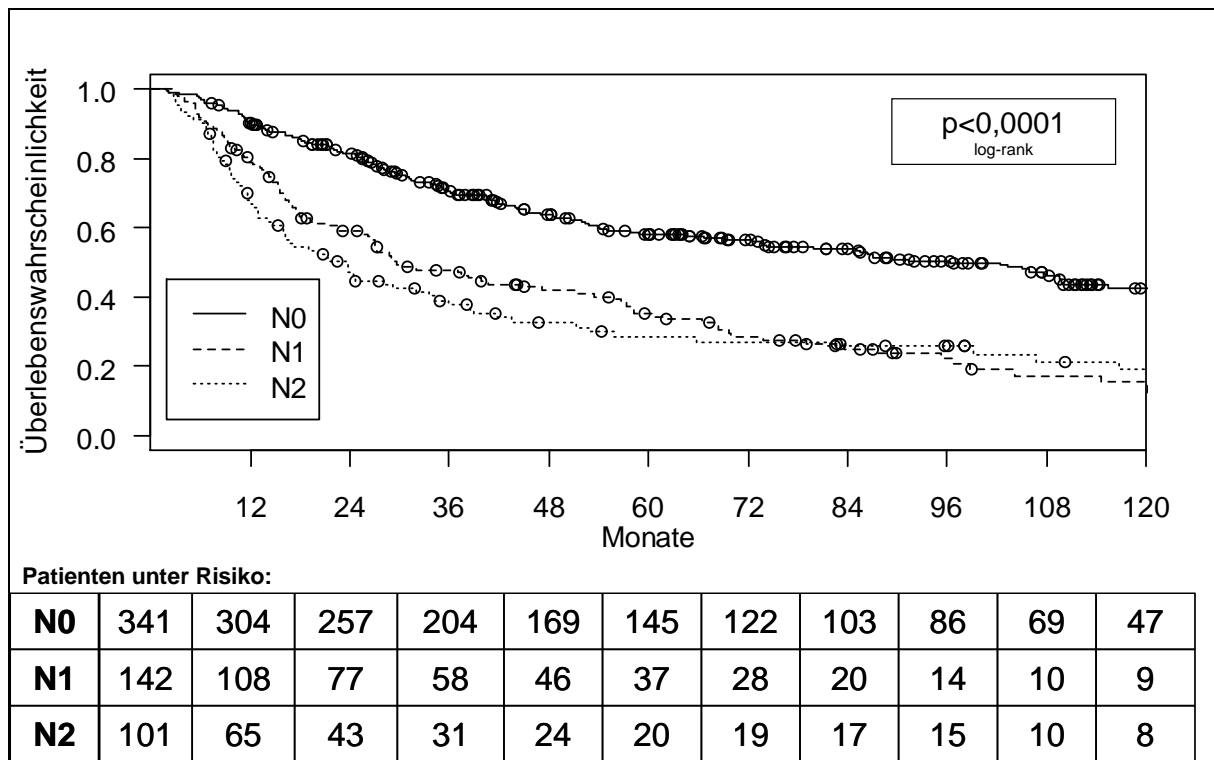


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben abhängig vom pN-Status; n=584

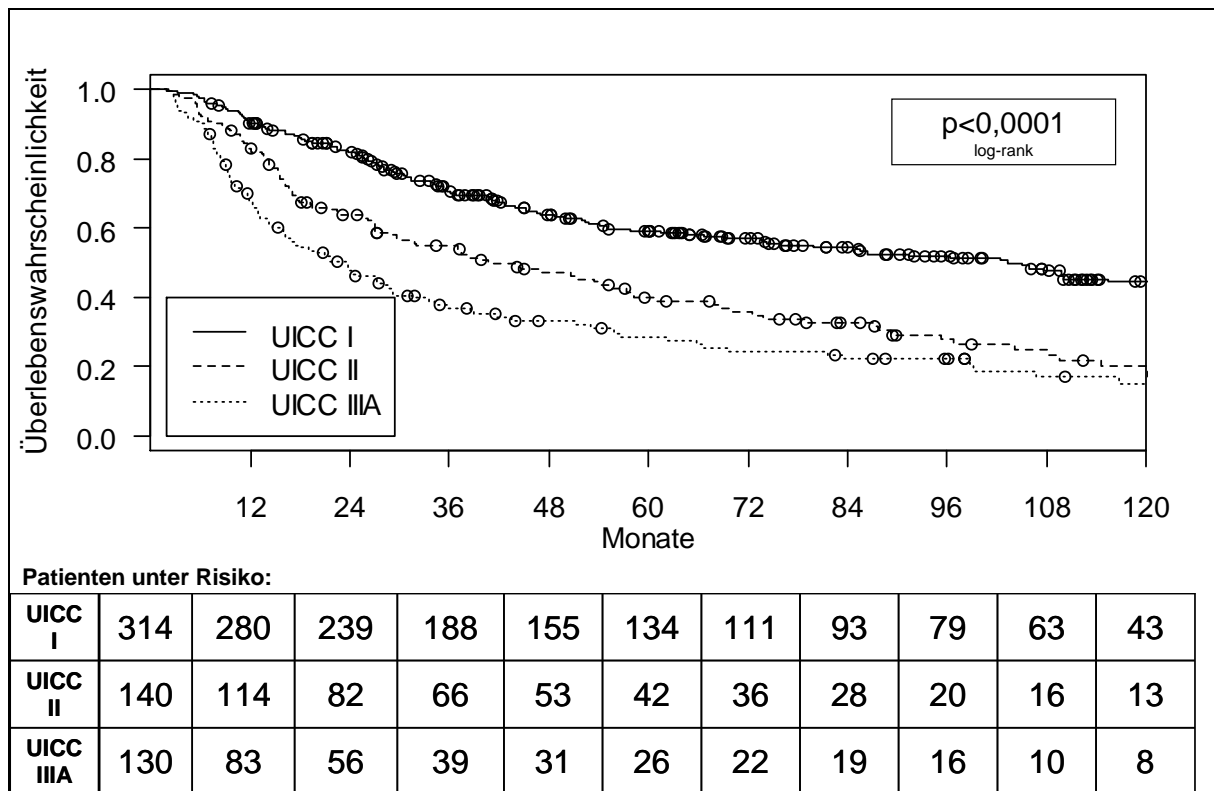


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben abhängig vom UICC Stadium im Gesamtkollektiv; n=584

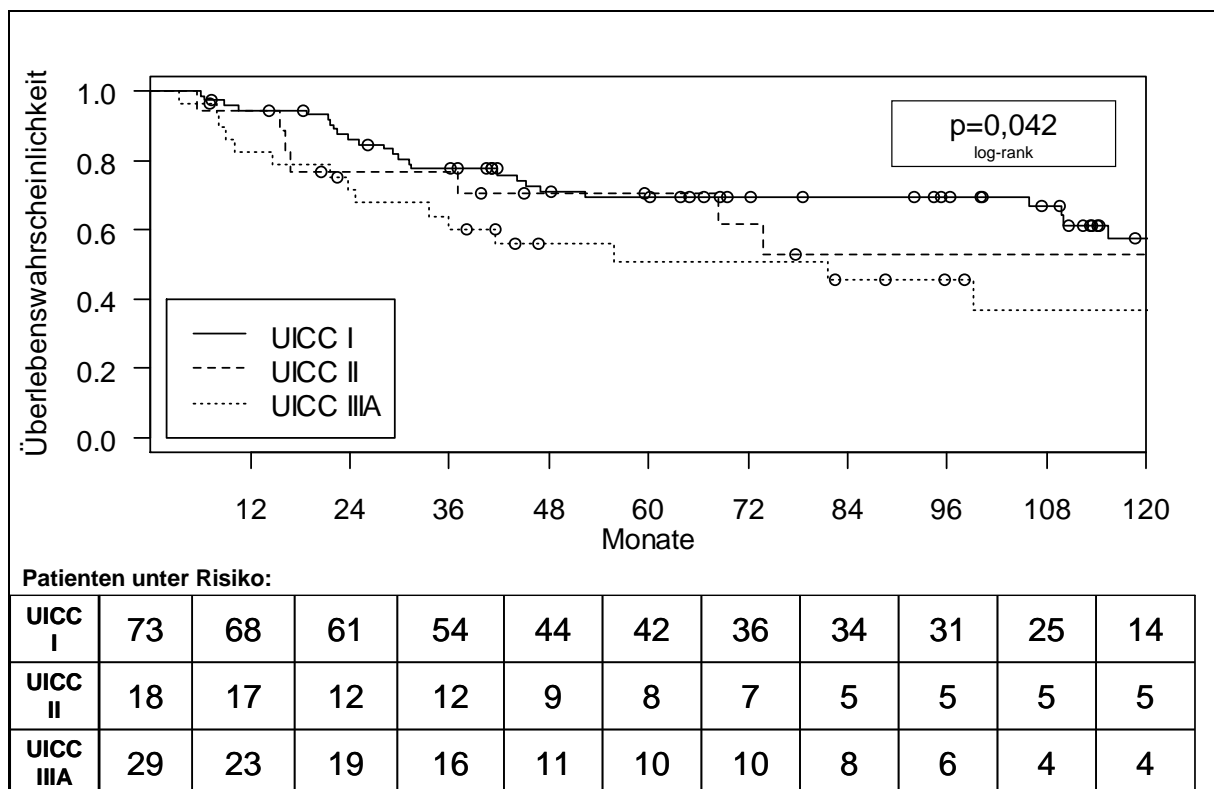


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben abhängig vom UICC Stadium bei Frauen; n=120

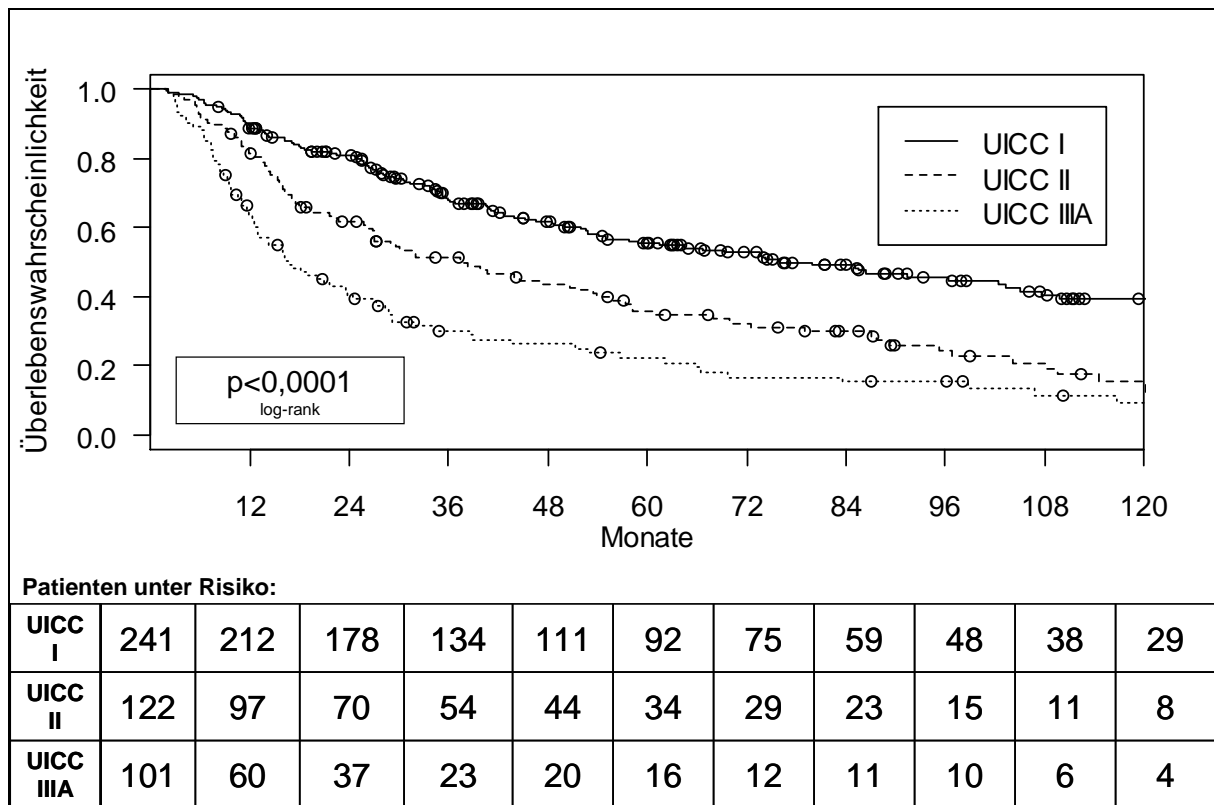


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben abhängig vom UICC Stadium bei Männern; n=464

### 3.2.2 Univariate Betrachtung der Laborparameter im Gesamtkollektiv

Die Betrachtung des Einflusses der laborchemischen Parameter auf das Gesamtüberleben erfolgte im Gesamtkollektiv. Zunächst werden die onkologischen Biomarker CEA und CYFRA 21-1 und im Anschluss daran die übrigen serumchemischen Parameter betrachtet. Die Suche nach möglichen Cut-off Werten mittels p-Wert-Kurven ist für alle Parameter dargestellt. In den p-Wert Kurven werden alle Werte eines Parameters zwischen der 5ten und der 95sten Perzentile als mögliche Cut-off Werte evaluiert. Ein Wert wird dann als möglicher Cut-off gewählt, wenn der adjustierte p-Wert von 0,0017 erreicht wird. Falls an keiner Stelle der p-Wert Kurve der adjustierte p-Wert erreicht wird, wird der klinische Referenzwert als Cut-off verwendet. Die daraus resultierenden Kaplan-Meier Überlebenskurven werden nur für diejenigen Parameter gezeigt, bei denen sich ein verwertbarer Cut-off Wert finden ließ.

#### 3.2.2.1 Onkologische Biomarker

##### CEA

Da ab einem CEA Wert von 8ng/ml der p-Wert immer unter 0,001 lag, wurde ein Wert von 8ng/ml als Cut-off Punkt für die univariate Analyse gewählt (Abbildung 25). An dieser Stelle lagen noch 16% der Patienten oberhalb des Grenzwerts. Es zeigte sich, dass präoperativ erhöhte CEA-Werte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten ( $p=0,000363$ ). Die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 51,0% für Patienten mit CEA-Werten unterhalb des Cut-offs. Bei den Patienten mit CEA-Werten größer oder gleich dem Cut-off lag diese bei 29,3%. (Tabelle 29, Abbildung 47)

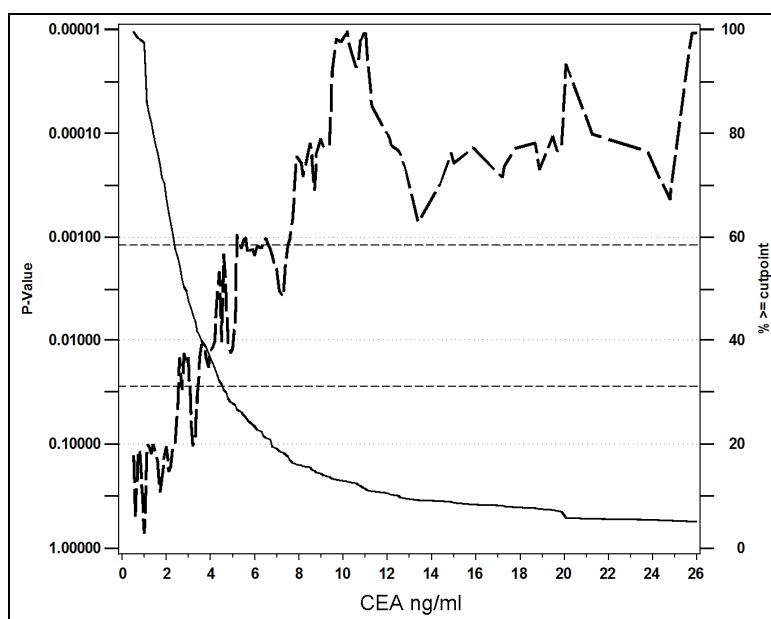


Abbildung 25: Cut-off Bestimmung für CEA anhand eines p-Wert Diagramms

### CYFRA 21-1

Analog dem Vorgehen für CEA musste auch für die Kaplan-Meier Analyse von CYFRA 21-1 im Gesamtkollektiv ein Cut-off Punkt gesucht werden. Hierbei ergab sich ein möglicher Cut-off Wert von 2,0 ng/ml (Abbildung 26). Für diesen Wert lagen 53,6% der Patienten oberhalb des Cut-offs. Patienten mit präoperativ erhöhten CYFRA 21-1 Werten eine 5-Jahresüberlebensrate von 40,5% gegenüber 56,0% für Patienten mit CYFRA 21-1 Werten unterhalb des gewählten Cut-off Wertes ( $p < 0,0001$ ). (Tabelle 29, Abbildung 48)

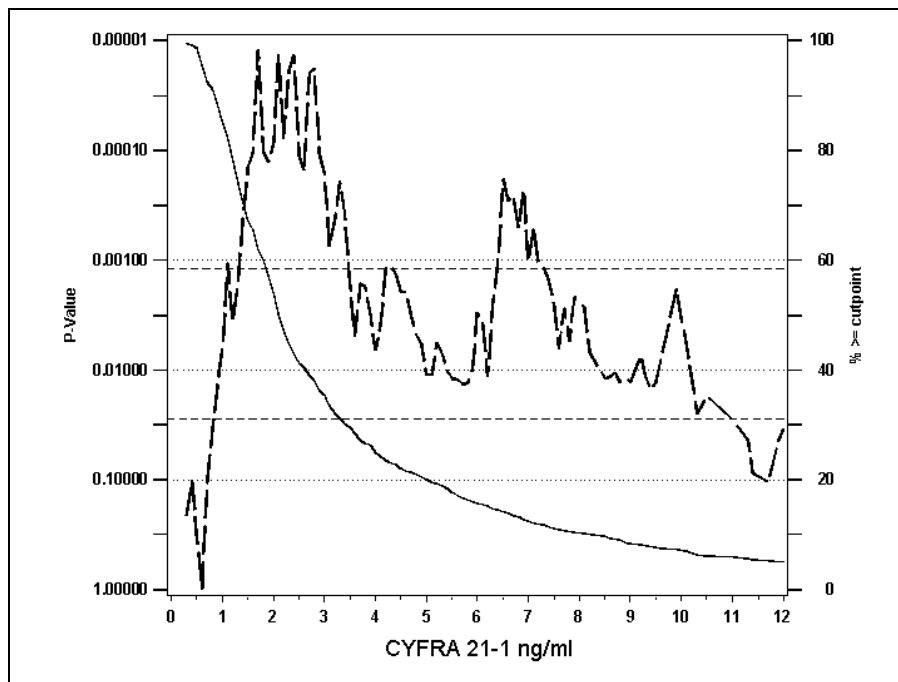


Abbildung 26: Cut-off Bestimmung für CYFRA 21-1 anhand eines p-Wert Diagramms

### 3.2.2.2 Serumchemische Parameter

#### *Natrium*

Bei der Suche nach einem Cut-off Punkt für den Serumnatriumspiegel zeigte sich, dass an keinem Punkt der p-Wert Kurve der adjustierte p-Wert von 0,0017 erreicht wurde (Abbildung 27). Daher wurde für die Kaplan-Meier Analyse von Natrium der untere Referenzwert der klinischen Chemie des Klinikums Großhadern von 135mmol/l verwendet. Bei der Analyse im Gesamtkollektiv konnte ein signifikanter Einfluss des Serumnatriumspiegels auf das Gesamtüberleben beobachtet werden. Patienten mit einem Serumnatriumspiegel von weniger als 135mmol/l zeigten ein signifikant schlechteres Überleben als Patienten mit normalen Serumnatriumwerten ( $p=0,00835$ ). Nach 5 Jahren lebten noch 30,3% der Patienten mit erniedrigtem Serumnatrium gegenüber 49,2% der Patienten mit normalem Serumnatrium. (Tabelle 29, Abbildung 49)

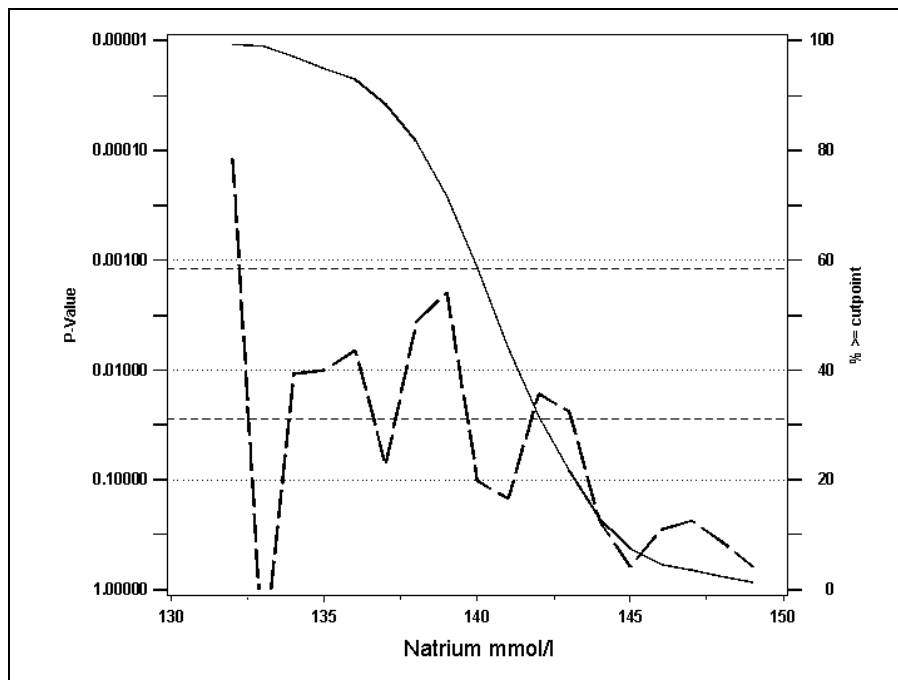


Abbildung 27: Cut-off Bestimmung für Natrium anhand eines p-Wert Diagramms



## Kalium

Wie in Abbildung 28 gezeigt ist, hatte ein präoperativ veränderter Kaliumwert keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben, da die p-Wert Kurve bei keinem Kaliumwert das Signifikanzniveau erreichte. Daher wurde für die Darstellung des Einflusses von Kalium auf das Gesamtüberleben exemplarisch der Referenzwert von 5mmol/l verwendet. (Tabelle 29)

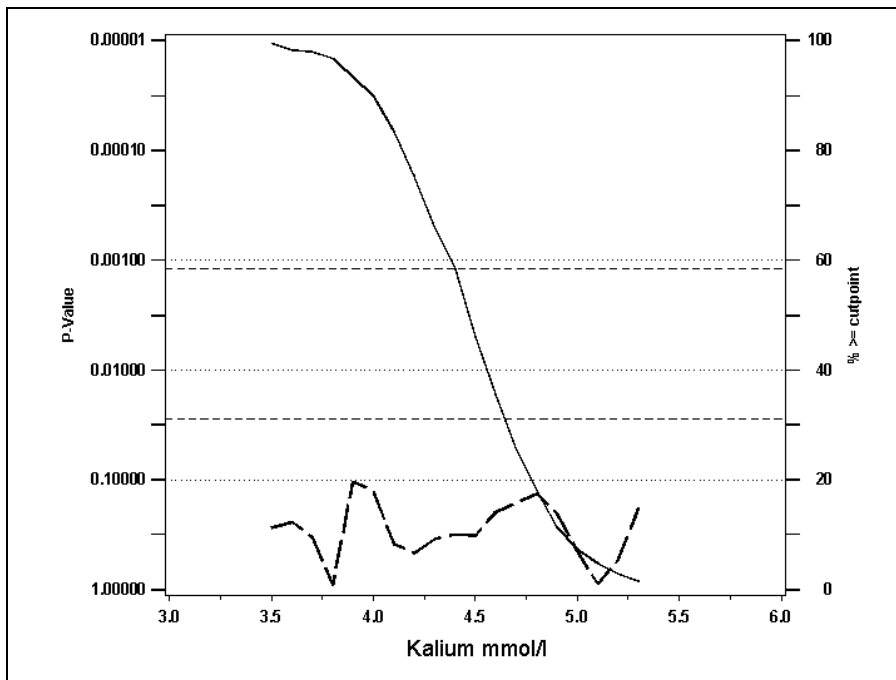


Abbildung 28: Cut-off Bestimmung für Kalium anhand eines p-Wert Diagramms

## Kalzium

Serumkalzium zeigte bei zwei Cut-off Punkten prognostische Relevanz. Zum Einen bei einem Wert von 2,25 mmol/l und zum Anderen bei 2,65 mmol/l (Abbildung 29). Damit lagen beide möglichen Cut-off Werte im Bereich des klinischen Referenzbereichs, der von 2,05-2,65 mmol/l reicht. Der Einfluss eines Serumkalziumspiegels über 2,65mmol/l wurde allerdings nicht beurteilt, da nur knapp 2% der Patienten höhere Kalziumwerte aufwiesen. Der Grenzwert von 2,25 mmol/l hingegen hatte prognostische Relevanz. So zeigten Patienten mit einem niedrigeren Kalziumspiegel mit 27,5% eine deutlich geringere 5-Jahresüberlebensrate gegenüber 53,2% bei Patienten mit einem Serumkalziumspiegel oberhalb dieses Wertes. (Tabelle 29, Abbildung 50)

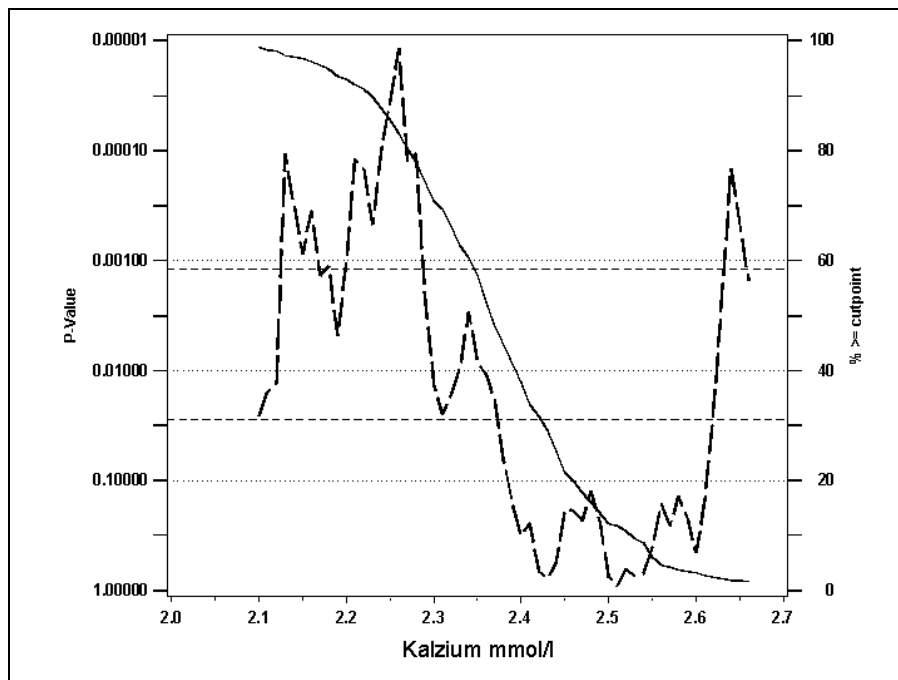


Abbildung 29: Cut-off Bestimmung für Kalzium anhand eines p-Wert Diagramms

## CRP

In Abbildung 30 kann gesehen werden, dass für das C-reaktive Protein (CRP) das geforderte Signifikanzniveau von 0,0017 nicht erreicht wird. Für die univariate Betrachtung wurde daher ein Cut-off Wert von 0,5 mg/dl gewählt, da dies dem Referenzwert für CRP entspricht. Ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben im Gesamtkollektiv ( $p=0,00422$ ). So war die 5-Jahresüberlebensrate 69,9% bei Patienten mit niedrigeren Serumspiegeln und 47,6% bei Patienten mit präoperativ höherem CRP-Wert. (Tabelle 29, Abbildung 51)

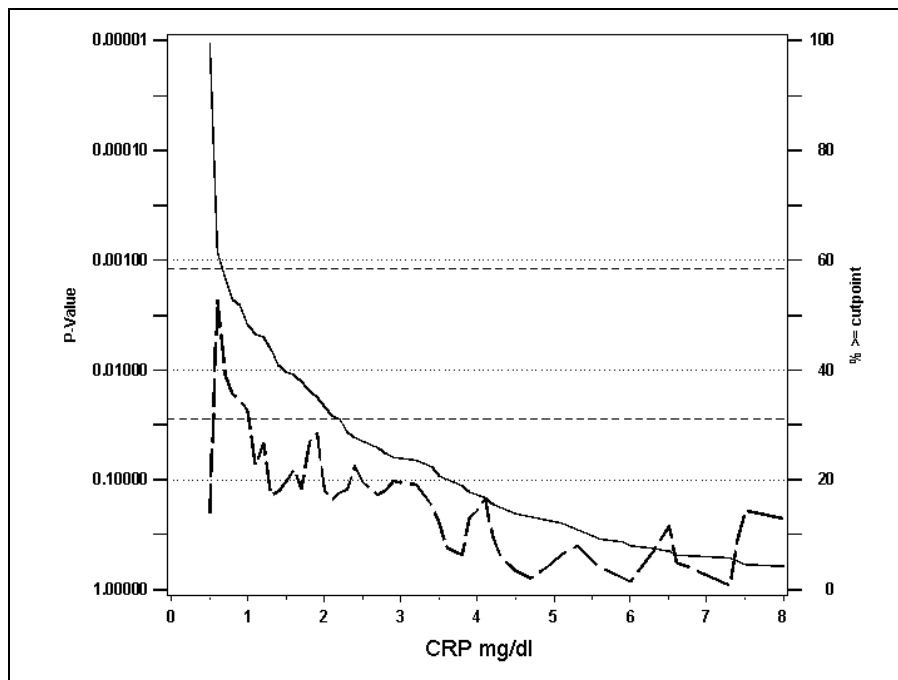


Abbildung 30: Cut-off Bestimmung für CRP anhand eines p-Wert Diagramms

### Kreatinin

Da für das Serumkreatinin geschlechtsabhängige Referenzwerte existieren, wurde auch geschlechtsabhängig nach möglichen Cut-off Werten gesucht. Dabei konnte gesehen werden, dass weder für Frauen noch für Männer der adjustierte p-Wert von 0,0017 erreicht wurde. Daher wurde für beide Gruppen für die Kaplan-Meier Analyse der jeweilige geschlechtsspezifische Referenzwert verwendet. Dieser liegt bei den Frauen bei 1,0mg/dl und bei den Männern bei 1,2mg/dl (Abbildung 31, Abbildung 32).

Bei den Frauen war das Kreatinin von prognostischer Bedeutung. So zeigten Frauen mit einem höheren Kreatininwert als 1,0 mg/dl ein statistisch signifikant schlechteres Überleben als Patientinnen mit niedrigerem Kreatininwert. Die 5-Jahresüberlebensraten lagen bei 53,4% und 70,4%. Bei den Männern hingegen hatte der Serumkreatininspiegel keinen Einfluss auf das Überleben. (Tabelle 29, Abbildung 52)

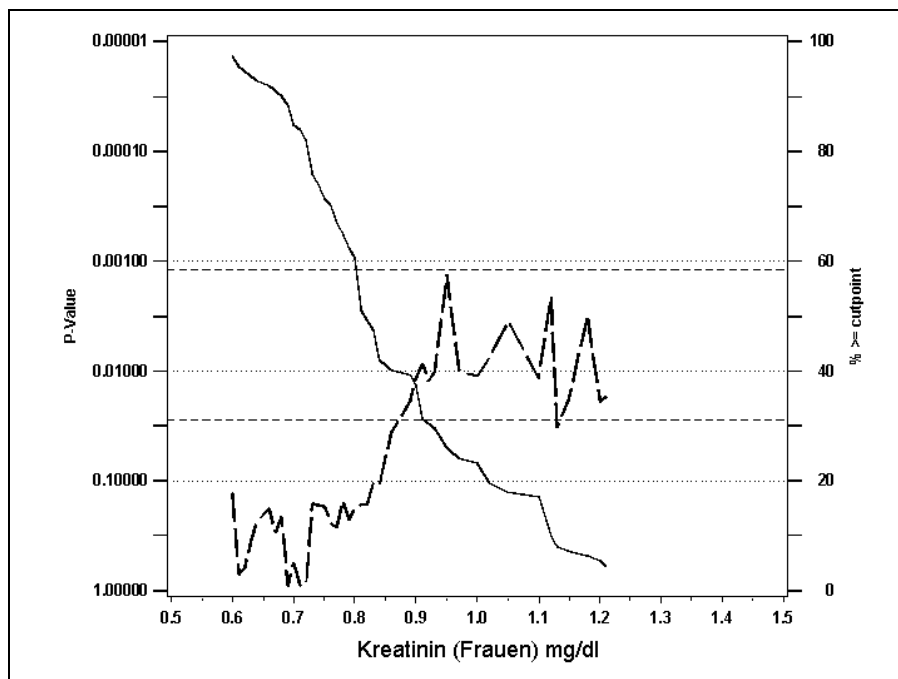


Abbildung 31: Cut-off Bestimmung für Kreatinin bei Frauen anhand eines p-Wert Diagramms

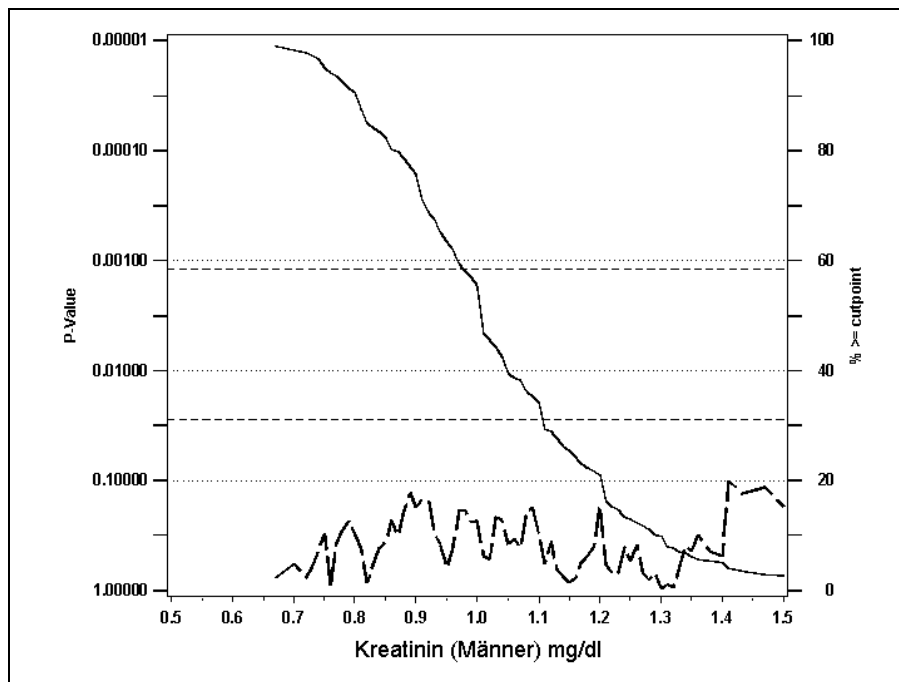


Abbildung 32: Cut-off Bestimmung für Kreatinin bei Männern anhand eines p-Wert Diagramms

## GOT

Bei der Aspartataminotransferase (GOT) wurde ebenfalls geschlechtsabhängig nach einem Cut-off Wert gesucht. Hierbei konnte gesehen werden, dass der adjustierte p-Wert von 0,0017 weder in der Gruppe der Männer noch bei den Frauen erreicht worden ist. Deshalb wurde exemplarisch für die Kaplan-Meier Analyse der beiden Gruppen der jeweilige klinische Referenzbereich verwendet. Dieser liegt bei Männern bei 40U/l und bei Frauen bei 33U/l (Abbildung 33, Abbildung 34, Tabelle 29)

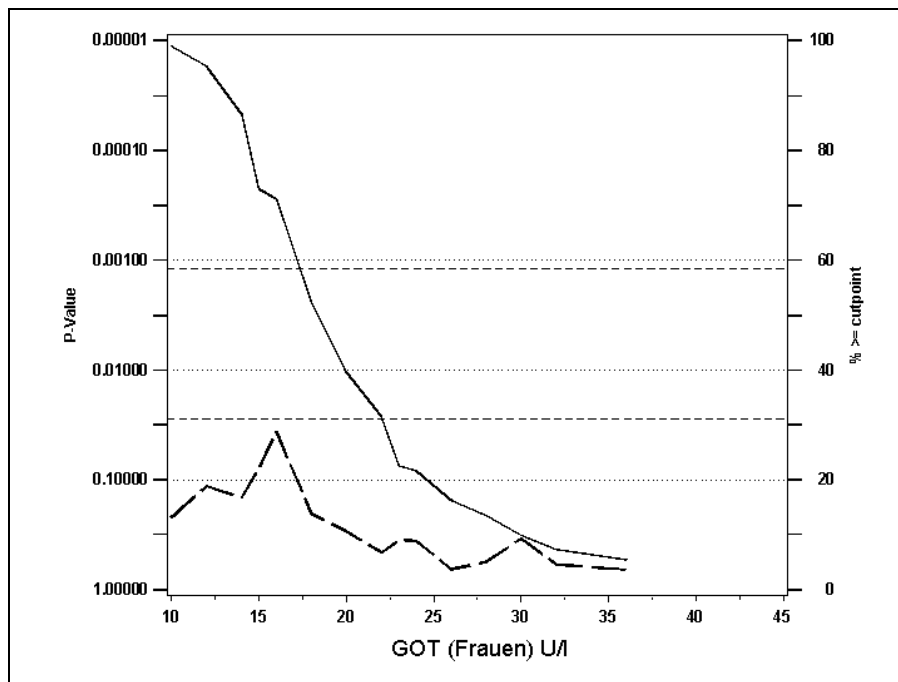


Abbildung 33: Cut-off Bestimmung für GOT bei Frauen anhand eines p-Wert Diagramms

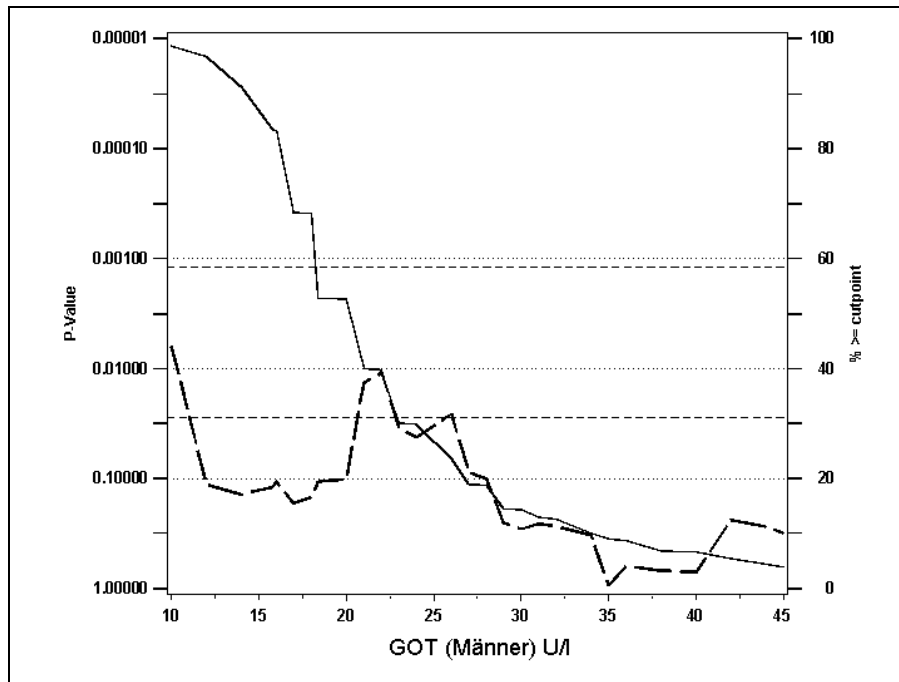


Abbildung 34: Cut-off Bestimmung für GOT bei Männern anhand eines p-Wert Diagramms

## GGT

Die Suche nach einem Grenzwert für die Gammaglutamyltransferase (GGT) wurde geschlechtsabhängig durchgeführt. Dabei zeigte sich für Männer und Frauen, dass das Signifikanzniveau an keinem Punkt erreicht werden konnte (Abbildung 35, Abbildung 36). Daher wurde für die univariate Betrachtung für Frauen exemplarisch ein Grenzwert von 38 U/l und für Männer von 55 U/l verwendet. (Tabelle 29)

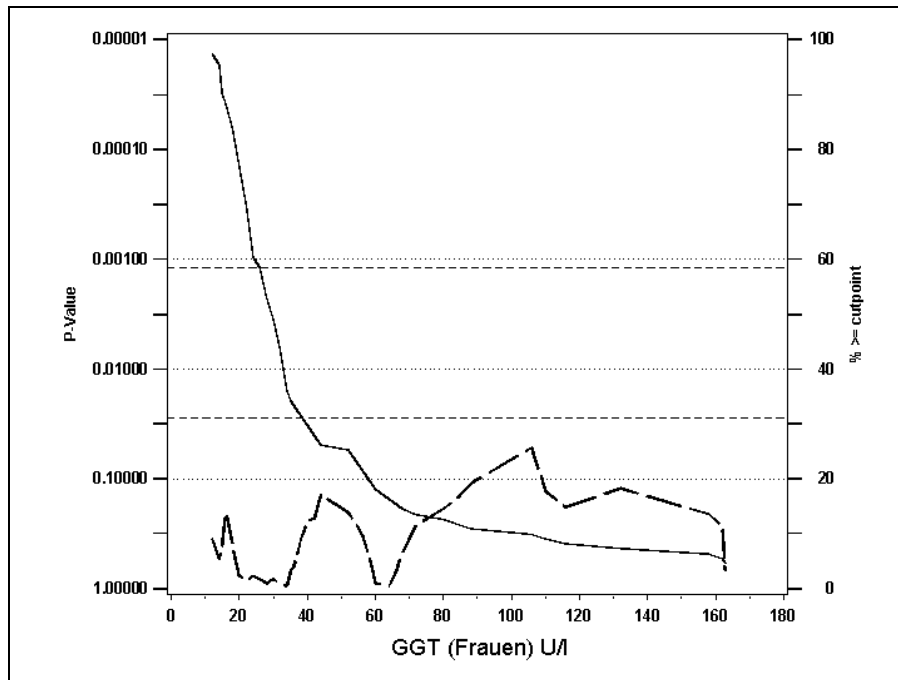


Abbildung 35: Cut-off Bestimmung für GGT bei Frauen anhand eines p-Wert Diagramms



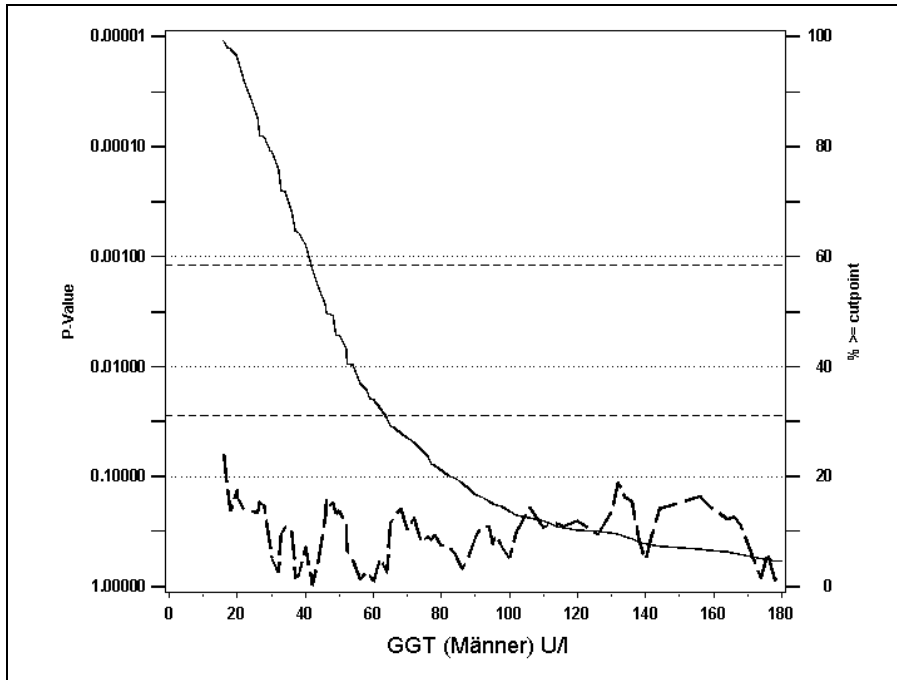


Abbildung 36: Cut-off Bestimmung für GGT bei Männern anhand eines p-Wert Diagramms

## Glukose

Bei der Suche nach einem Cut-off Punkt für die Serumglukose konnte gesehen werden, dass das Signifikanzniveau bei keinem Wert erreicht werden konnte (Abbildung 37). Daher wurde für die univariate Betrachtung exemplarisch der Referenzwert von 115mg/l verwendet. (Tabelle 29)

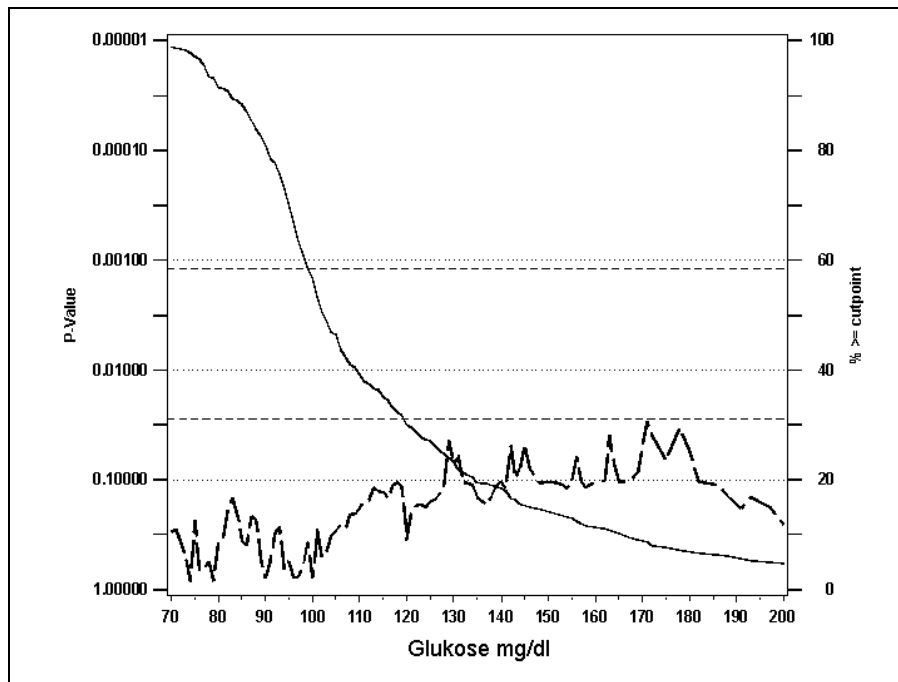


Abbildung 37: Cut-off Bestimmung für Glukose anhand eines p-Wert Diagramms

## LDH

Die Suche nach einem geeigneten Grenzwert für die Laktatdehydrogenase (LDH) ergab einen Cut-off Wert von 210U/l. An diesem Punkt wurde das Signifikanzniveau erreicht (Abbildung 38). Damit liegt dieser Cut-off etwas unter dem klinischen Referenzwert, der bis zu einem LDH-Wert von 250U/l reicht.

So zeigte sich für Patienten mit präoperativ höheren LDH-Werten eine statistisch signifikant niedrigere 5-Jahresüberlebensrate als für Patienten mit LDH-Werten unterhalb von 210U/l. Die 5-Jahresüberlebensraten lagen bei 33,3% bzw. 52,4%. (Tabelle 29, Abbildung 53)

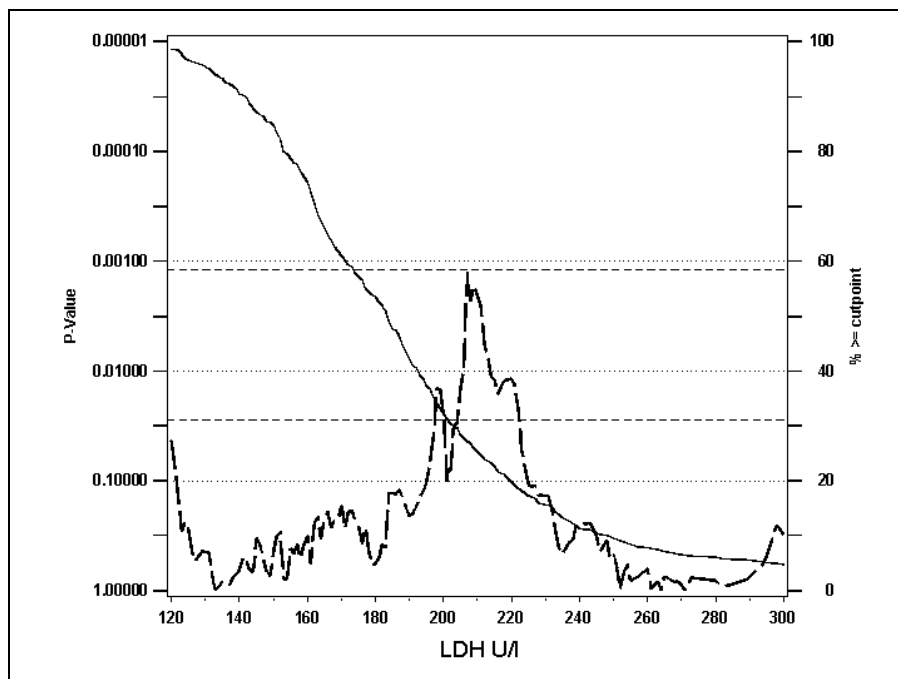


Abbildung 38: Cut-off Bestimmung für LDH anhand eines p-Wert Diagramms

## AP

Die Suche nach einem Grenzwert für die alkalische Phosphatase (AP) zeigte, dass das adjustierte Signifikanzniveau von 0,0017 bei keinem Wert der AP erreicht wurde (Abbildung 39). Daher wurde für die univariate Betrachtung der klinische Referenzbereich von 135U/l verwendet. (Tabelle 29)

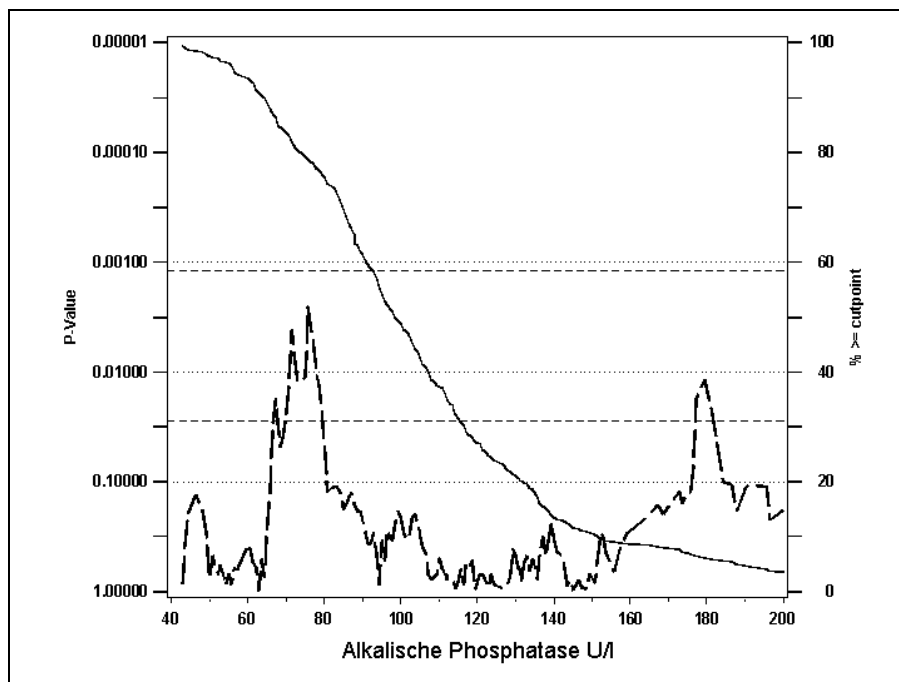


Abbildung 39: Cut-off Bestimmung für AP anhand eines p-Wert Diagramms

### Cholinesterase

Bei Betrachtung der Cholinesterase (CHE) ergab sich ein möglicher Grenzwert zwischen 10300U/l und 10800U/l, da in diesem Bereich das geforderte Signifikanzniveau erreicht wurde. Das Signifikanzniveau wurde bei 11300U/l noch einmal kurz erreicht. Da an dieser Stelle jedoch weniger als 10% der Patienten oberhalb des Grenzwerts lagen wurde an dieser Stelle kein Cut-off ausgewählt. (Abbildung 40). Für die univariate Betrachtung wurde ein Cut-off von 10500U/l gewählt. Dieser Cut-off liegt im klinischen Referenzbereich, der von 5000 bis 13300U/l reicht. An dieser Stelle lagen 19% der Patienten oberhalb des Cut-offs.

Die 5-Jahresüberlebensrate lag für Patienten mit CHE-Werten unterhalb des Grenzwerts mit 48,3% signifikant niedriger als für Patienten mit höheren Werten mit 64,2%. (Tabelle 29, Abbildung 54)

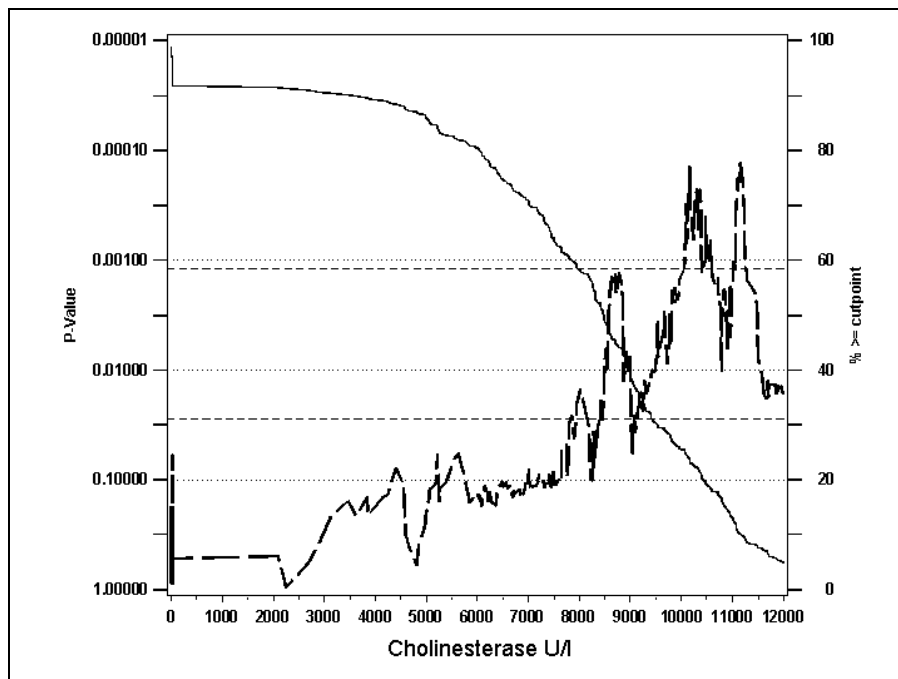


Abbildung 40: Cut-off Bestimmung für Cholinesterase anhand eines p-Wert Diagramms

## Hämoglobin

Bei Untersuchung des Hämoglobingehalts wurde wiederum geschlechtsgetrennt nach einem Cut-off Punkt gesucht. Dabei konnte bei den Frauen gesehen werden, dass bei keinem Hämoglobinwert das Signifikanzniveau erreicht wurde (Abbildung 41). Daher wurde für die univariate Untersuchung bei den Frauen exemplarisch der Referenzwert von 12g/dl verwendet. Bei den Männern hingegen zeigten sich mögliche Grenzwerte im Bereich von 13-15g/dl (Abbildung 42). Bei der univariaten Betrachtung wurde ein Grenzwert von 13g/dl für die Männer verwendet. Der Grenzwert von 13g/dl liegt unterhalb des klinischen Referenzbereichs, welcher an der Untergrenze bis 14g/dl für Männer reicht.

Männer, bei denen präoperativ der Hb-Gehalt unter 13g/dl lag, zeigten ein statistisch signifikant schlechteres Überleben als solche, bei denen der Hb-Gehalt oberhalb des Grenzwertes lag. Die 5-Jahresüberlebensrate war 37,6% für Patienten mit einem Hb-Gehalt unterhalb des Grenzwerts und 45,0% für Patienten mit einem Hb-Gehalt oberhalb des Grenzwerts. (Tabelle 29, Abbildung 55)

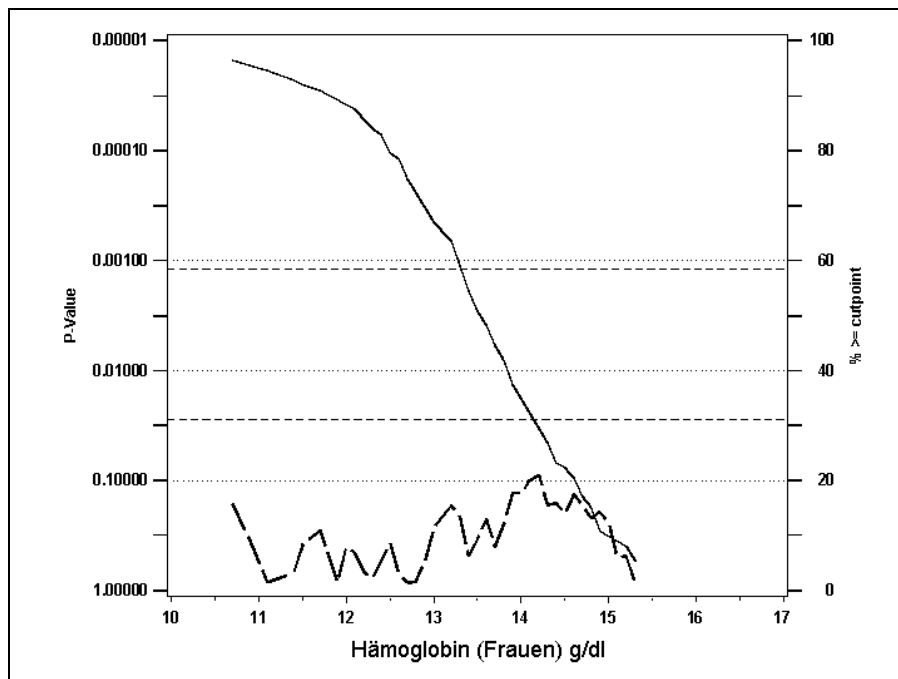


Abbildung 41: Cut-off Bestimmung für Hämoglobin bei Frauen anhand eines p-Wert Diagramms

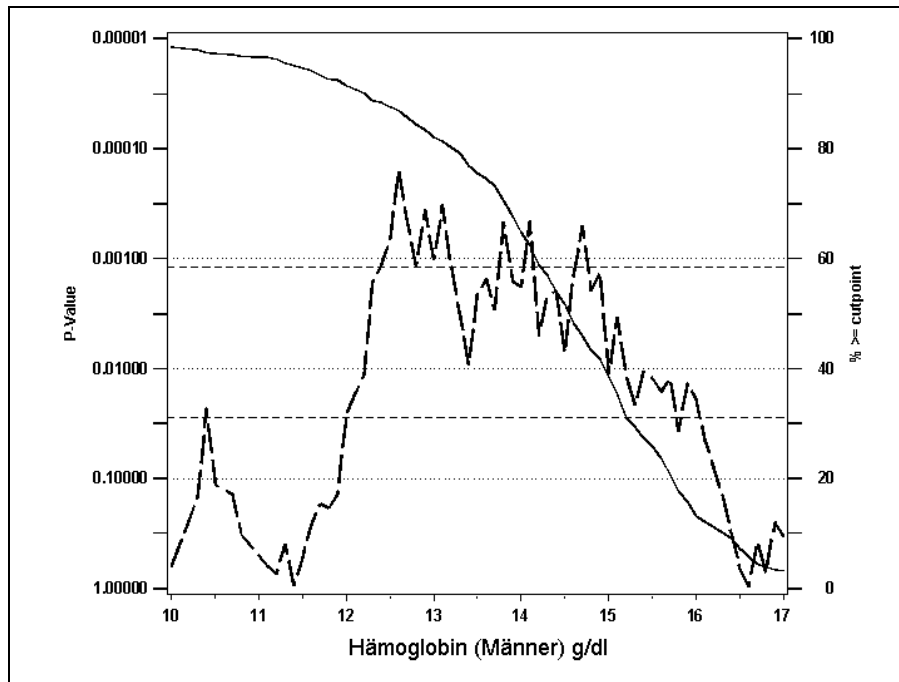


Abbildung 42: Cut-off Bestimmung für Hämoglobin bei Männern anhand eines p-Wert Diagramms

### Erythrozytenzahl

Wie für den Hämoglobingehalt musste auch bei der Erythrozytenzahl geschlechtsgetrennt nach einem Grenzwert gesucht werden. Dabei ergab sich, wie beim Hämoglobingehalt, für die Frauen kein Cut-off Wert, bei dem das Signifikanzniveau erreicht worden wäre (Abbildung 43). Daher wurde die Untergrenze des Referenzbereichs exemplarisch als Grenzwert für die Erythrozytenzahl verwendet. Dieser liegt bei 4,2T/l. Für die Männer zeigte sich, dass es im Bereich von 4,3T/l bis 4,7T/l mögliche Grenzwerte für die Kaplan-Meier Analyse der Erythrozytenzahl gab (Abbildung 44). Daher wurde für die univariate Betrachtung analog zu den Frauen die Untergrenze des Referenzbereichs von 4,5T/l als Cut-off Punkt verwendet.

Wie beim Hämoglobingehalt zeigten Männer, bei denen die Erythrozytenzahl unterhalb des Grenzwerts von 4,5T/l lag, ein signifikant schlechteres Überleben als solche, bei denen die Erythrozytenzahl oberhalb des Grenzwerts lag. Die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 34,4% bzw. 47,9%. (Tabelle 29, Abbildung 56)

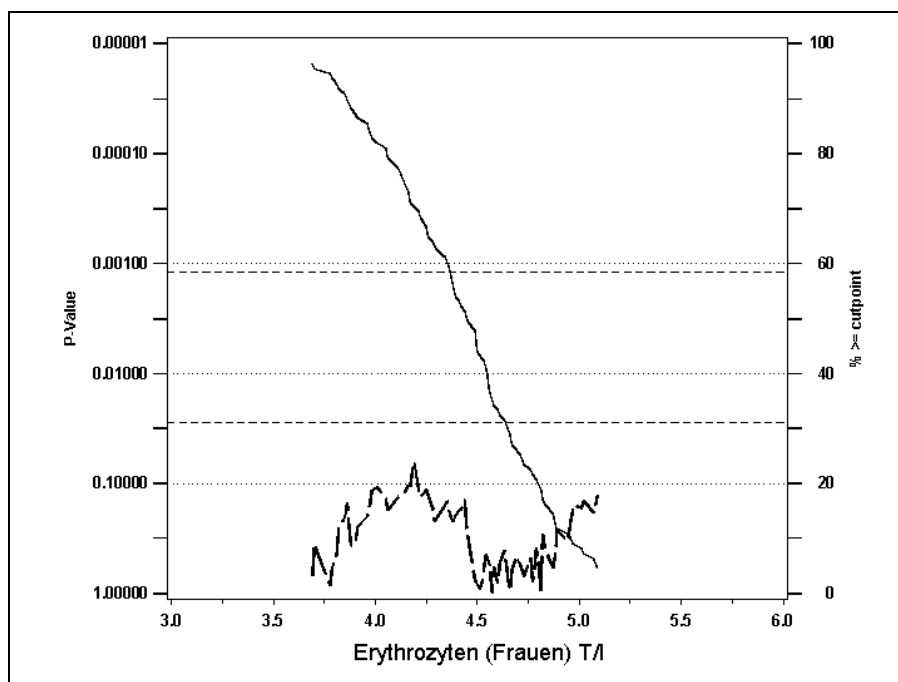


Abbildung 43: Cut-off Bestimmung für die Erythrozytenzahl bei Frauen anhand eines p-Wert Diagramms



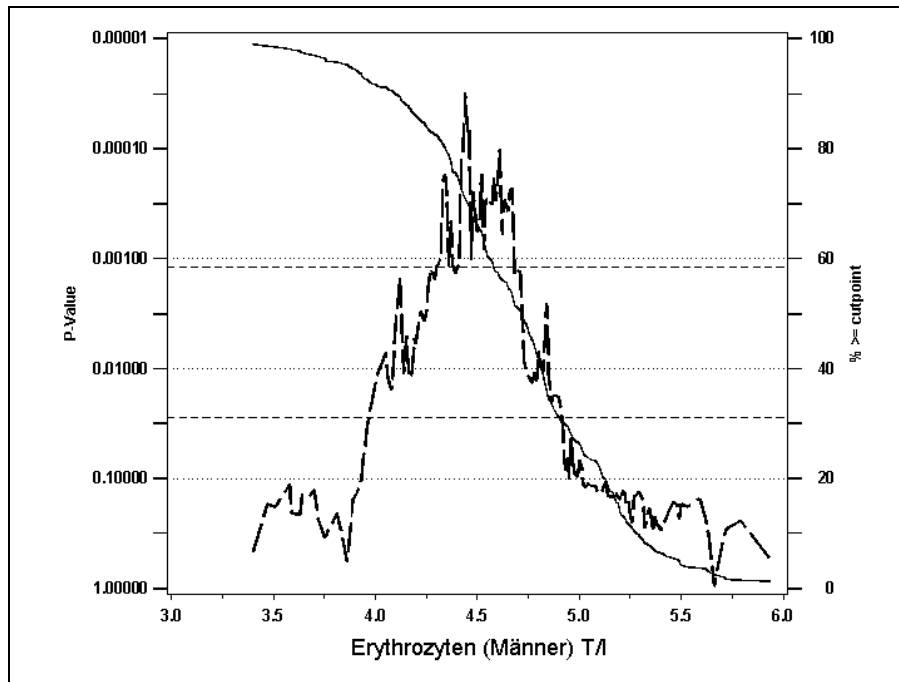


Abbildung 44: Cut-off Bestimmung für die Erythrozytenzahl bei Männern anhand eines p-Wert Diagramms

### Leukozytenzahl

Bei der Suche nach einem Cut-off Punkt für die Leukozytenzahl ergab sich aus der Analyse der p-Wert Kurve kein möglicher Cut-off Wert, da das adjustierte Signifikanzniveau von 0,0017 an keiner Stelle erreicht wurde. Deswegen wurde für die univariate Betrachtung exemplarisch der klinische Referenzwert von 11G/l verwendet. (Abbildung 45, Tabelle 29)

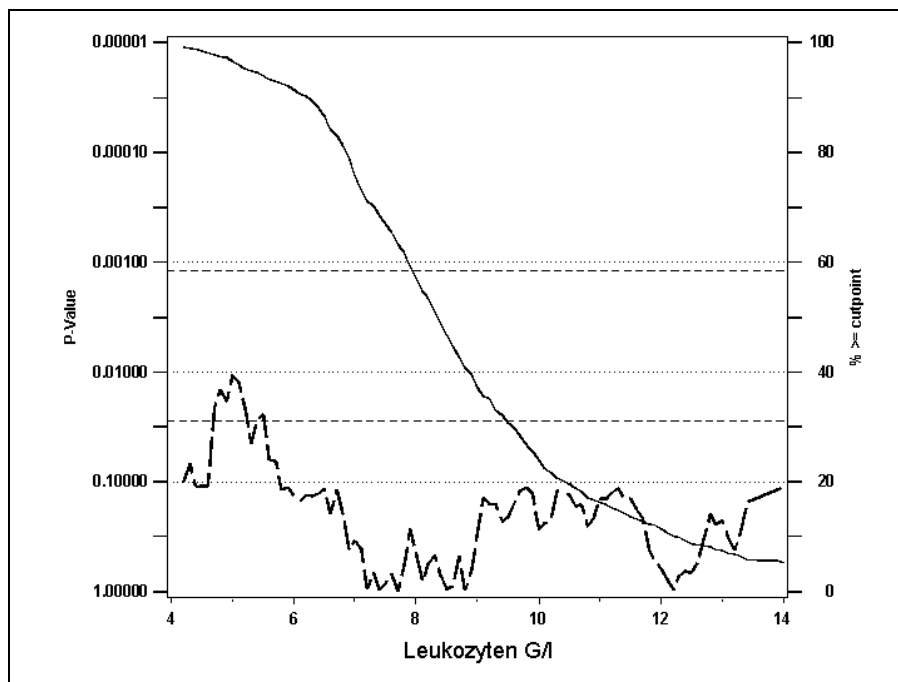


Abbildung 45: Cut-off Bestimmung für die Leukozytenzahl anhand eines p-Wert Diagramms

### Thrombozytenzahl

Eine Veränderung der Thrombozytenzahl hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. In der p-Wert Kurve wurde an keiner Stelle der adjustierte p-Wert von 0,0017 erreicht (Abbildung 46). Daher wurde für die Betrachtung der Thrombozytenzahl exemplarisch der Referenzwert von 440G/l verwendet. (Tabelle 29)

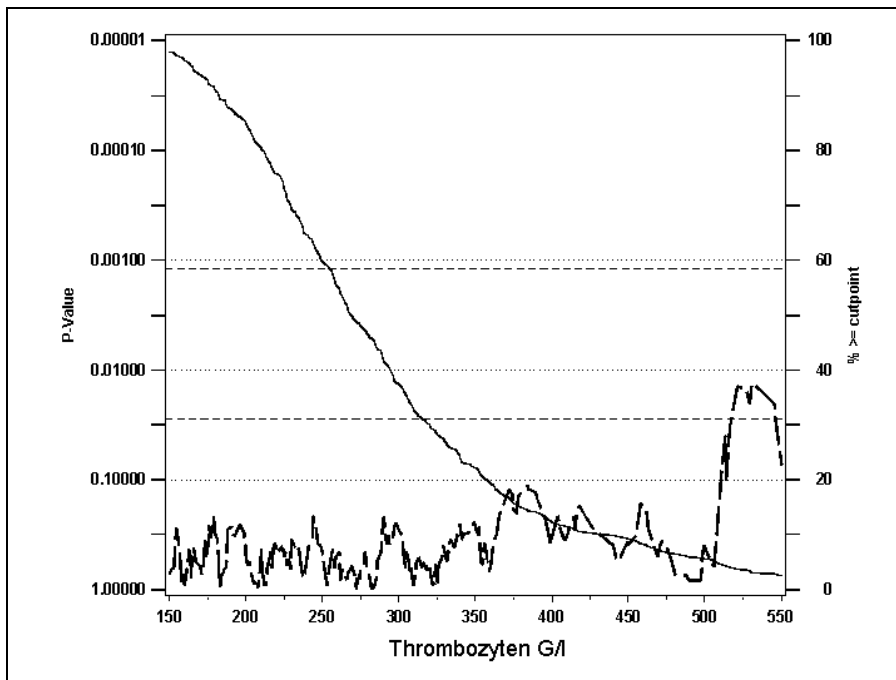


Abbildung 46: Cut-off Bestimmung für die Thrombozytenzahl anhand eines p-Wert Diagramms

Tabelle 29: Überblick über die univariate Betrachtung der Laborparameter im Gesamtkollektiv

Parameter	Grenzwert	n	5-Jahres- Überlebensrate	95%- Konfidenzintervall	p-Wert
CEA	<8 ng/ml	491	51,0%	46,2 – 55,6%	0,000352
	≥8 ng/ml	93	29,3%	19,7 – 39,6%	
CYFRA 21-1	<2 ng/ml	269	56,0%	49,3 – 62,1%	<0,0001
	≥2 ng/ml	315	40,5%	34,8 – 46,2%	
Natrium	≤135 mmol/l	37	30,3%	15,6 – 46,6%	0,00835
	>135 mmol/l	491	49,2%	44,4 – 53,8%	
Kalium	<5 mmol/l	490	48,4%	43,6 – 53,0%	0,693
	≥5 mmol/l	39	40,3%	23,5 – 56,5%	
Kalzium	<2,25 mmol/l	54	27,5%	16,2 – 40,0%	<0,0001
	≥2,25 mmol/l	319	53,2%	47,0 – 58,9%	
CRP	≤0,5 mg/dl	67	69,9%	55,0 – 80,6%	0,00422
	>0,5 mg/dl	107	47,6%	37,1 – 57,3%	
Kreatinin Frauen	<1,0 mg/dl	86	70,2%	58,8 – 79,0%	0,014
	≥1,0 mg/dl	26	53,4%	31,5 – 71,1%	
Kreatinin Männer	<1,2 mg/dl	329	44,3%	38,5 – 50,1%	0,305
	≥1,2 mg/dl	87	36,1%	25,3 – 47,1%	
GOT Frauen	<33 U/l	105	65,9%	55,4 – 74,5%	0,838
	≥33 U/l	6	50,0%	11,1 – 80,4%	
GOT Männer	<40 U/l	385	41,9%	36,5 – 47,1%	0,868
	≥40 U/l	27	55,6%	35,2 – 71,8%	
GGT Frauen	<38 U/l	76	69,2%	56,6 – 78,8%	0,601
	≥38 U/l	35	56,7%	38,7 – 71,3%	
GGT Männer	<55 U/l	260	43,8%	37,2 – 50,2%	0,948
	≥55 U/l	152	40,5%	31,9 – 48,8%	
Glukose	<115 mg/dl	246	54,3%	47,4 – 60,7%	0,199
	≥115 mg/dl	134	50,2%	40,8 – 58,8%	
LDH	<210 U/l	375	52,4%	46,9 – 57,6%	0,00462
	≥210 U/l	122	33,2%	24,1 – 42,8%	
AP	<135 U/l	399	46,0%	40,8 – 51,1%	0,795
	≥135 U/l	87	53,5%	42,0 – 63,8%	
Cholinesterase	≤10500 U/l	307	48,3%	42,1 – 54,1%	0,00127
	>10500 U/l	71	64,2%	51,3 – 74,4%	
Hämoglobin Frauen	≤12 g/dl	14	53,1%	23,6 – 75,7%	0,691
	>12 g/dl	98	68,3%	57,6 – 76,8%	
Hämoglobin Männer	≤13 g/dl	77	37,6%	26,4 – 48,7%	0,000553
	>13 g/dl	336	45,0%	39,1 – 50,6%	

<b>Erythrozyten Frauen</b>	≤4,2 T/l	34	75,2%	56,4 – 86,8%	0,149
	>4,2 T/l	77	62,6%	50,2 – 72,7%	
<b>Erythrozyten Männer</b>	≤4,5 T/l	141	34,4%	26,0 – 43,0%	0,000668
	>4,5 T/l	265	47,9%	41,2 – 54,2%	
<b>Leukozyten</b>	<11 G/l	431	48,9%	43,8 – 53,9%	0,241
	≥11 G/l	84	45,2%	33,6 – 56,0%	
<b>Thrombozyten</b>	<440 G/l	453	47,8%	42,8 – 52,7%	0,639
	≥440 G/l	50	47,5%	32,6 – 60,9%	

Im Folgenden sind die Kaplan-Meier Überlebenskurven für diejenigen Parameter dargestellt, für die entweder durch Analyse der p-Wert Kurven ein möglicher Cut-off Wert gefunden werden konnte oder die durch Verwendung des klinischen Referenzwertes einen p-Wert < 0,05 erreichen konnten. Im Einzelnen sind dies die onkologischen Biomarker CEA und CYFRA 21-1 und von den weiteren laborchemischen Parametern die Elektrolyte Natrium und Kalzium, das C-reaktive Protein, die Laktatdehydrogenase und die Cholinesterase. Des Weiteren geschlechtsspezifisch der Kreatininwert bei den Frauen, sowie der Hämoglobinwert und die Erythrozytenzahl bei den Männern.

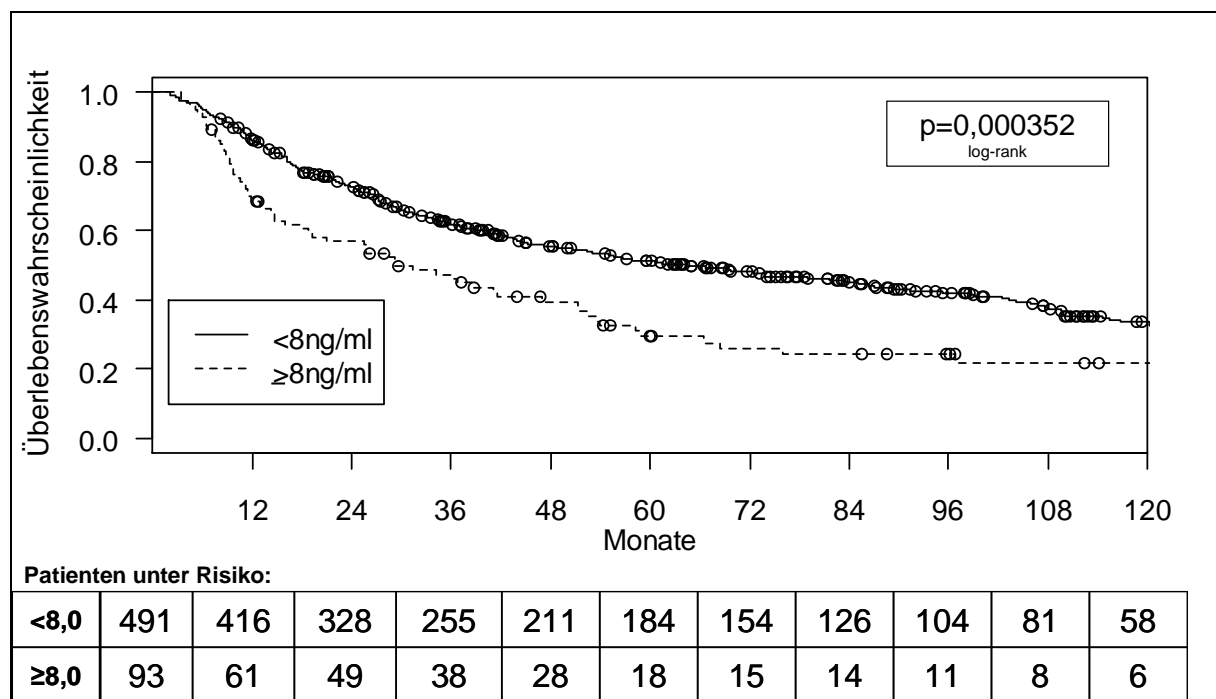


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von CEA im Serum. n=584; p=0,000352

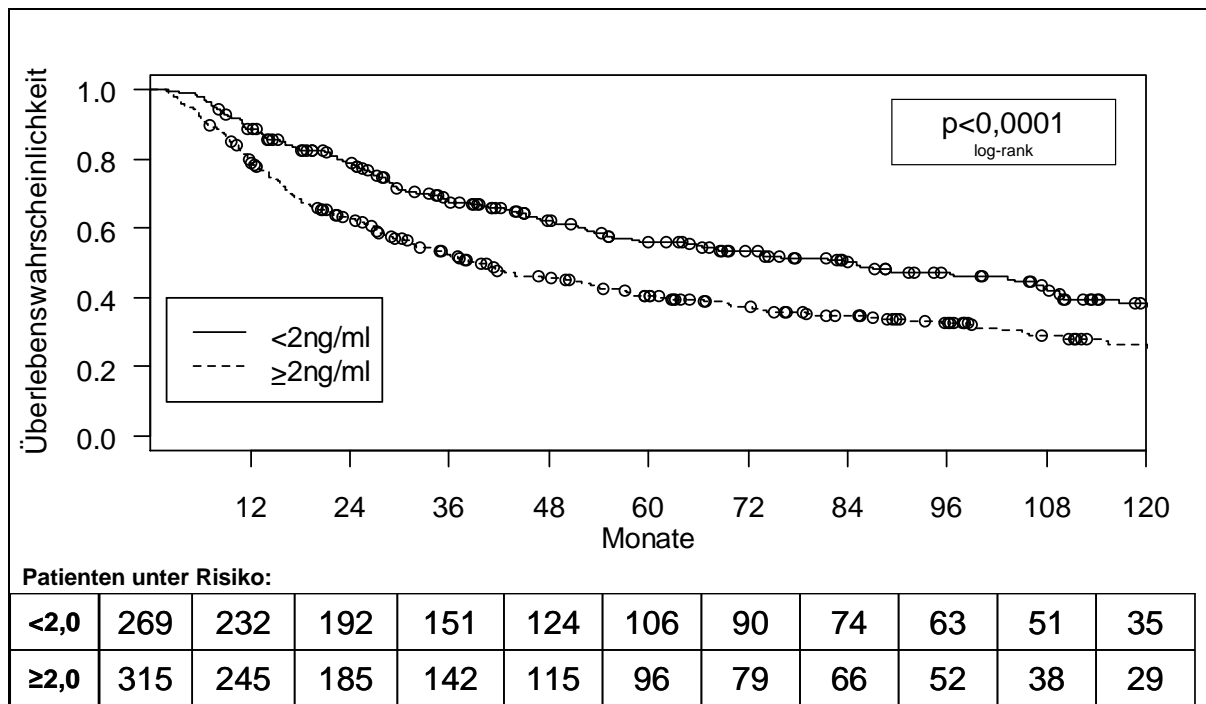


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von CYFRA 21-1 im Serum. n=584;  $p < 0,0001$

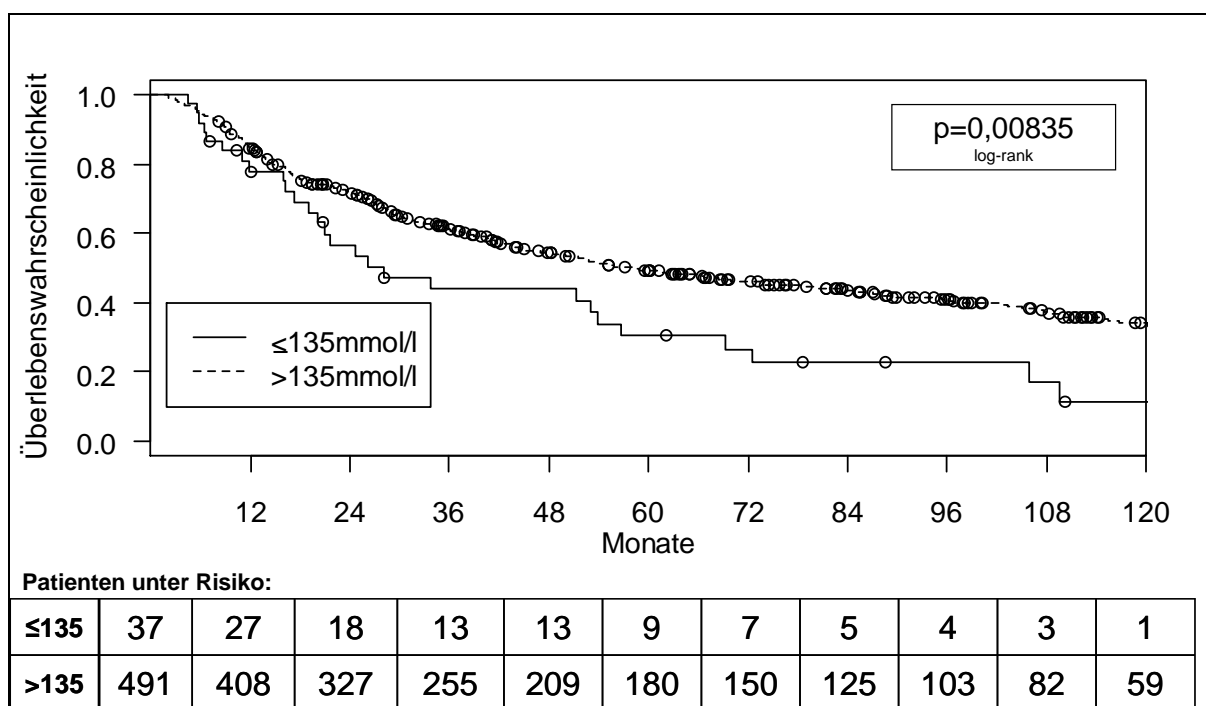


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Serumnatriumspiegel. n=528;  $p = 0,00835$

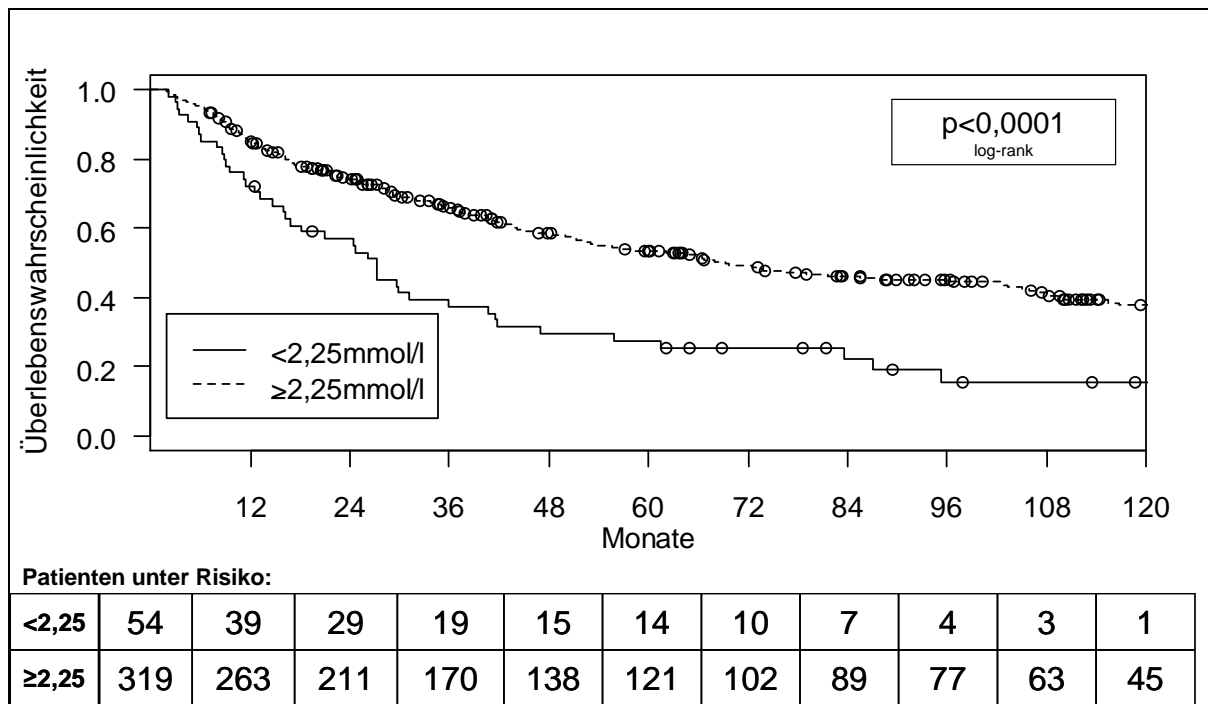


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Serumkalziumspiegel. n=373;  $p < 0,0001$

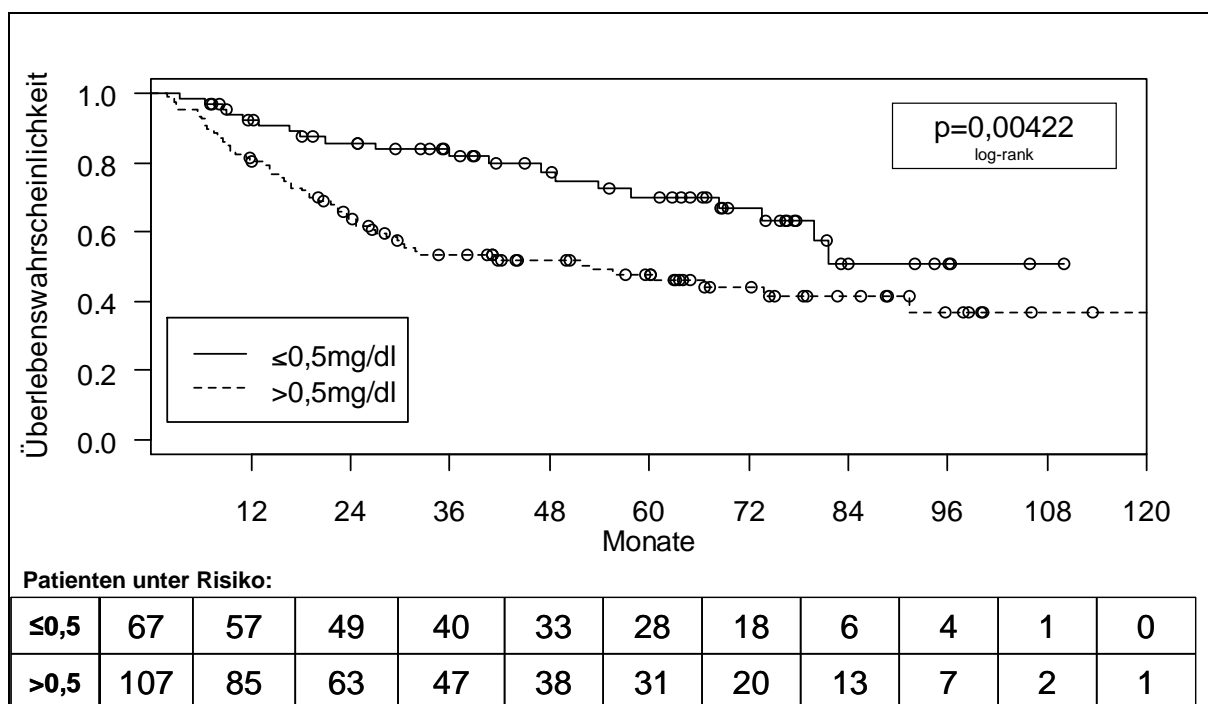


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom C-reaktiven Protein. n=174;  $p = 0,00422$

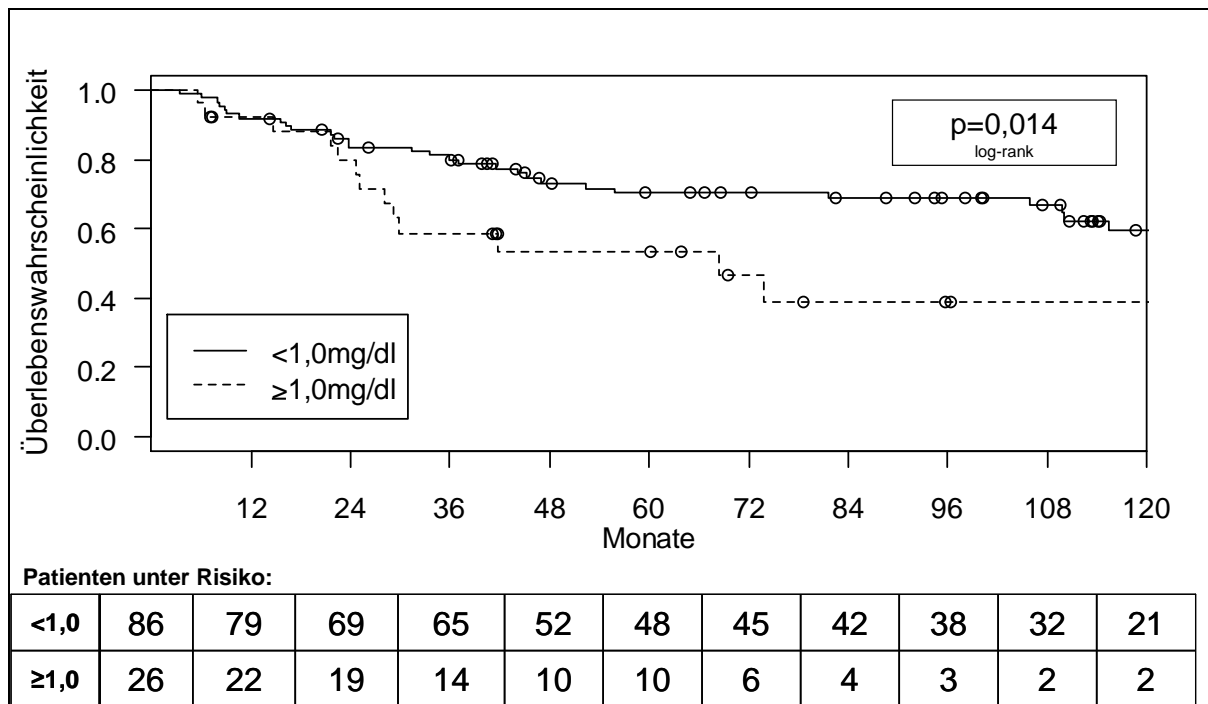


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Kreatinin bei Frauen. n=112; p=0,014

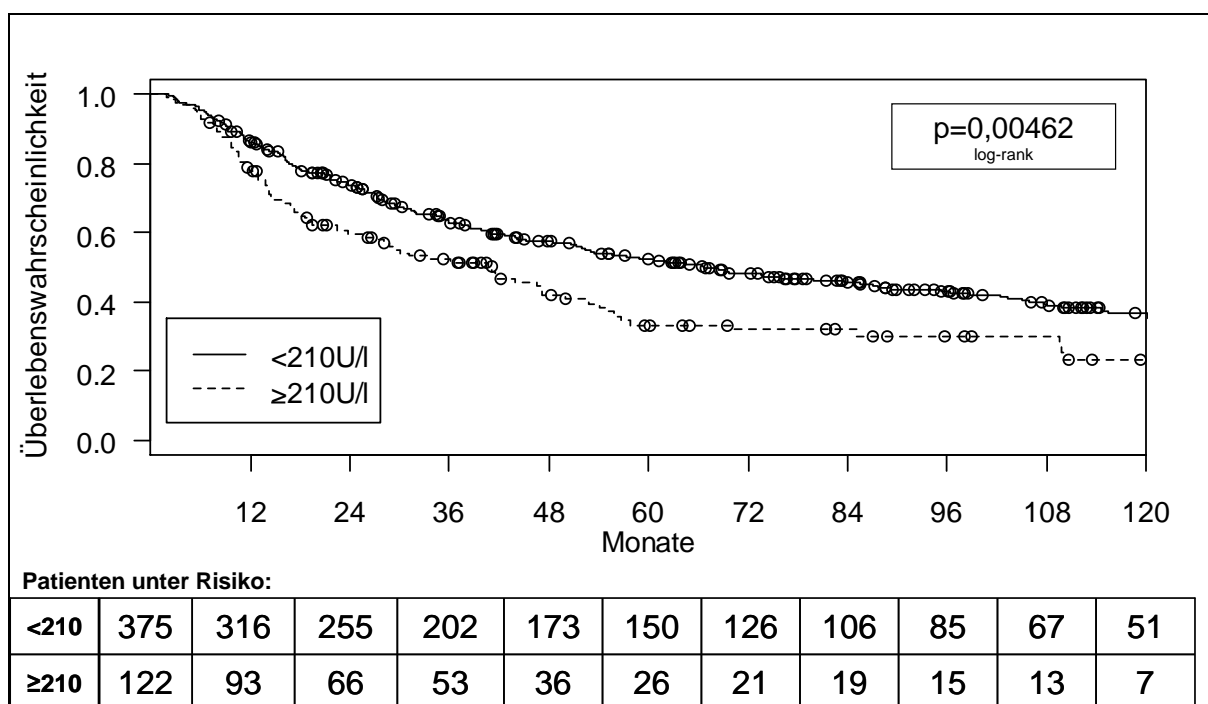


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Laktatdehydrogenase. n=497; p=0,00462



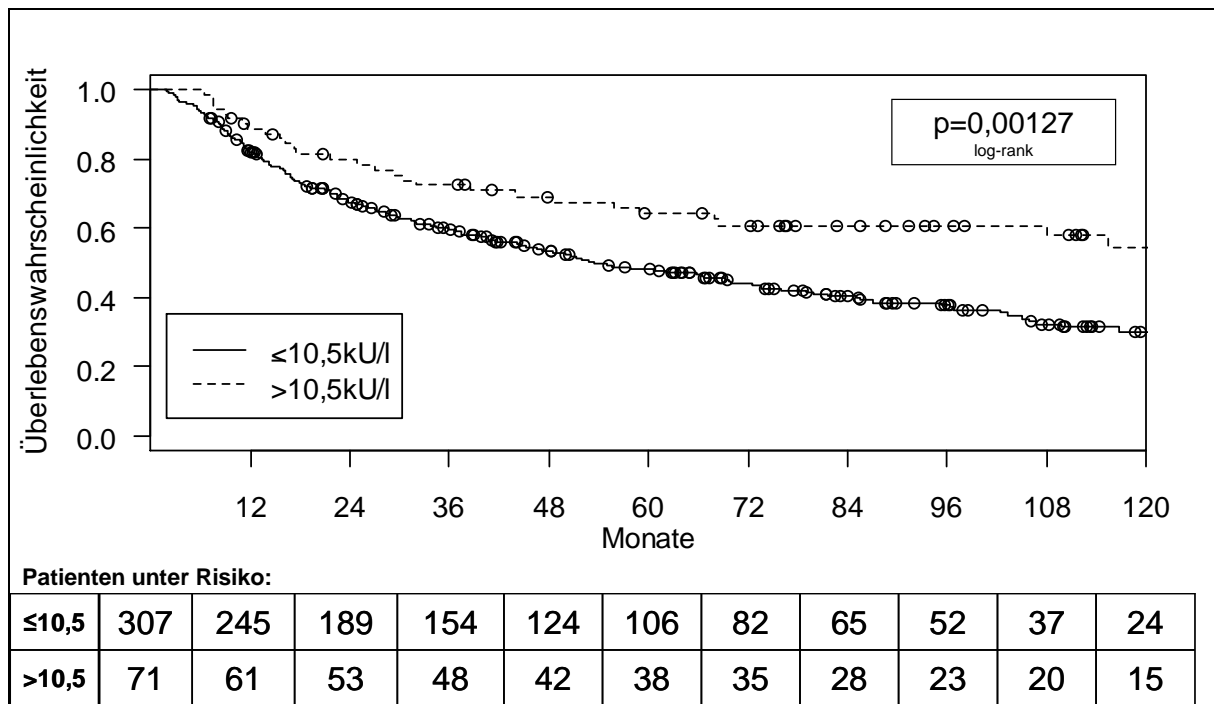


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Cholinesterase. n=378;  $p=0,00127$

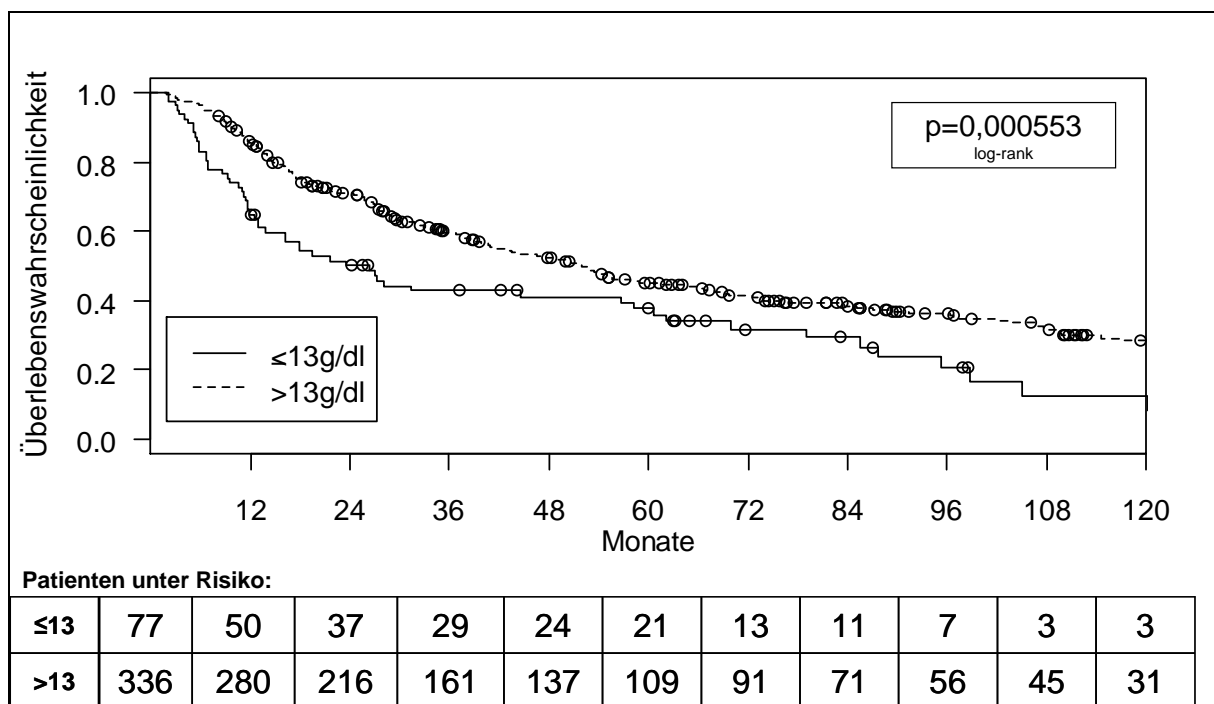


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Hämoglobingehalt bei Männern. n=413;  $p=0,000553$

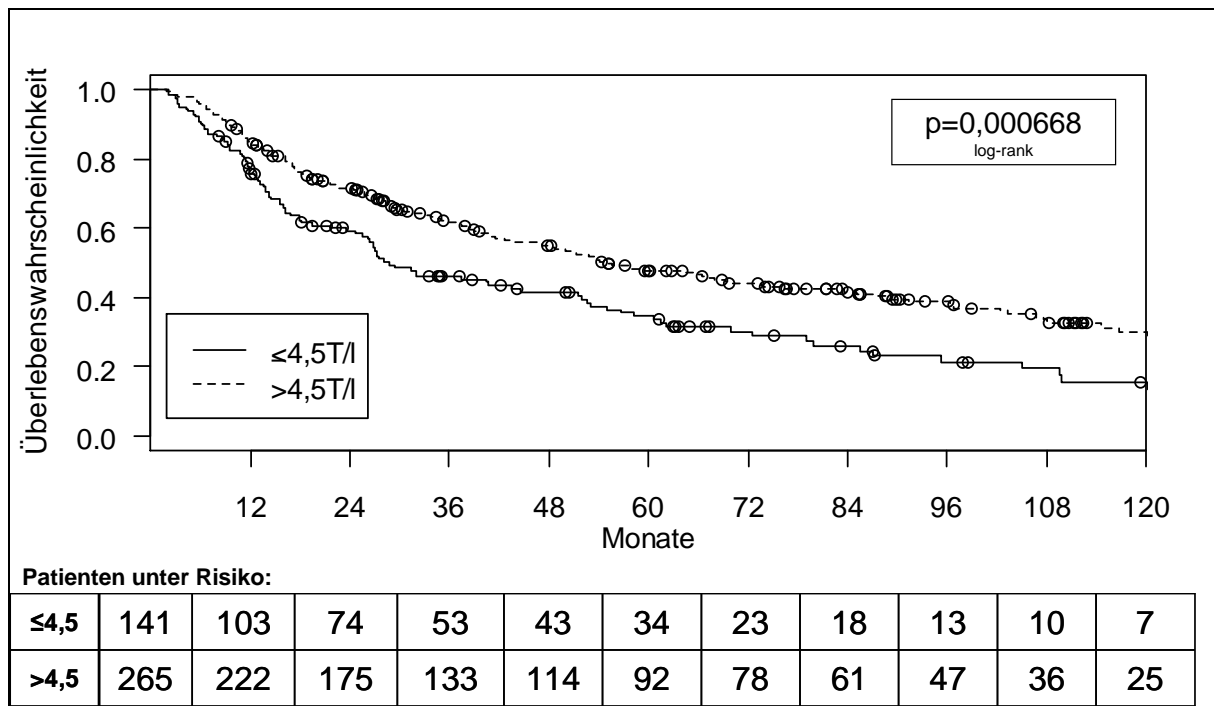


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Erythrozytenzahl bei Männern.  $n=406$ ;  $p=0,000668$

### **3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der univariaten Betrachtung**

Bei der univariaten Betrachtung der klinischen Variablen konnte gesehen werden, dass vor allem das Geschlecht und das Tumorstadium von prognostischer Bedeutung waren. Daneben zeigte auch das Patientenalter signifikanten Einfluss auf das Überleben. Als Grenzwert wurde für die Auswertung dieser Arbeit ein Patientenalter von 65 Jahren gewählt. Beim Geschlecht zeigten weibliche Patienten ein statistisch signifikant besseres Überleben als männliche Patienten. Die prognostische Bedeutung des Tumorstadiums konnte sowohl bei singulärer Betrachtung der Tumorgröße sowie des Lymphknotenstatus gesehen werden. Des Weiteren konnte der prognostische Einfluss dieser Größen vereinigt im UICC-Stadium gesehen werden.

Bei der univariaten Betrachtung der onkologischen Biomarker konnte sowohl für CEA als auch für CYFRA 21-1 prognostische Relevanz gezeigt werden. Von den anderen betrachteten laborchemischen Parametern konnte ein signifikanter prognostischer Einfluss für das Überleben für den Serumnatriumwert, den Serumkalziumwert, die Laktatdehydrogenase, die Cholinesterase und das C-reaktive Protein gezeigt werden. Des Weiteren konnte von den Parametern mit geschlechtsspezifischen Unterschieden für den Kreatininwert bei weiblichen Patienten ein prognostischer Einfluss gesehen werden. Bei männlichen Patienten zeigte sich kein Unterschied im Überleben bezüglich des Serumkreatininwerts. Von den hämatologischen Parametern hatten nur der Hämoglobinspiegel sowie die Erythrozytenzahl bei männlichen Patienten einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Bei Frauen zeigte sich dieser Zusammenhang nicht.

### 3.3 Multivariate Analyse

#### 3.3.1 Multivariate Überlebensmodelle

In der multivariaten Betrachtung wurde zunächst ein Modell ausschließlich aus klinischen Variablen erstellt. Als optimal erwies sich, das Geschlecht, das Alter mit Cut-off 65 Jahre und pT-Status und pN-Status getrennt zu berücksichtigen. Für den pT-Status erfolgte die Betrachtung unter Berücksichtigung der Ausprägungen T1, T2 und T3. Beim pN-Status wurden die Ausprägungen N0, N1 und N2 berücksichtigt. Im Anschluss daran wurden alle Laborparameter, stetig logarithmiert zur Basis 2, auf Signifikanz geprüft. In dieser Prüfung blieben CEA, CYFRA 21-1, Hämoglobin und Erythrozytenzahl als signifikant übrig. Bei Prüfung derjenigen Parameter, für welche in der univariaten Betrachtung ein möglicher Cut-off Wert ermittelt werden konnte, blieb als einziger Parameter die Laktatdehydrogenase (LDH) mit einem Cut-off von 210 U/l übrig.

Abschließend wurden Wechselwirkungen zwischen allen im Modell verbliebenen Variablen auf Signifikanz geprüft sowie die Prognosefaktoren auf Zeitabhängigkeit getestet. Hierbei zeigte sich einzig für die LDH eine Zeitabhängigkeit.

Für die multivariate Auswertung dieser Arbeit wurden zwei mögliche multivariate Modelle erstellt.

##### 3.3.1.1 Modell I

In Modell I wurden die klinischen Variablen Geschlecht, Alter, pT- und pN-Status eingeschlossen. Die onkologischen Biomarker CEA und CYFRA 21-1 gingen in logarithmierter Form in dieses Modell ein (Tabelle 30). Dabei zeigte sich, dass alle eingeschlossenen Parameter das Signifikanzniveau erreichten.

Tabelle 30: Übersicht über die Prognosefaktoren im Modell I

Parameter	$\beta$ -Koeffizient	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Geschlecht	0,74159	2,099 (1,552 – 2,839)	<0,0001
Alter (>65 Jahre)	0,44339	1,558 (1,251 – 1,941)	<0,0001
pT-Status (T2 vs. T1; T3 vs. T2)	0,21488	1,240 (1,016 – 1,513)	0,0345
pN-Status (N2 vs. N1; N1 vs. N0)	0,47577	1,609 (1,404 – 1,845)	<0,0001
CEA (log2)	0,10932	1,116 (1,033 – 1,204)	0,0051
CYFRA 21-1 (log2)	0,14409	1,155 (1,009 – 1,322)	0,0361

Aus den Koeffizienten des multivariaten Modells wurde ein Prognosescore gebildet. Für die Anwendung des Scores auf das Gesamtkollektiv wurden zur Veranschaulichung Tertile gebildet. In Abbildung 57 werden die Überlebenskurven bei Anwendung des Prognosescores von Modell I auf das Gesamtkollektiv dargestellt. Dabei zeigen Patienten im ersten Tertil ein statistisch signifikant besseres Überleben als Patienten im dritten Tertil. Die Patienten im ersten Tertil wiesen eine 5-Jahresüberlebensrate von 64,8% auf, die im dritten Tertil von 27,7%. (Tabelle 31)

Tabelle 31: Übersicht Überlebensraten Modell I

	n	5- Jahresüberlebensrate	95%- Konfidenzintervall	p-Wert
1.Tertil	194	64,8%	57,1 – 71,5%	<0,0001
2.Tertil	195	50,3%	42,4 – 57,6%	
3.Tertil	195	27,7%	21,2 – 34,5%	

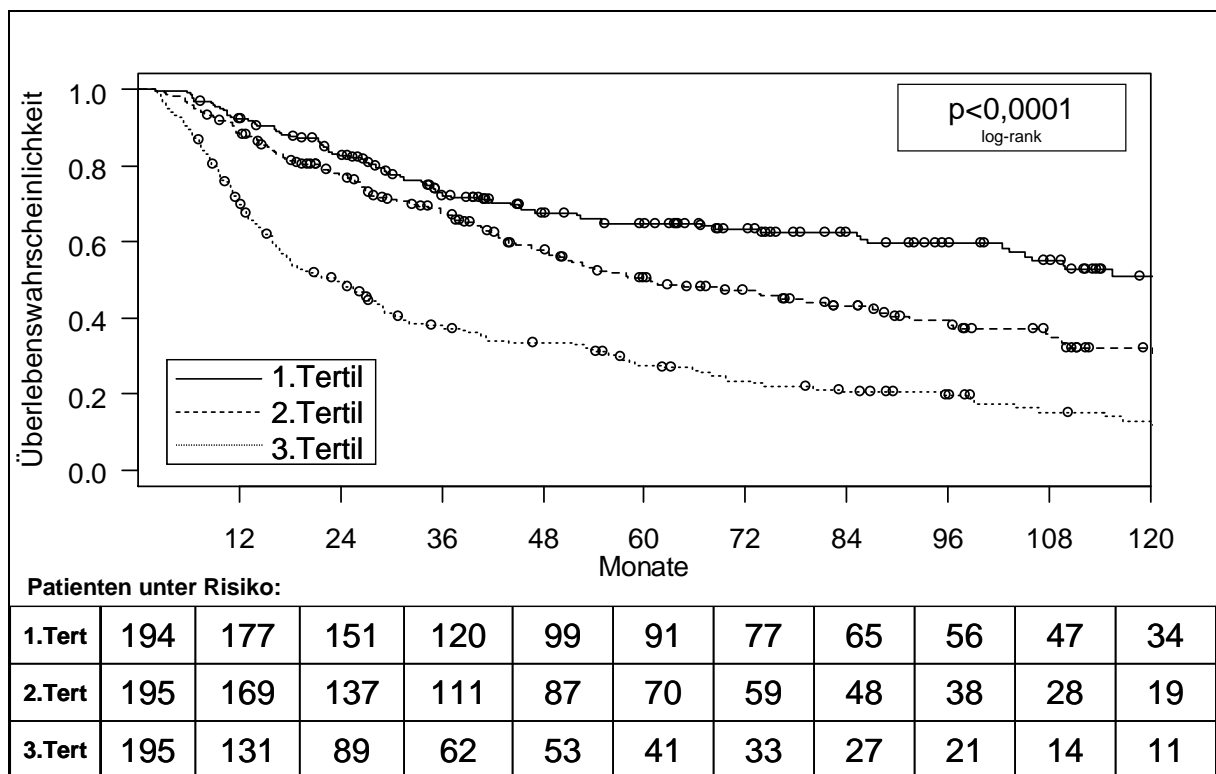


Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben abhängig von den Tertilen im multivariaten Modell I; n=584; p<0,0001

### 3.3.1.2 Modell II

Für die Erstellung des multivariaten Modells II wurden wiederum alle signifikanten klinischen Variablen (Geschlecht, Alter, pT-Status und pN-Status) und Laborparameter (CEA, CYFRA 21-1, LDH, Hämoglobin und Erythrozytenzahl) geprüft. In das Modell eingeschlossen wurden die gleichen klinischen Variablen wie in Modell I. Von den Laborparametern waren CEA und Hämoglobin in logarithmierter Form, sowie die Laktatdehydrogenase mit Cut-off signifikant. Für die LDH war auch der zeitabhängige Term signifikant. Der negative Koeffizient bedeutet, dass der Einfluss eines erhöhten LDH - Wertes auf das Überleben im Lauf der Zeit abnimmt. Den stärksten Einfluss auf das Überleben zeigten in diesem Zusammenhang das Geschlecht und der pN-Status. (Tabelle 32)

Tabelle 32: Übersicht über die Prognosefaktoren im Modell II

Parameter	$\beta$ -Koeffizient	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Geschlecht	0,87824	2,407 (1,765 – 3,281)	<0,0001
Alter (>65 Jahre)	0,40567	1,500 (1,201 – 1,874)	0,0003
pT-Status (T2 vs. T1; T3 vs. T2)	0,23589	1,266 (1,045 – 1,534)	0,0160
pN-Status (N2 vs. N1; N1 vs. N0)	0,49723	1,644 (1,432 – 1,888)	<0,0001
CEA (log2)	0,11030	1,117 (1,033 – 1,207)	0,0053
LDH (>210 U/l)	0,55914	1,749 (1,236 – 2,475)	0,0016
LDH (zeitabhängig)	-0,00817	0,992 (0,985 – 0,999)	0,0289
Hämoglobin (log2)	-0,88882	0,411 (0,203 – 0,835)	0,0139

Wie schon für Modell I wurde auch aus den Koeffizienten des Modells II ein Prognosescore erstellt und die Patienten in Tertile gruppiert. Es zeigte sich auch hier, dass Patienten im ersten Tertil eine statistisch signifikant höhere 5-Jahresüberlebensrate aufwiesen als Patienten im dritten Tertil. Dabei lagen die 5-Jahresüberlebensraten bei 72,2% bzw. 20,7%. (Tabelle 33, Abbildung 58)

Tabelle 33: Übersicht Überlebensraten Modell II

	n	5- Jahresüberlebensrate	95%- Konfidenzintervall	p-Wert
1.Tertil	194	72,2%	64,9 – 78,2%	<0,0001
2.Tertil	195	47,6%	39,8 – 55,1%	
3.Tertil	195	20,7%	14,6 – 27,5%	

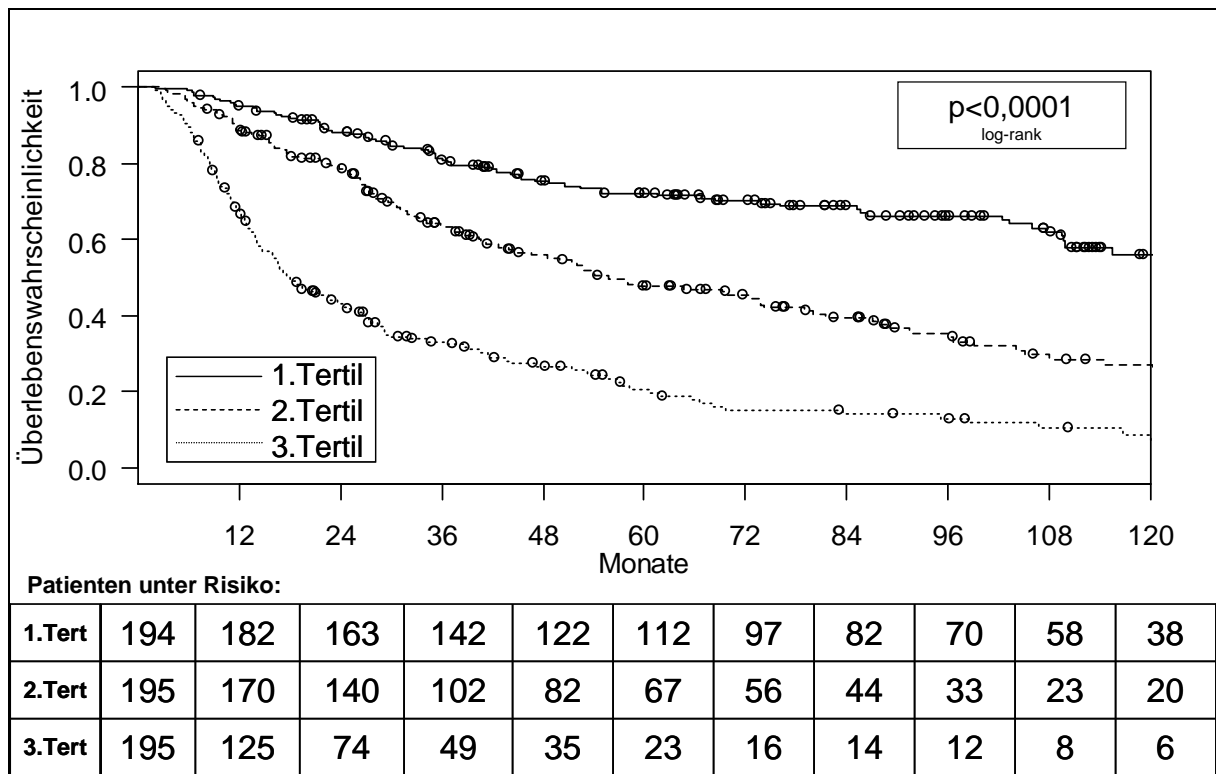


Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben abhängig von den Tertilen im multivariaten Modell II; n=584;  $p < 0,0001$

### 3.3.2 Anwendung des multivariaten Modells II auf klinische Gruppen

Im Folgenden wird die Anwendung des multivariaten Modells II auf die klinischen Gruppen Alter, Geschlecht, UICC-Stadium und histologischer Subtyp dargestellt. Dabei wird der Prognosescore des multivariaten Modells auf die einzelnen Subgruppen angewandt. Das Modell II wurde gewählt, da in diesem Modell die meisten Einzelfaktoren zur Anwendung kommen. Um eine bessere Vergleichbarkeit innerhalb der jeweiligen Untergruppe zu erreichen, wurden die Patienten in den Untergruppen analog der Darstellung für das Gesamtkollektiv in Tertilen eingeteilt.

#### 3.3.2.1 Alter

Bei Anwendung des Prognosescores des multivariaten Modells II auf die Gruppen der Patienten unter und über 65 Jahre konnte gesehen werden, dass in beiden Gruppen durch den Score Patienten mit günstiger und ungünstiger Prognose getrennt werden konnten. Bei der Gruppe der jüngeren Patienten lag die 5-Jahresüberlebensrate im 1.Tertil bei 69,9% gegenüber 23,8% im 3.Tertil. Bei den älteren Patienten war diese Trennung zwischen 1. und 3.Tertil sogar noch deutlicher. Die 5-Jahresüberlebensrate lag bei Patienten im 1.Tertil bei 69,6% gegenüber nur 16,8% bei Patienten im 3.Tertil. (Tabelle 34, Abbildung 59, Abbildung 60)

Tabelle 34: Übersicht Überlebensraten bei Anwendung des Modells II auf die klinische Gruppe „Alter“

		n	5- Jahresüberlebensrate	95%- Konfidenzintervall	p-Wert
<65 Jahre	1.Tertil	113	69,9%	60,1 – 77,7%	<0,0001
	2.Tertil	114	54,6%	43,8 – 64,2%	
	3.Tertil	114	23,8%	15,4 – 33,2%	
≥65 Jahre	1.Tertil	81	69,6%	57,4 – 78,9%	<0,0001
	2.Tertil	81	44,2%	32,5 – 55,2%	
	3.Tertil	81	16,8%	9,0 – 26,5%	



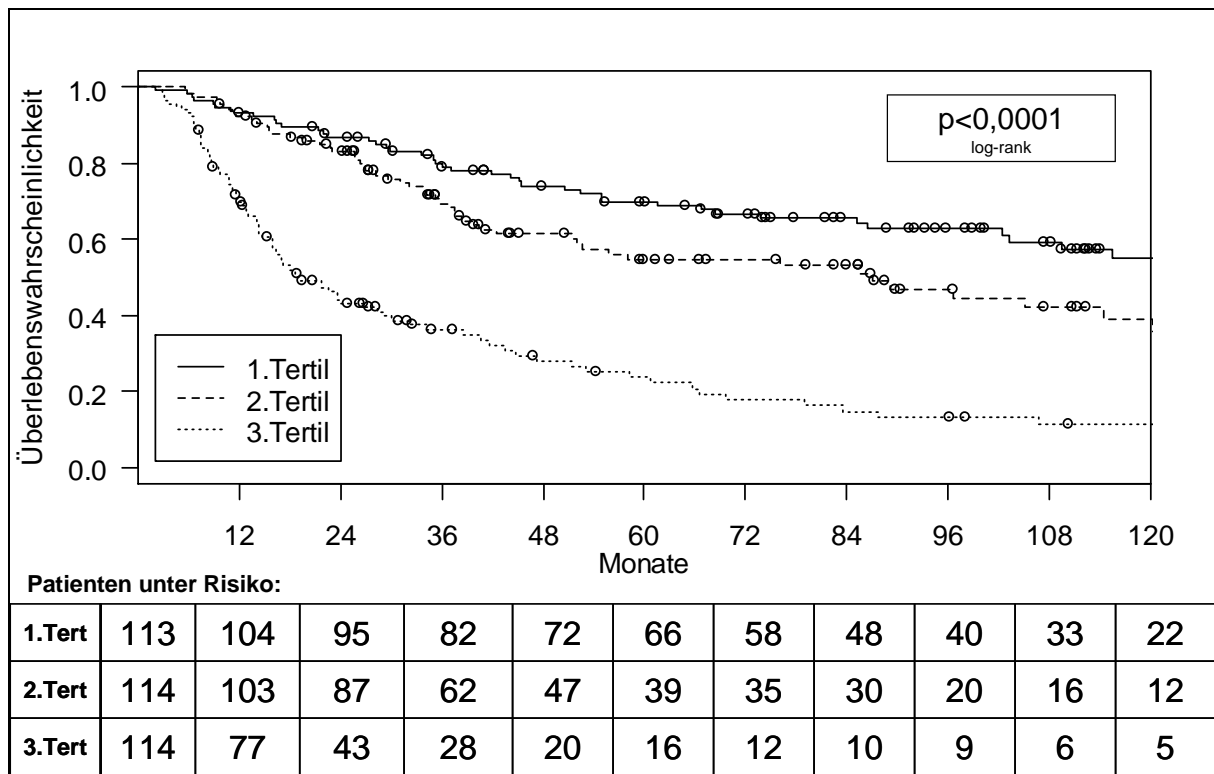


Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben abhängig vom multivariaten Modell II angewandt auf die Gruppe der Patienten <65 Jahre; n=341;  $p < 0,0001$

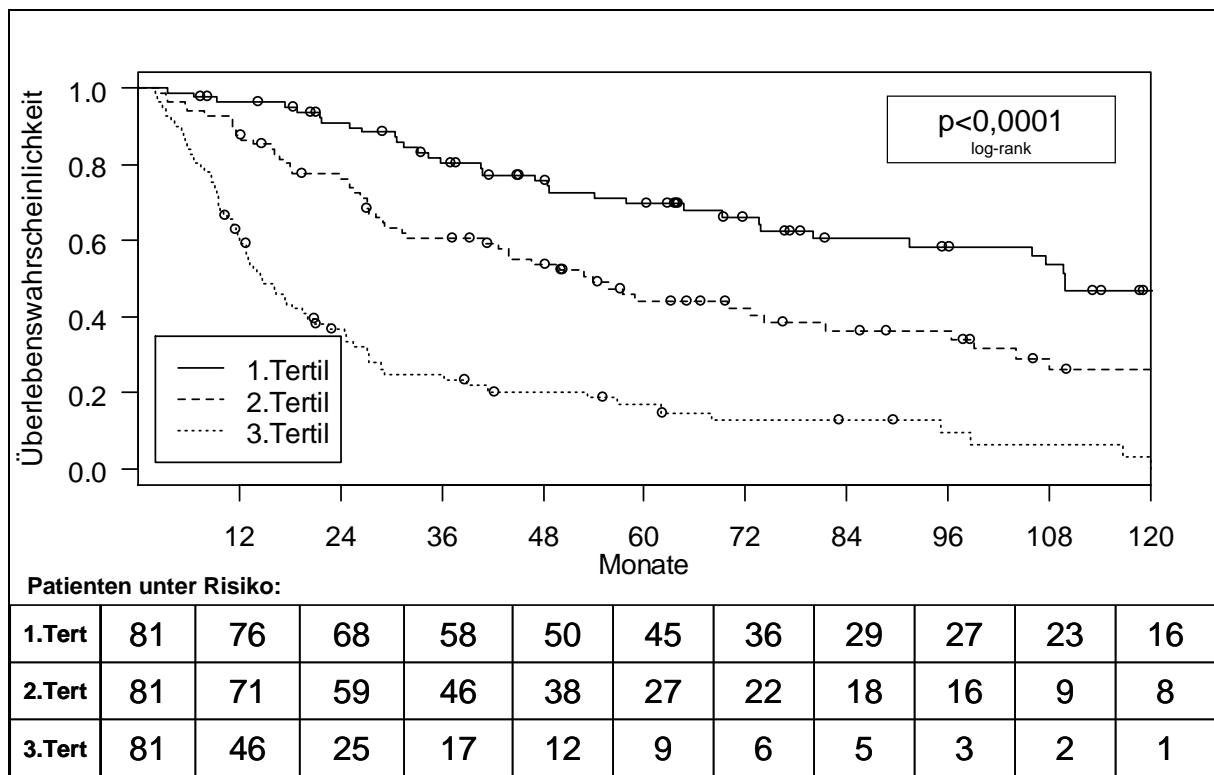


Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben abhängig vom multivariaten Modell II angewandt auf die Gruppe der Patienten  $\geq 65$  Jahre; n=243;  $p < 0,0001$

### 3.3.2.2 Geschlecht

Auch in der klinischen Gruppe „Geschlecht“ konnte der Prognosescore in beiden Subgruppen zwischen günstigen und ungünstigen Gruppen trennen. Dabei fiel bei den Frauen auf, dass die 5-Jahresüberlebensrate der Frauen im 3.Tertil deutlich gegenüber den Frauen im 1. und 2.Tertil abfiel. Diese lag bei 39,2% gegenüber 76,6% bzw. 77,7%. Bei den Männern war die Verteilung der 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit von den Tertilen gleichmäßiger. So zeigte sich für Männer im 1.Tertil ein 5-Jahresüberleben von 64,1% gegenüber 45,2% für Männer im 2.Tertil und 18,2% für Männer im 3.Tertil. (Tabelle 35, Abbildung 61, Abbildung 62)

Tabelle 35: Übersicht Überlebensraten bei Anwendung des Modells II auf die klinische Gruppe „Geschlecht“

		n	5- Jahresüberlebensrate	95%- Konfidenzintervall	p-Wert
Frauen	1.Tertil	40	76,6%	59,8 – 87,1%	<0,0001
	2.Tertil	40	77,7%	60,2 – 88,2%	
	3.Tertil	40	39,2%	22,9 – 55,2%	
Männer	1.Tertil	154	64,1%	55,2 – 71,6%	<0,0001
	2.Tertil	155	45,2%	36,6 – 53,4%	
	3.Tertil	155	18,2%	11,8 – 25,7%	

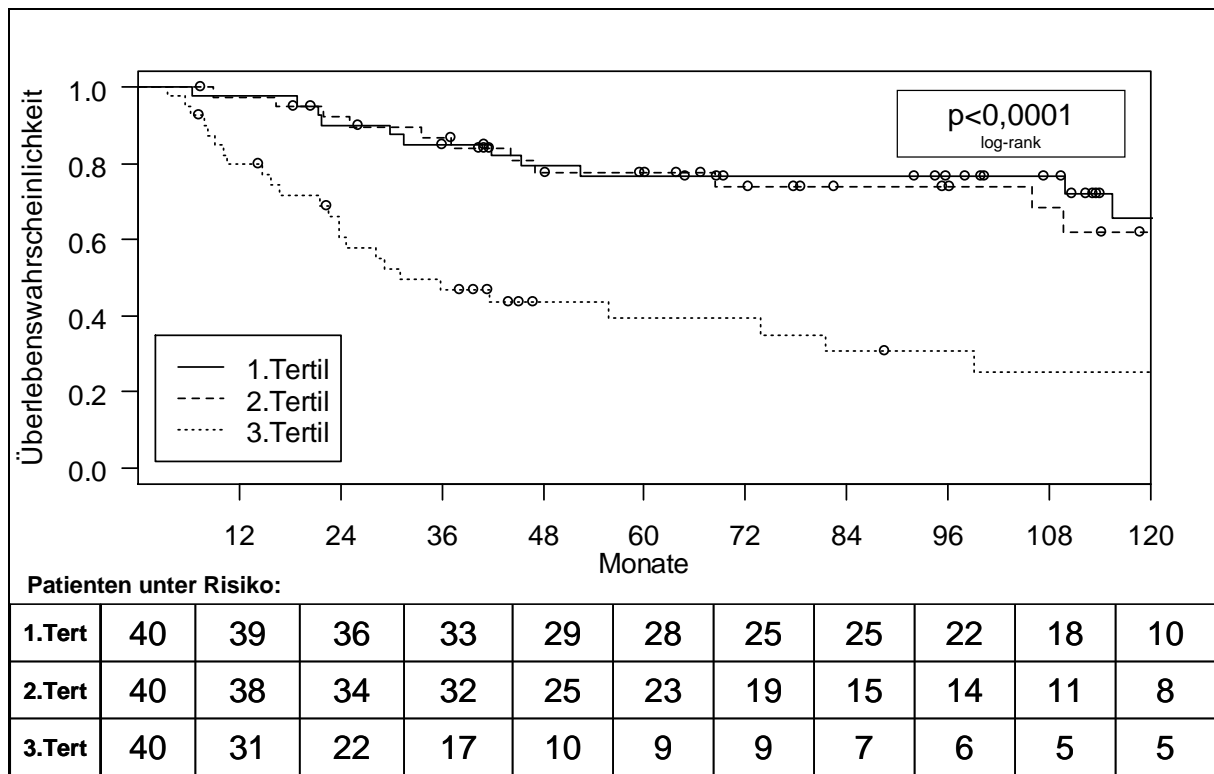


Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben abhängig vom multivariaten Modell II angewandt auf die Gruppe der Frauen; n=120; p<0,0001

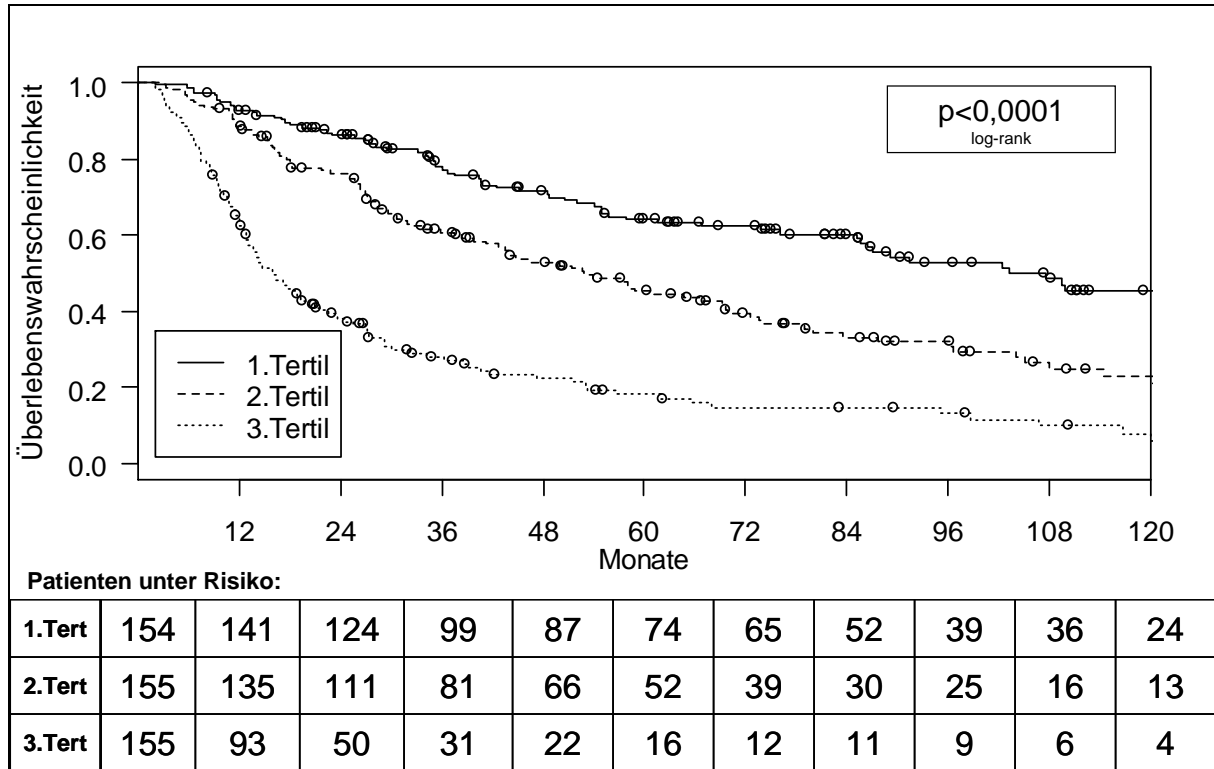


Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben abhängig vom multivariaten Modell II angewandt auf die Gruppe der Männer; n=464; p<0,0001

### 3.3.2.3 Histologie

In der klinischen Gruppe des histologischen Subtyps konnte in jeder Subgruppe durch den Prognosenscore zwischen günstiger und ungünstiger Prognosegruppen getrennt werden.

In der Gruppe der Patienten mit Plattenepithelkarzinom zeigten die Patienten im ersten Tertil die deutlich beste 5-Jahresüberlebensrate mit 67,2% gegenüber 49,7% im zweiten und 19,6% im dritten Tertil.

Noch größer fiel der Unterschied bei Patienten mit großzelligem Karzinom aus. Hier konnte gesehen werden, dass Patienten im ersten Tertil eine 5-Jahresüberlebensrate von 83,6% hatten während diese im dritten Tertil bei nur 12,5% lag.

Bei den Patienten mit Adenokarzinom war die Verteilung ähnlich wie bei den Patienten mit Plattenepithelkarzinomen. Auch hier zeigten die Patienten im ersten Tertil ein statistisch signifikant besseres Überleben als die im zweiten oder dritten Tertil. Die 5-Jahresüberlebensrate im ersten Tertil lag bei 74,3% gegenüber 46,8% und 22,1% im zweiten und dritten Tertil. (Tabelle 36, Abbildung 63, Abbildung 64, Abbildung 65)

Tabelle 36: Übersicht Überlebensraten bei Anwendung des Modells II auf die klinische Gruppe „Histologie“

		n	5- Jahresüberlebensrate	95%- Konfidenzintervall	p-Wert
Plattenepithelkarzinom	1.Tertil	100	67,2%	56,5 – 75,9%	<0,0001
	2.Tertil	101	49,7%	39,2 – 59,4%	
	3.Tertil	100	19,6%	11,8 – 28,9%	
Großzelliges Karzinom	1.Tertil	24	83,6%	56,6 – 94,5%	<0,0001
	2.Tertil	24	46,9%	24,0 – 66,9%	
	3.Tertil	24	12,5%	2,3 – 31,9%	
Adenokarzinom	1.Tertil	70	74,3%	61,9 – 83,2%	<0,0001
	2.Tertil	71	46,8%	33,3 – 59,1%	
	3.Tertil	70	22,1%	11,4 – 35,1%	

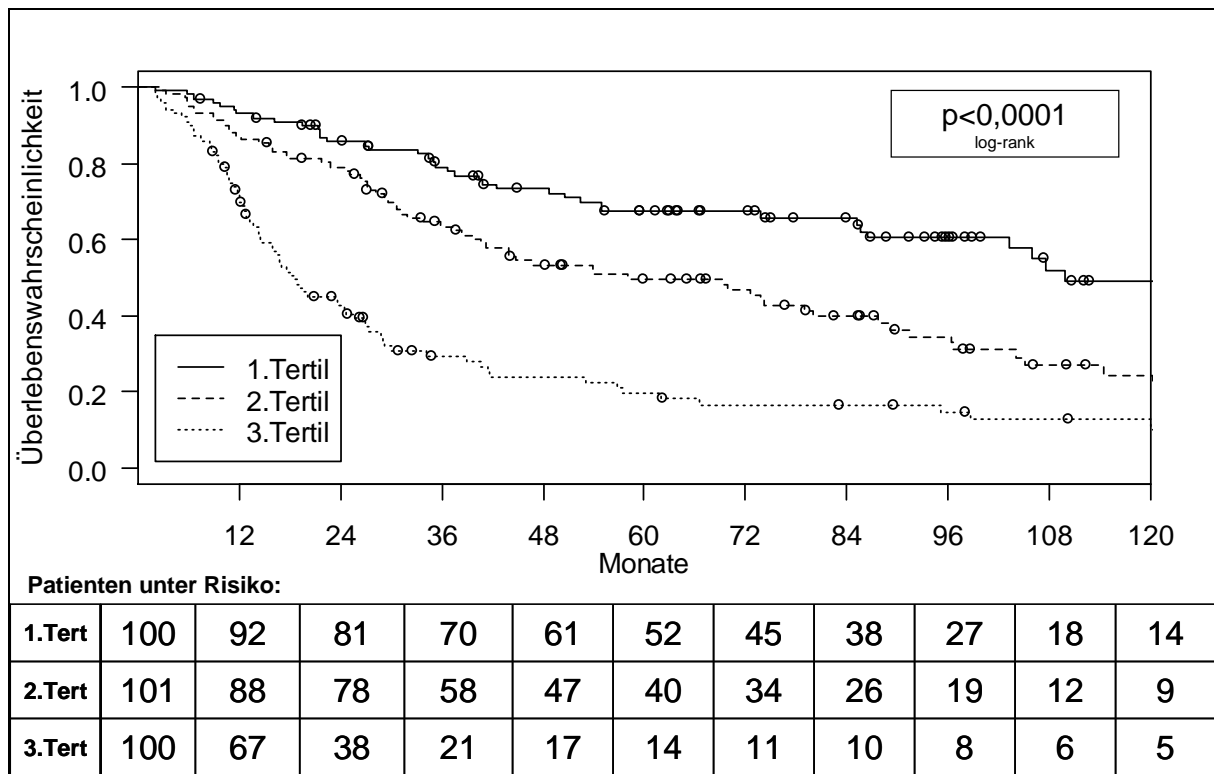


Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben abhängig vom multivariaten Modell II angewandt auf die Gruppe der Patienten mit Plattenepithelkarzinom; n=301;  $p < 0,0001$

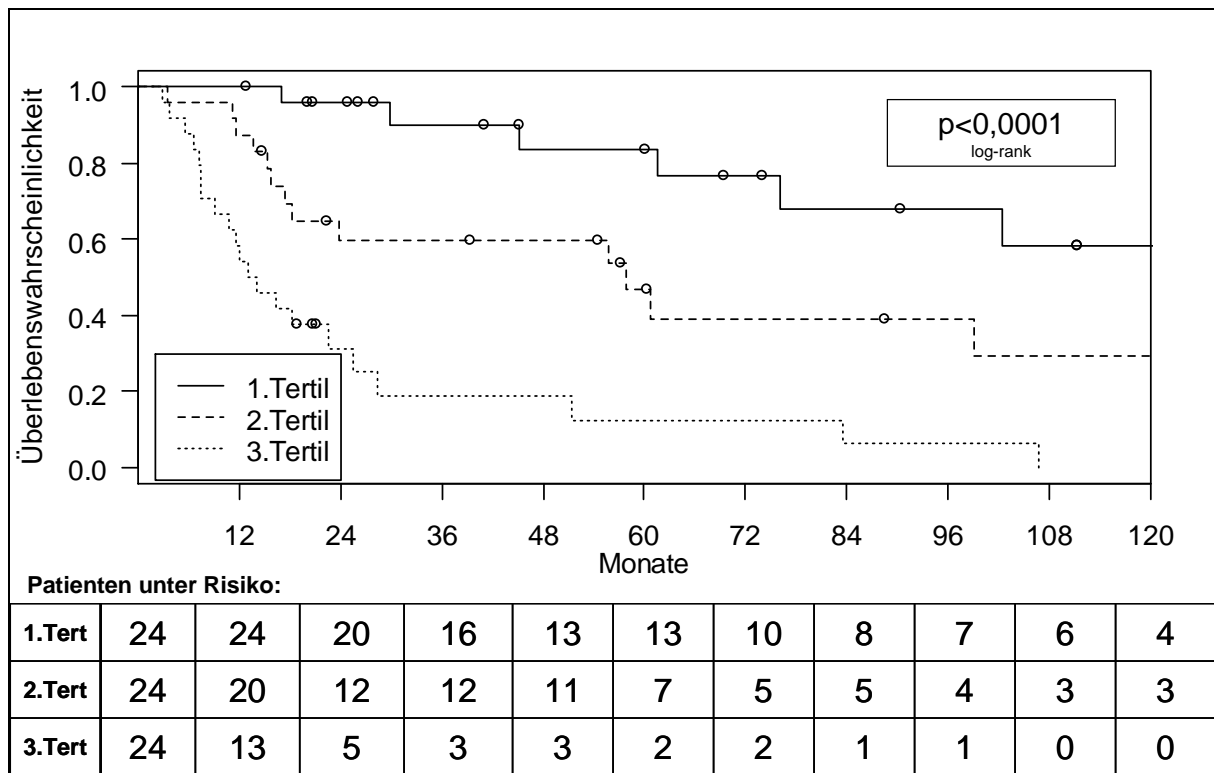


Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben abhängig vom multivariaten Modell II angewandt auf die Gruppe der Patienten mit großzelligem Karzinom; n=72;  $p < 0,0001$

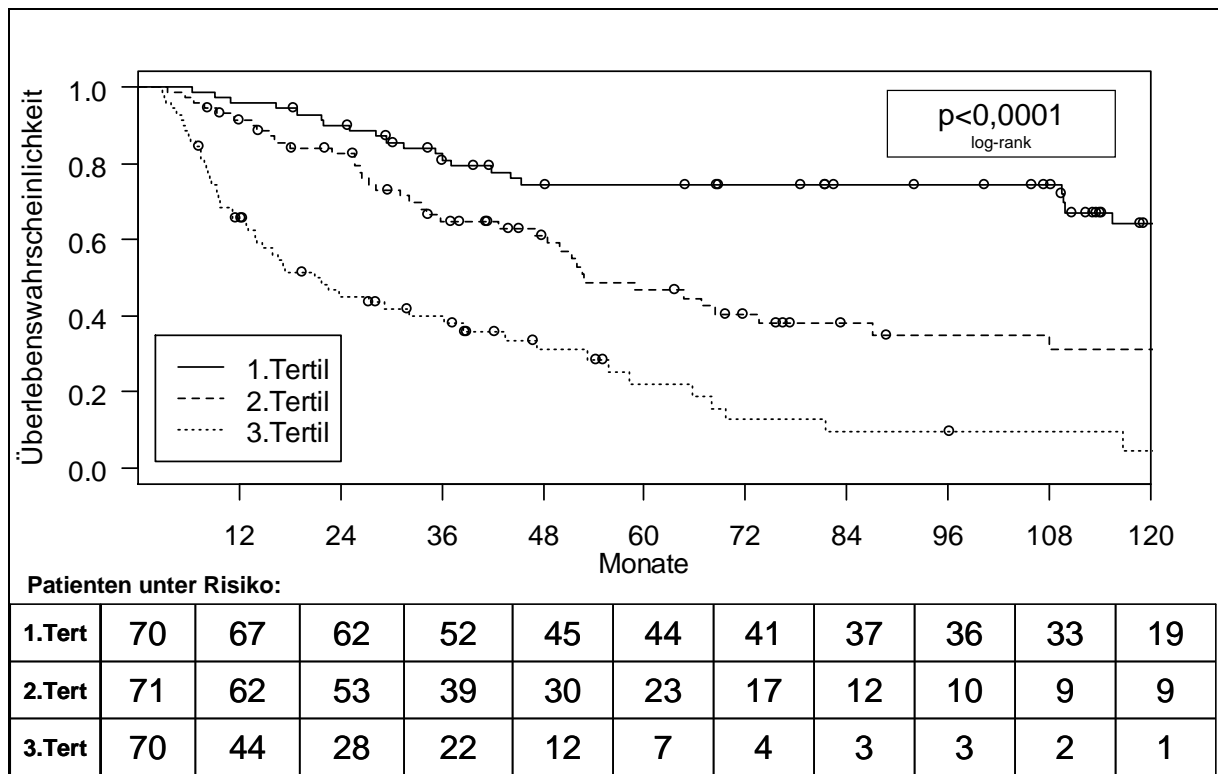


Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben abhängig vom multivariaten Modell II angewandt auf die Gruppe der Patienten mit Adenokarzinom; n=211;  $p < 0,0001$

### 3.3.2.4 UICC Stadium

Bei Anwendung des Prognosescores des multivariaten Modells II auf die klinische Gruppe „UICC Stadium“ konnte gesehen werden, dass in jeder Gruppe eindeutig zwischen günstiger und ungünstiger Prognosegruppe getrennt werden konnte.

In der Gruppe UICC Stadium I zeigten die Patienten im ersten und zweiten Tertil ähnliche 5-Jahresüberlebensraten mit 73,5% bzw. 62,2%. Die Patienten im dritten Tertil hingegen zeigten ein deutlich schlechteres 5-Jahresüberleben mit nur 38,8%.

In den Gruppen UICC II und IIIA war die Trennung der 5-Jahresüberlebensraten eindeutiger. So lag die 5-Jahresüberlebensrate im ersten Tertil bei Stadium UICC II bei 62,8% gegenüber 40,4% im zweiten Tertil und 17,0% im dritten Tertil. Im Stadium UICC IIIA bot sich ein analoges Bild. Hier lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 48,0% im ersten Tertil gegenüber 28,8% bzw. 7,1% im zweiten bzw. dritten Tertil. (Tabelle 37, Abbildung 66, Abbildung 67, Abbildung 68)

Tabelle 37: Übersicht Überlebensraten bei Anwendung des Modells II auf die klinische Gruppe „UICC Stadium“

		n	5- Jahresüberlebensrate	95%- Konfidenzintervall	p-Wert
UICC I	1.Tertil	104	73,5%	63,5 – 81,2%	<0,0001
	2.Tertil	105	62,2%	51,2 – 71,5%	
	3.Tertil	105	38,8%	28,3 – 49,2%	
UICC II	1.Tertil	46	62,8%	45,8 – 75,8%	<0,0001
	2.Tertil	47	40,4%	25,7 – 54,6%	
	3.Tertil	47	17,0%	7,4 – 30,0%	
UICC IIIA	1.Tertil	43	48,0%	31,7 – 62,5%	<0,0001
	2.Tertil	44	28,8%	15,7 – 43,4%	
	3.Tertil	43	7,1%	1,4 – 19,8%	

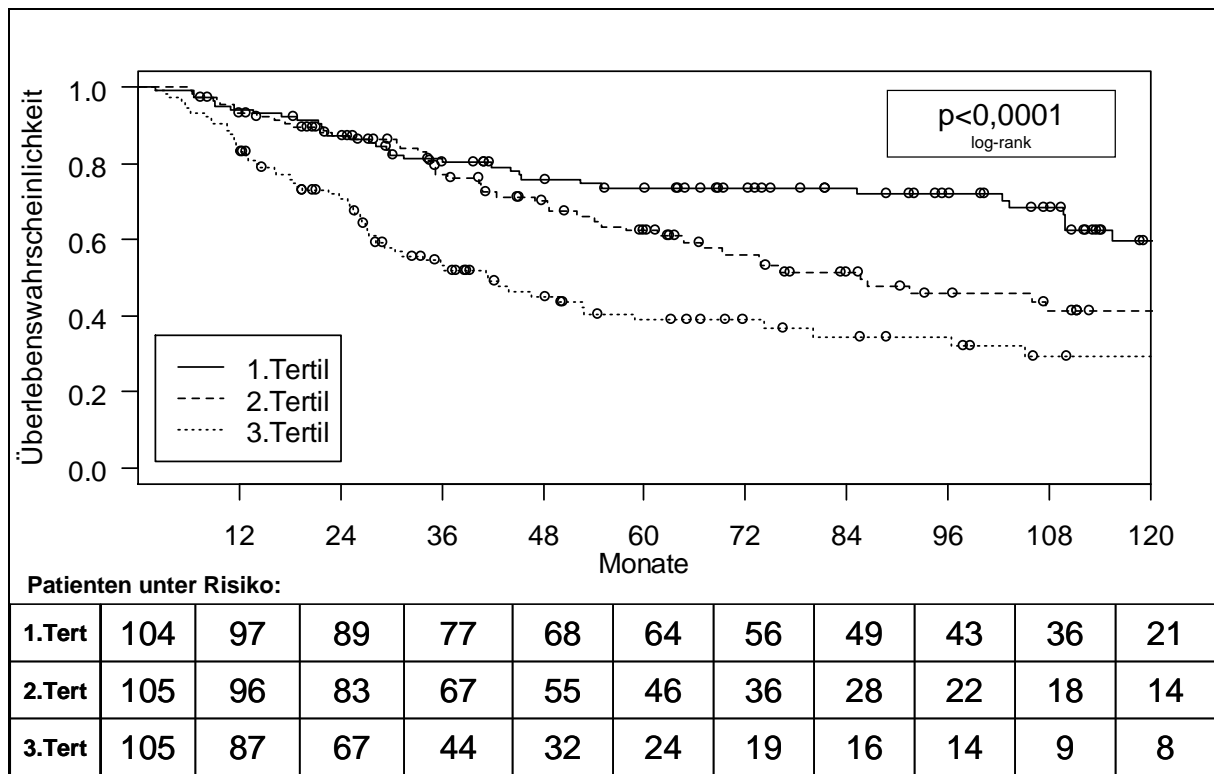


Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben abhängig vom multivariaten Modell II angewandt auf die Gruppe der Patienten im UICC Stadium I; n=314;  $p < 0,0001$

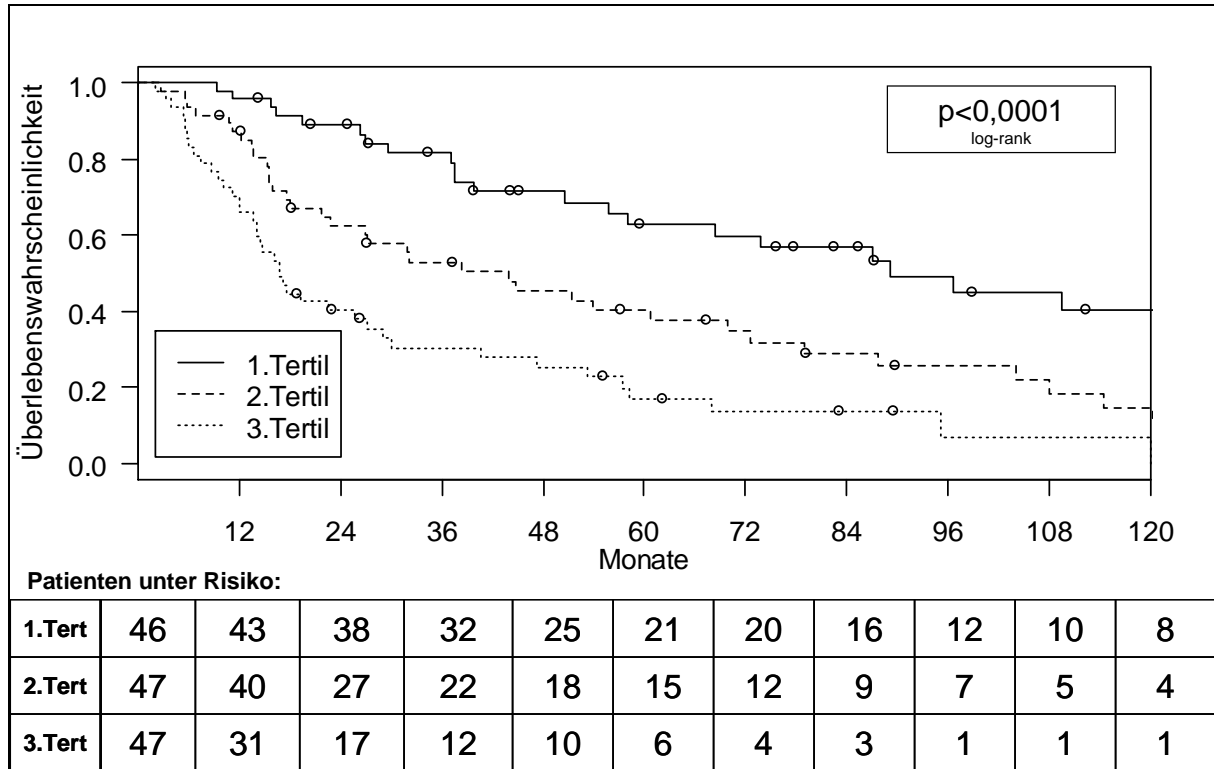


Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben abhängig vom multivariaten Modell II angewandt auf die Gruppe der Patienten im UICC Stadium II; n=140;  $p < 0,0001$



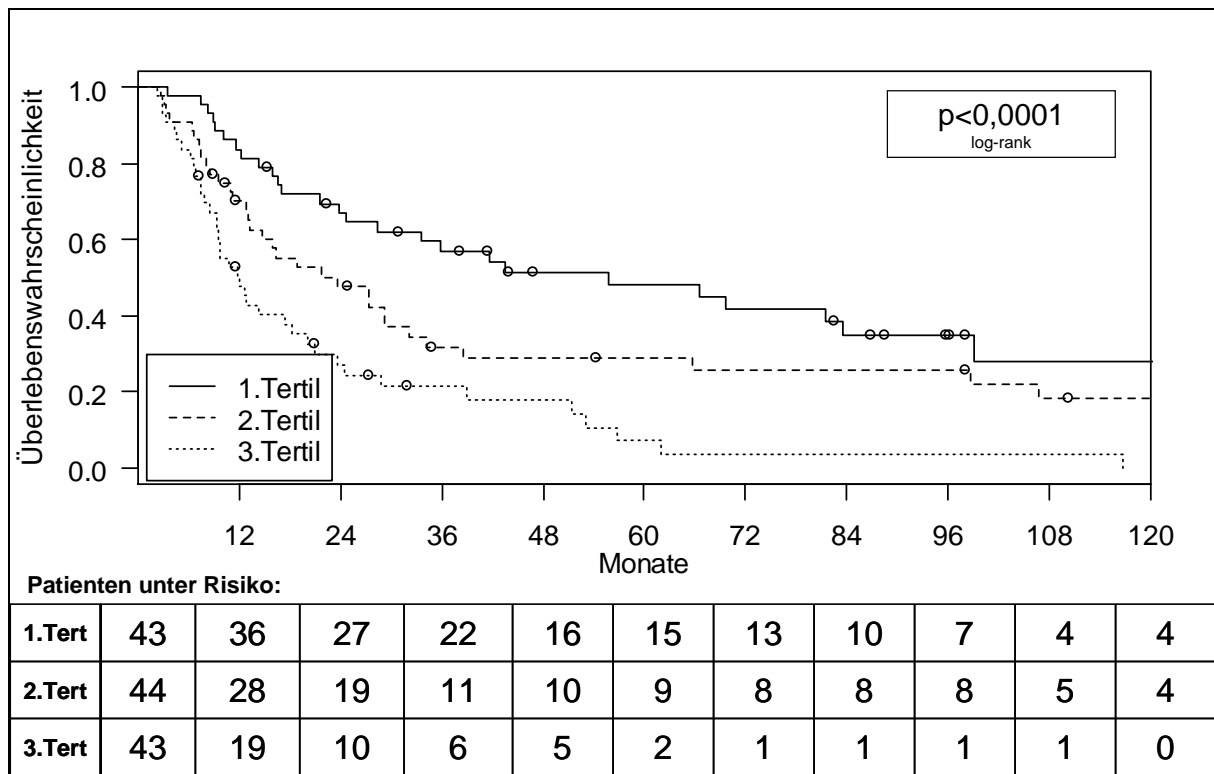


Abbildung 68: Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben abhängig vom multivariaten Modell II angewandt auf die Gruppe der Patienten im UICC Stadium IIIA; n=130; p<0,0001

### 3.3.3 Vergleich der beiden multivariaten Modelle für das 2-Jahresüberleben

Zusätzlich zur Betrachtung der Überlebensraten im Gesamtkollektiv und in einzelnen klinischen Untergruppen wurde ein direkter Vergleich der beiden multivariaten Modelle durchgeführt. Dabei wurde das Kurzzeitüberleben in Form des 2-Jahresüberlebens betrachtet. Es zeigte sich, dass mit dem multivariaten Modell II, welches anstatt CYFRA 21-1 die laborchemischen Parameter LDH und Hämoglobin enthält, besser zwischen denjenigen Patienten, die mehr als 2 Jahre überlebt haben und denjenigen, bei denen dies nicht der Fall war, getrennt werden konnte als mit Modell I. Die AUC war für Modell I 0,711 und für Modell II 0,797.

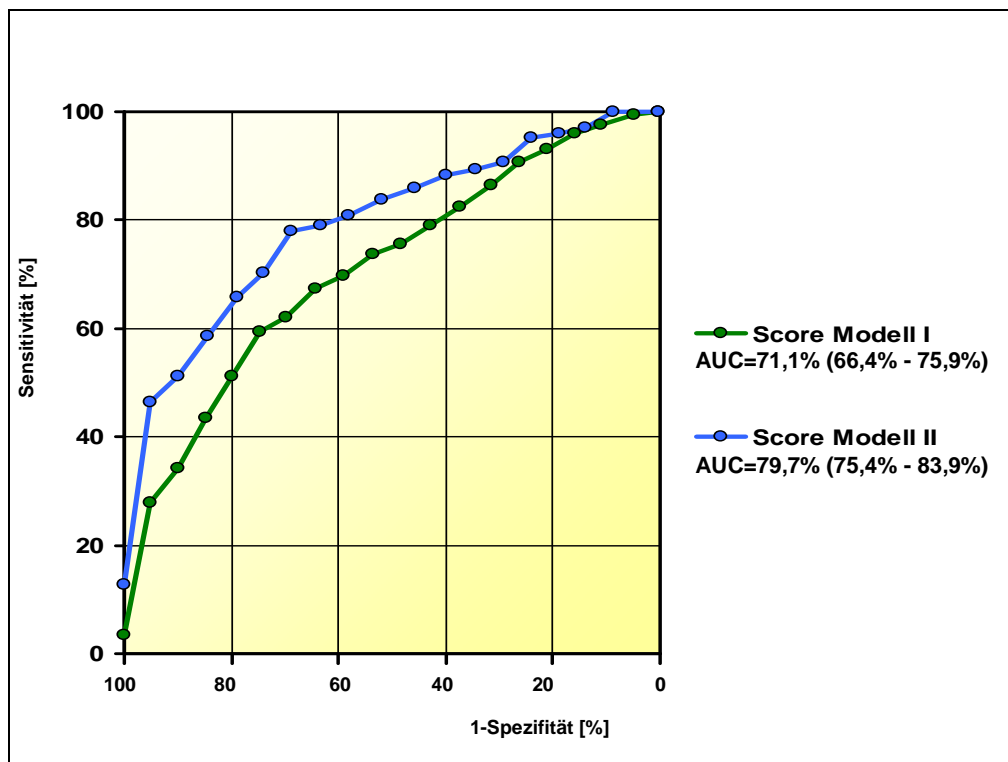


Abbildung 69: Vergleich der beiden multivariaten Modelle bezüglich des 2-Jahresüberlebens mit Angabe der Area under the curve und dem zugehörigen 95% Konfidenzintervall

### **3.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariaten Analyse**

In der multivariaten Analyse dieser Arbeit wurden aus den betrachteten Parametern zwei mögliche Prognosemodelle erstellt. Beide Modelle enthalten sowohl klinische als auch laborchemische Variablen. An klinischen Variablen sind in beiden Modellen Geschlecht, Patientenalter, pT-Status und pN-Status enthalten. An laborchemischen Variablen wurden in das multivariate Modell I die onkologischen Biomarker CEA und CYFRA 21-1 eingeschlossen. In das Modell II hingegen gingen zusätzlich Hämoglobinwert und Laktatdehydrogenase ein, dafür wurde für dieses Modell II CYFRA 21-1 nicht mehr eingeschlossen. Das multivariate Modell II wurde auf verschiedene klinische Subgruppen angewandt. Dabei konnte gezeigt werden, dass in allen betrachteten Subgruppen Patientengruppen mit verschiedener Prognose zu identifizieren waren. Diese könnten dann eventuell verschieden intensiven Therapien zugeführt werden.

Im direkten Vergleich der beiden multivariaten Modelle, bezogen auf das 2-Jahresüberleben, konnte gesehen werden, dass das Modell II etwas besser zwischen den beiden Gruppen (2-Jahresüberleber vs. Verstorben) trennen konnte (AUC 0,797 vs. AUC 0,711)

## 4. DISKUSSION

### *Allgemeines*

Die Prognose des Lungenkarzinoms ist trotz Fortschritten in Diagnostik und Therapie immer noch als schlecht zu bewerten. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt auch im frühen Stadium, UICC Stadium I, lediglich bei ca. 60% [Brundage, 2002; Mountain, 1997; Hung, 2007, Muley, 2004; Harpole, 1995; Nesbitt, 1995]. In der Untersuchung dieser Arbeit lag die Gesamt-5-Jahresüberlebensrate bei Patienten mit UICC Stadium I-Tumoren bei 60,6%. Im UICC Stadium IA lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 68,9% und im Stadium IB bei 56,9%. Damit sind die Überlebensraten für das Stadium I, die in dieser Arbeit erhoben wurden, mit denen vergleichbar, die in der Literatur zu finden sind. In fortgeschritteneren Stadien nimmt die 5-Jahresüberlebensrate dramatisch ab und erreicht für Patienten im UICC Stadium IIIA gerade noch 23%. In dieser Arbeit war die 5-Jahresüberlebensrate dieser Patienten 28,8%. Zu der einerseits sowieso schon schlechten Prognose für Patienten mit Lungenkarzinom kommt andererseits die Tatsache, dass bei Diagnosestellung nur etwa ein Drittel der Patienten einer kurativen chirurgischen Therapie zugänglich sind [Hatz, 2009]. Dies kommt daher, dass viele Patienten kaum oder lediglich sehr unspezifische Frühsymptome, wie zum Beispiel persistierenden Husten, haben. Da es sich bei der Auswertung dieser Arbeit um eine retrospektive Betrachtung handelt war eine dezidierte Aufnahme der Symptomatik der Patienten nicht möglich.

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl möglicher Faktoren gefunden, welche die Prognose von Lungenkarzinompatienten beeinflussen könnten. Darunter befinden sich einerseits klinische Faktoren wie Geschlecht, Alter, Stadium und histologischer Subtyp und andererseits eine Reihe klinisch-chemischer Parameter wie Tumormarker oder auch klassische laborchemische Parameter wie beispielsweise hämatologische Parameter, Elektrolyte und verschiedenste Serumproteine.

Gerade für Patienten im Stadium UICC I wäre es sicherlich von Vorteil, solche Prognosefaktoren zu identifizieren und zu verifizieren, da hierdurch eventuell Patientengruppen gefunden werden könnten, welche von der immer noch umstrittenen adjuvanten Chemotherapie für Patienten im Stadium I profitieren könnten. Bisher konnten nur wenige Gruppen einen Vorteil durch adjuvante Chemotherapie für Stadium IB-Patienten zeigen [Arriagada, 2004; Tsuboi, 2007].

Ziel dieser Arbeit war es, die prognostische Aussagekraft der onkologischen Biomarker CEA und CYFRA 21-1 im operablen Stadium des Lungenkarzinoms zu untersuchen. Des Weiteren

wurden klinische Parameter wie Alter, Geschlecht oder histologischer Subtyp untersucht. Aber auch die „klassischen“ Laborparameter wurden auf ihre prognostische Aussagekraft untersucht, da bereits im Jahre 2000 von Watine festgestellt wurde, dass gezeigt werden muss, dass die „neuen“ prognostischen Faktoren, wie onkologische Biomarker oder p53 Antikörper, den „klassischen“ Tests überlegen sind [Watine, 2000].

### ***Verschiedene Betrachtungsansätze***

In der Literatur werden mögliche Prognosefaktoren zumeist für Patientenkollektive mit verschiedenen Stadien des Lungenkarzinoms untersucht. Einerseits werden in manchen Arbeiten Patienten aller Stadien als Gesamtkollektiv betrachtet [Buccheri, 1993; Moro, 1995], andererseits gibt es Studien, die die Patienten in operable und inoperable Stadien unterteilen [Hirashima, 1998; Muller, 1985]. Eine rein stadienabhängige Betrachtung ist eher selten zu finden. Dies wäre aber wünschenswert, da die Prognose eines Patienten mit Stadium I-Tumor deutlich besser ist als die eines Patienten mit Stadium IIIA-Tumor.

Auf Grund der kleinen Zahl an Patienten, die im frühen Stadium (UICC I) des Lungenkarzinoms gefunden werden, ist die Zahl an Studien, die sich ausschließlich diesem Stadium widmen, klein. Zudem wird in den wenigen verfügbaren Studien oftmals zum Staging das klinische Stadium betrachtet, welches sich aber vom pathologischen Stadium teils drastisch unterscheidet, da eine postoperative Upstaging nicht selten ist [Suzuki K, 1999, Sawabata, 2002, Suzuki H, 2007, Koike, 2007].

Des Weiteren gibt es neuere Studien, die sich mit dem sehr frühen Stadium UICC IA beschäftigen. In diesen werden die Prognosefaktoren aber hauptsächlich nach chirurgischen Gesichtspunkten betrachtet. So haben Hung et al. in ihrer Arbeit die prognostische Relevanz von Faktoren wie der Tumorgröße, der Zahl der entfernten Lymphknoten und Lymphknotenstationen und dem Befall der viszeralen Pleura untersucht [Hung, 2007].

Eine ausschließliche Betrachtung von Patienten im pathologischen Stadium I in Bezug auf onkologische Biomarker wurde bisher von wenigen Studiengruppen durchgeführt [Muley, 2004; Matsuoka, 2007; Kobayashi, 2007].

Die Zahl der Arbeiten, die sich nur mit den Stadien II oder IIIA befassen ist noch kleiner. So haben sich Wisnivesky et al. und Yoshino et al. ausschließlich mit der Prognose von Patienten im UICC Stadium II befasst [Yoshino, 1999; Wisnivesky, 2005]. Van Velzen et al. haben die betrachteten Stadium II Patienten sogar nur auf T2N1 Patienten beschränkt [Van Velzen, 1997].

Im Stadium IIIA beschränken sich die Autoren auf die Betrachtung von Patienten mit N2 Status [Vansteenkiste, 1997; Tomita, 2006; Tanaka, 2004].

In der Auswertung dieser Arbeit wurden die Prognosefaktoren sowohl im Gesamtkollektiv als auch in klinischen Subgruppen untersucht. Dies hat den Vorteil, dass eventuelle Einflüsse einzelner klinischer Faktoren offensichtlich werden können, die sonst im Gesamtkollektiv untergehen würden.

### ***Welche Größen beeinflussen die Wertlagen onkologischer Biomarker und anderer Laborparameter?***

#### *Onkologische Biomarker*

Trapé et al. haben in ihrer Arbeit gefunden, dass Patienten mit nicht-plattenepithelialen Karzinomen und mit Adenokarzinomen signifikant höhere CEA Werte aufwiesen als Patienten mit Plattenepithelkarzinomen. Es konnte allerdings kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen CEA-Wert und Alter oder Stadium gefunden werden. Für CYFRA 21-1 konnte diese Gruppe keinen Zusammenhang zwischen klinischen Faktoren und der Wertlage finden [Trapé, 2003]. Die Beeinflussung von CEA durch die Histologie konnte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls gezeigt werden. Dass Trapé im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit keinen Einfluss des Alters gefunden hat, könnte daran liegen, dass in seine Untersuchung nur insgesamt 48 Patienten eingeschlossen wurden. Sein Ergebnis, dass die Wertlagen von CEA nicht signifikant durch das Stadium beeinflusst wurden, könnte von der Tatsache herrühren, dass in seiner Arbeit nur Patienten im UICC Stadium III und IV betrachtet wurden. In diesen späten Stadien ist der konsekutive Anstieg von CEA eventuell nicht mehr in dem Ausmaß wie in frühen Stadien gegeben. Dass im Gegensatz zu dieser Arbeit keine signifikante Beeinflussung von CYFRA 21-1 durch klinische Parameter gezeigt werden konnte, könnte einerseits wie beim Zusammenhang von CEA und Tumorstadium an der Tatsache liegen, dass fortgeschrittene Tumoren betrachtet wurden und andererseits an der begrenzten Patientenzahl.

Tomita et al. haben in ihrer Arbeit die Beziehung zwischen CEA-Werten und TNM-Staging untersucht. Dabei wurden die Patienten nach Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) aufgeteilt. Es wurde gezeigt, dass sich die Wertlagen von CEA einerseits signifikant zwischen den UICC Stadien I/II und den Stadien III/IV und andererseits zwischen M0 und M1 Status unterschieden. Bei den Patienten mit Plattenepithelkarzinom unterschied sich der CEA-Wert statistisch signifikant zwischen den Gruppen UICC Stadien I/II vs. III/IV, pT1/2 vs. pT3/4 und M0 vs. M1 Status. Der pN-Status hatte in keiner der

beiden Gruppen einen Einfluss auf den CEA-Wert [Tomita, 2004]. Die Ergebnisse von Tomita konnten in dieser Arbeit zum Teil bestätigt werden. Die Patienten wurden zwar nicht nach histologischen Gesichtspunkten aufgespalten, aber den Einfluss des UICC Stadiums sowie des pT-Status auf den CEA-Wert konnte diese Arbeit ebenfalls zeigen. Im Gegensatz zu Tomita konnte auch die Beeinflussung des CEA-Wertes durch den pN-Status gezeigt werden. Dies könnte eventuell daran liegen, dass Tomita wesentlich mehr Patienten mit N0-(148) als mit N1-(18) oder N2-(54) Status untersuchte.

Suzuki et al. haben eine statistisch signifikante Beeinflussung des CYFRA 21-1 Wertes durch den pT-Status gefunden. Dabei wurde zwischen pT1- und pT2- bis pT4-Tumoren unterschieden. Diese Gruppe fand keinen Einfluss von Alter, Geschlecht, Histologie oder Lymphknotenstatus auf die CYFRA 21-1 Wertlage [Suzuki H, 2007]. Die Beeinflussung von CYFRA 21-1 durch das pT-Stadium konnte in dieser Arbeit bestätigt werden. Dass der Lymphknotenstatus bei Suzuki keinen Einfluss auf die Wertlagen von CYFRA 21-1 hatte, könnte daran liegen, dass in seiner Arbeit insgesamt nur 27 Patienten einen N1- oder N2-Status aufwiesen gegenüber 74 Patienten ohne positive Lymphknoten (N0). Die Tatsache, dass von Suzuki et al. im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit sonst keine Beeinflussung von CYFRA 21-1 durch klinische Parameter gezeigt werden konnte, mag an der eher kleinen Fallzahl von 101 Patienten liegen, die zudem über alle UICC Stadien verteilt waren.

Reinmuth et al. haben die Wertlagen verschiedener Tumormarker, darunter CEA und CYFRA 21-1, bei Patienten mit komplett reseziertem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom in Abhängigkeit von UICC Stadium und Histologie untersucht. Dabei zeigten Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Median die höchsten CYFRA 21-1 Werte und Patienten mit Adenokarzinom die höchsten CEA Werte [Reinmuth, 2002]. Dass sich die Wertlagen von CEA und CYFRA 21-1 in Abhängigkeit vom histologischen Typ verändern, konnte in dieser Arbeit ebenso gezeigt werden. Allerdings wurden die Veränderungen in Reinmuths Arbeit nicht auf Signifikanz geprüft, sondern nur festgestellt.

Pujol et al. konnten zeigen, dass sich die CYFRA 21-1 Werte statistisch signifikant in Bezug auf den histologischen Typ unterscheiden. Dabei zeigten Patienten mit Plattenepithelkarzinom die höchsten CYFRA 21-1 Werte. Des Weiteren wurde die Wertlage von CYFRA 21-1 statistisch signifikant durch den Lymphknotenstatus, das UICC Stadium und den Performance Score beeinflusst [Pujol, 2001]. Damit bestätigte Pujol seine Ergebnisse aus den Jahren 1993 und 1996 [Pujol, 1993; Pujol, 1996]. Die Ergebnisse von Pujol stimmen mit den Ergebnissen dieser Arbeit überein, auch wenn Pujol in seinen Arbeiten zusätzlich zu Patienten in operablen Stadien immer einige Patienten mit inoperablen Tumoren betrachtet hat.

Nisman et al. haben gezeigt, dass die CEA-Werte signifikant durch die Histologie beeinflusst werden. Dabei wurden signifikant höhere CEA-Werte bei Patienten mit großzelligem Karzinom als bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom beobachtet. Das Krankheitsstadium hatte in Nismans Arbeit nur Einfluss auf die CYFRA 21-1 Werte, nicht aber auf die CEA Werte [Nisman, 1998]. Eine Beeinflussung von CEA durch die Histologie konnte auch in dieser Arbeit gezeigt werden. Dass sich die höheren CEA-Werte bei Nisman allerdings bei den Patienten mit großzelligem Karzinom fanden, könnte Zufall sein, da diese Gruppe nur 13 Patienten umfasste gegenüber je 40 Patienten mit Adenokarzinom bzw. Plattenepithelkarzinom. Eine Beeinflussung von CYFRA 21-1 durch das Krankheitsstadium wurde in der vorliegenden Arbeit auch gefunden. Dass bei Nisman – im Gegensatz zu dieser Arbeit - keine Beeinflussung von CEA durch das Krankheitsstadium gezeigt wurde, könnte eventuell von einer Ungleichverteilung der histologischen Subtypen in den unterschiedlichen Krankheitsstadien herrühren. Verifizieren lässt sich diese Annahme allerdings nicht, da Nisman hierzu keine Angaben macht.

In einer Arbeit von Niklinski et al. wurde gezeigt, dass die CYFRA 21-1 Werte sowohl signifikant durch das TNM-Stadium als auch durch das Alter beeinflusst werden. Das Geschlecht spielte hierbei keine Rolle [Niklinski, 1996]. Die Ergebnisse von Niklinski spiegeln gut das wieder, was in dieser Arbeit gezeigt wurde: Neben der Beeinflussung von CYFRA 21-1 durch klinische Parameter bestätigen sie auch die Tatsache, dass das Geschlecht scheinbar keinen Einfluss auf die Wertlage von CYFRA 21-1 hat.

In ihrer Arbeit aus 2003 zeigten Muley et al., dass die CYFRA 21-1 Werte statistisch signifikant durch das UICC Stadium beeinflusst werden, wohingegen dies für CEA nicht nachgewiesen werden konnte. Beide Marker wurden signifikant durch die Histologie beeinflusst. Die höchsten CYFRA 21-1 Werte wurden bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom gefunden, die höchsten CEA Werte bei Patienten mit Adenokarzinom [Muley, 2003]. Die Ergebnisse von Muley konnten in dieser Arbeit zum großen Teil bestätigt werden. Allerdings zeigte sich in dieser Arbeit noch die Beeinflussung von CEA durch das UICC Stadium. Dieser Unterschied könnte von einer Ungleichverteilung der histologischen Subtypen herrühren. Genaue Angaben zur Verteilung der histologischen Subtypen auf die UICC Stadien werden allerdings in der Arbeit von Muley nicht gemacht.

Bei Moro et al. wurde CEA signifikant durch den histologischen Typ beeinflusst, während dies für CYFRA 21-1 nicht der Fall war. In dieser Arbeit wurde eine klare Abhängigkeit der CYFRA 21-1 und CEA Werte vom Tumorstadium gezeigt [Moro, 1995]. In Bezug auf das Tumorstadium konnten die Ergebnisse von Moro in dieser Arbeit bestätigt werden. Dass



CYFRA 21-1 nicht durch die Histologie beeinflusst wurde könnte an der begrenzten Anzahl von Patienten in Moros Arbeit liegen.

Hatzakis et al. fanden eine signifikante Abhängigkeit der CYFRA 21-1 Werte vom UICC Stadium [Hatzakis, 2002]. Das Ergebnis von Hatzakis konnte in dieser Arbeit bestätigt werden.

In ihrer Arbeit zeigten Kaminska et al. eine Beeinflussung des CEA Wertes, nicht jedoch des CYFRA 21-1 Wertes durch das UICC Stadium. Zudem konnte keine Beeinflussung der Markerwerte durch die Histologie gefunden werden [Kaminska, 2006]. Die Beeinflussung von CEA durch das UICC Stadium konnte in den Ergebnissen dieser Arbeit bestätigt werden. Dass keine Beeinflussung von CYFRA 21-1 durch das UICC Stadium und keinerlei Beeinflussung beider Parameter durch die Histologie gezeigt werden konnte, könnte an der begrenzten Zahl von 103 Patienten in allen Stadien des Lungenkarzinoms in Kaminskas Studie liegen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Beeinflussung onkologischer Biomarker durch klinische Variablen von einigen Autoren untersucht wurde, wobei sich die meisten auf eine Untersuchung von Histologie und UICC Stadium beschränkten. Daneben haben sich nur wenige Autoren, wie beispielsweise Trapé et al., Suzuki et al. und Niklinski et al., mit der Beeinflussung onkologischer Biomarker durch andere klinische Faktoren wie Alter und Geschlecht beschäftigt.

### *Laborchemische Parameter*

Der Einfluss klinisch-chemischer Routineparameter auf die Prognose wurde nur von wenigen Autoren beschrieben. Mit der Beeinflussung laborchemischer Variablen durch klinische Variablen beschäftigt sich nur eine Arbeit von Hara et al.. Hara et al. konnten eine Abhängigkeit des präoperativen CRP-Wertes von der Histologie und vom pT-Stadium zeigen, nicht jedoch vom Geschlecht oder Alter [Hara, 2007]. Dies entspricht dem Ergebnis dieser Arbeit. Zusätzlich konnte in dieser Arbeit noch ein Zusammenhang zwischen CRP-Wert und dem UICC Stadium gezeigt werden, was sich jedoch dadurch erklären lässt, dass das UICC-Stadium das pT-Stadium beinhaltet.

Eine weitere Beeinflussung klinisch-chemischer Parameter durch klinische Kenngrößen wurde in der Literatur nicht beschrieben. In dieser Arbeit zeigte sich eine Beeinflussung des kleinen Blutbilds und des Kreatininwerts durch das Patientenalter. Dies ist nicht verwunderlich, da im Alter Nierenfunktion und Hämatopoese eingeschränkt werden. Durch das Geschlecht wurden die Wertlagen von Kreatinin, GOT, GGT, Hämoglobin, Erythrozyten

und Leukozyten beeinflusst. Dies ist für die Parameter Kreatinin, GOT, GGT sowie die roten Blutparameter schon seit langem bekannt ist. Die Histologie beeinflusste in dieser Untersuchung ebenfalls die roten Blutparameter und daneben die alkalische Phosphatase, das C-reaktive Protein und zu einem kleineren Anteil die LDH. Der pT-Status und zu großen Teilen dazu parallel das UICC Stadium beeinflusste vor allem das kleine Blutbild. Die Tumoranämie ist eine bekannte Tatsache, die auch bei anderen Tumoren mit zunehmender Progression beobachtet werden kann. Des Weiteren wurden Parameter wie die Cholinesterase, die alkalische Phosphatase sowie die Elektrolyte Natrium und Kalium durch den pT-Status beeinflusst. Der Lymphknotenstatus allein betrachtet zeigte in dieser Arbeit keine Beeinflussung eines klinisch-chemischen Parameters. Dies zeigt, dass die Tumorgröße bzw. die Tumordinfiltrationstiefe größere Veränderungen im Blut hervorruft als dies durch Lymphknotenbefall der Fall ist.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das kleine Blutbild maßgeblich durch alle klinischen Kenngrößen beeinflusst wird. Bei Elektrolyten sowie anderen Serumproteinen zeigt sich ein sehr heterogenes Bild, was die Beeinflussung durch klinische Kenngrößen betrifft. Auffällig ist, dass die Parameter Serumkalzium und Blutglukose scheinbar durch keine der klinischen Kenngrößen beeinflusst werden und dass der Lymphknotenstatus alleine betrachtet keinen Einfluss auf die „klassischen“ Blutparameter zu haben scheint.

### ***Korrelieren die untersuchten Parameter untereinander?***

Eine relativ umfassende Betrachtung von Korrelationen onkologischer Biomarker mit anderen Laborparametern und klinischen Parametern haben Buccheri et al. durchgeführt. Dabei wurde eine positive Korrelation von CYFRA 21-1 mit Performance Score, Lymphknotenstatus, Vorliegen von Metastasen, NSE, CA125, GOT, LDH und alkalischer Phosphatase beschrieben. Eine negative Korrelation wurde von CYFRA 21-1 mit Gewichtsverlust und Hämoglobinwert gezeigt. Es konnte keine Korrelation von CYFRA 21-1 mit Alter, Geschlecht, Raucherstatus, pT-Status, Leukozyten, Thrombozyten, GGT, Kreatinin, Glukose, Natrium oder CEA gefunden werden [Buccheri, 2003]. Damit ist die Liste der untersuchten Parameter bezogen auf CYFRA 21-1 größer als die in dieser Arbeit betrachteten. Wie bei Buccheri konnte in dieser Arbeit keine Korrelation zwischen CYFRA 21-1 und GOT oder Glukose gefunden werden. Eine Korrelation konnte für CYFRA 21-1 wie bei Buccheri für die alkalische Phosphatase, Cholinesterase, LDH und den Hämoglobinwert gefunden werden. Im Gegensatz zu Buccheri wurde allerdings eine Korrelation von CYFRA 21-1 mit dem Alter, Kalium, Kreatinin, Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten gefunden.

In ihrer Arbeit aus 1998 konnten Hirashima et al. zeigen, dass die CYFRA 21-1 Werte mit LDH und CEA korrelierten [Hirashima, 1998]. In dieser Arbeit konnte die Korrelation zwischen CEA und CYFRA 21-1 nicht bestätigt werden. Die von Hirashima beschriebene Korrelation von CYFRA 21-1 und der LDH konnte reproduziert werden. Mit anderen klinischen Variablen wurden CEA und CYFRA 21-1 in Hirashimas Arbeit nicht korreliert.

Hsu et al. haben in ihrer Arbeit CEA mit klinischen Variablen wie Alter, Histologie und Tumorgröße korreliert. Dabei konnte keine Korrelation zwischen CEA und den klinischen Variablen gezeigt werden [Hsu, 2007]. Im Gegensatz dazu konnte in dieser Arbeit eine negative Korrelation zwischen Alter und CEA gefunden werden.

Die Zahl der Studien, in denen Blutparameter untereinander korreliert werden, ist somit sehr begrenzt. In der vorliegenden Arbeit konnte gesehen werden, dass CEA lediglich mit dem Patientenalter und der Leukozytenzahl korrelierte. Im Gegensatz dazu korrelierte CYFRA 21-1 mit einer Großzahl an Parametern, darunter Elektrolyte, kleines Blutbild, LDH, CRP, alkalische Phosphatase und Cholinesterase. Auffällig war, dass sowohl die Leukozytenzahl als auch die Thrombozytenzahl mit fast allen anderen betrachteten Parametern korrelierten. Es lässt sich feststellen, dass man kein klares Bild über die Korrelationen der Parameter untereinander erhält. Während einige Korrelationen wie die zwischen CRP und Leukozytenzahl, zwischen GOT und GGT, oder zwischen Alter und Glukose und Kreatinin gut nachvollziehbar sind, bleibt die Tatsache relativ unklar, warum CEA mit fast keinen Faktoren korreliert ist, während CYFRA 21-1 mit Veränderungen von vielen Faktoren einhergeht.

***Lässt sich mit Hilfe präoperativer Werte onkologischer Biomarker (CEA, CYFRA 21-1) eine prognostische Aussage für das Gesamtüberleben bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom treffen?***

CYFRA 21-1 ist beim Lungenkarzinom, speziell beim nicht-kleinzelligen Typ, ein etablierter onkologischer Biomarker, der die serumlöslichen Fragmente von Cytokeratinen misst. Bezogen auf die Prognose ist CYFRA 21-1 ein sehr weit untersuchter Parameter. Allerdings sind die Ergebnisse uneinheitlich, was daran liegen mag, dass die betrachteten Patientenkollektive sehr heterogen sind.

CEA ist einer der am häufigsten evaluierten und ältesten Tumormarker. Zuerst wurde CEA 1965 von Gold und Freedman beschrieben [Gold, 1965]. Die Rolle von CEA als prognostisch relevanter Faktor sowohl für alle als auch nur für sehr frühe Stadien des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms wird immer noch kontrovers diskutiert.

Da CEA der deutlich ältere Biomarker ist, gibt es mehr Arbeiten, die nur die prognostische Aussagekraft von CEA beleuchten als Arbeiten, die nur CYFRA 21-1 betrachten. Im Folgenden werden zunächst Arbeiten dargestellt, die sich ausschließlich der prognostischen Relevanz von CEA widmen, dann diejenigen die nur CYFRA 21-1 betrachten. Im Anschluss daran werden die Arbeiten betrachtet, die Kombinationen dieser beiden und weiterer Marker evaluiert haben.

### CEA

Schon sehr früh wurde versucht, CEA mit Prognose beim Lungenkarzinom in Verbindung zu bringen. Concannon et al. haben bereits 1978 gezeigt, dass CEA bei Patienten in den Stadien I und II von prognostischer Bedeutung ist, jedoch nicht bei fortgeschritteneren Stadien [Concannon, 1978]. Dieses Ergebnis konnte in der vorliegenden Arbeit teilweise bestätigt werden, da durch die Anwendung in einem multivariaten Überlebensmodell auch Prognosegruppen im UICC Stadium IIIA gesehen werden konnten.

Icard et al. untersuchten CEA bei 152 Patienten aller Stadien des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Dabei wurde gezeigt, dass in der univariaten Betrachtung CEA Patienten im UICC Stadium I und II mit einer schlechteren Prognose assoziiert war [Icard, 1994]. Icard et al. haben wie auch die vorliegende Arbeit eine prognostische Relevanz für CEA gezeigt. Allerdings wurde in ihrer Studie CEA lediglich univariat und Cut-off orientiert betrachtet. Dies wirft das Problem auf, dass sich durch die Wahl des Cut-offs das Ergebnis beeinflussen lässt.

Sawabata et al. konnten in ihren Arbeiten 2002 und 2004 zeigen, dass CEA als Prognosefaktor bei Patienten mit operierten Tumoren im UICC Stadium I und II dienen kann. Dabei ist diese Arbeitsgruppe die Einzige, die neben dem prognostischen Wert präoperativer Werte auch den postoperativer Werte betont [Sawabata, 2002; Sawabata, 2004]. In der Auswertung der vorliegenden Arbeit wurden nur präoperative Werte der onkologischen Biomarker als Prognosefaktoren herangezogen, so dass weder eine Bestätigung noch eine Ablehnung dieses Ergebnisses möglich ist. Es erscheint jedoch logisch, dass bei vollständiger Resektion die postoperativen Werte onkologischer Biomarker niedriger sind als bei nur vermeintlich kompletter Resektion.

Die Arbeitsgruppe von Tomita et al. konnte in mehreren Arbeiten zeigen, dass CEA ein prognostisch relevanter Faktor für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist. Die Gruppe untersuchte Mischkollektive mit allen UICC Stadien, wobei sie sich im Jahre 2005 auf N1-Patienten und 2006 auf N2-Patienten konzentrierten. Bereits zuvor konnten sie zeigen,

dass CEA ein Prognosefaktor beim Adenokarzinom, nicht aber beim Plattenepithelkarzinom ist [Tomita, 2006; Tomita, 2005; Tomita, 2004]. Leider wurde von dieser Arbeitsgruppe CYFRA 21-1 nicht untersucht. Hierbei wäre interessant gewesen, ob sich die prognostische Aussagekraft von CYFRA 21-1 auf Patienten mit Plattenepithelkarzinomen, bei denen CEA keine Relevanz besaß, einschränken ließe.

In ihrer Arbeit aus dem Jahre 2007 haben Fukai et al. den prognostischen Wert von CEA bei 45 Patienten einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium II untersucht. Dabei zeigten sie, dass CEA für diese Patienten von prognostischer Bedeutung war. [Fukai, 2007]. Das Ergebnis von Fukai et al. deckt sich mit dem dieser Arbeit. Dabei ist zu bemerken, dass der Ansatz von Fukai, nur ein Stadium zu betrachten, durchaus sinnig ist, wobei jedoch die äußerst begrenzte Patientenzahl den Aussagewert der Studie erheblich mindert.

Hsu et al. haben 2007 die prognostische Aussagekraft von CEA bei 163 Patientinnen mit UICC I nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom evaluiert. Dabei stellten sie fest, dass nur CEA und die Tumorgröße unabhängig mit der Prognose assoziiert waren [Hsu, 2007]. Der Ansatz dieser Arbeit, ausschließlich Frauen zu untersuchen, ist positiv zu bewerten, da Frauen eine bessere Prognose aufweisen als Männer. Allerdings könnte ein Problem dieser Arbeit sein, dass von 163 betrachteten Patientinnen 136 an Adenokarzinomen litten. Eine gewisse Histologieabhängigkeit ist für die onkologischen Biomarker bekannt, wie die Assoziation von CEA zum Adenokarzinom. Es könnte gut sein, dass das Ergebnis anders ausgefallen wäre, wenn Hsu statt Patienten mit Adenokarzinom solche mit Plattenepithelkarzinom untersucht hätte.

Eine Studie, in der die, in anderen Arbeiten nahegelegte, Histologieabhängigkeit onkologischer Biomarker widerlegt wird, wurde 2007 von Tsuchiya et al. veröffentlicht. In deren Arbeit wurden 322 Lungenkarzinompatienten im UICC Stadium IA untersucht. Dabei zeigte sich, trotz eines starken Übergewichts von Patienten mit Adenokarzinom, für CEA keine prognostische Bedeutung [Tsuchiya, 2007]. Daraus könnte man folgern, dass CEA in diesem sehr frühen Stadium des Lungenkarzinoms eventuell noch keine prognostische Relevanz besitzt.

### CYFRA 21-1

Eine Arbeitsgruppe, die ausschließlich CYFRA 21-1 beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom untersucht hat, ist die von Niklinski et al. 1996 untersuchten sie CYFRA 21-1 an 91 Patienten mit operablem Plattenepithelkarzinom der Lunge. Dabei konnten sie einen negativen prognostischen Effekt prätherapeutisch erhöhter Werte von CYFRA 21-1

nachweisen. Dieses Ergebnis wurde an einem Kollektiv mit verschiedenen histologischer Typen 1998 bestätigt [Niklinski, 1996; Niklinski, 1998]. Niklinskis Ergebnisse für CYFRA 21-1 stimmen mit denen dieser Arbeit überein.

Ein weiterer Autor, der nur CYFRA 21-1 betrachtet ist Suzuki H. Er hat 2007 an 101 Patienten im klinischen Stadium I des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms gezeigt, dass für diese CYFRA 21-1 als unabhängiger Prognosefaktor dienen kann [Suzuki H, 2007]. Hierbei muss man allerdings konstatieren, dass es sich um die Betrachtung eines Mischkollektivs handelt, da das klinische Stadium I nicht dem UICC Stadium I entsprechen muss. Aber grundlegend stimmen seine Ergebnisse mit den Ergebnissen dieser Arbeit überein.

### CEA und CYFRA 21-1

Muley et al. untersuchten die prognostische Aussagekraft von CEA und CYFRA 21-1 bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Dabei konnten sie für Patienten im UICC Stadium I den prognostischen Wert beider onkologischer Biomarker nachweisen. Muley et al. haben aus der Kombination von CEA und CYFRA 21-1 einen Score zur Ermittlung der Prognose im frühen Stadium des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms entwickelt [Muley, 2003; Muley, 2004; Muley, 2008]. Das Ergebnis von Muley et al. konnte in den Ergebnissen dieser Arbeit bestätigt werden.

Matsuoka et al. evaluierten in ihrer Studie aus dem Jahre 2007 ebenfalls CEA und CYFRA 21-1, wobei eine Gruppe von 275 Patienten im UICC Stadium I untersucht wurde. Dabei konnte eine negative prognostische Relevanz für CYFRA 21-1, nicht jedoch für CEA, gezeigt werden [Matsuoka, 2007].

### CEA, CYFRA 21-1 und weitere Marker

In ihrer Arbeit aus 1997 haben Bréchet et al. die onkologischen Biomarker CYFRA 21-1, CEA, CA125, CA 19-9, SCC und NSE bei 88 Patienten mit nicht-resektablem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom betrachtet. Dabei waren sowohl CYFRA 21-1 als auch CA125 von prognostischer Bedeutung, die anderen untersuchten onkologischen Biomarker jedoch nicht [Bréchet, 1997]. Obwohl in der vorliegenden Arbeit die operablen Stadien des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms betrachtet wurden, deckt sich die Aussage für CYFRA 21-1. Für CEA ist dies nicht der Fall, was an der sehr begrenzten Fallzahl in Bréchots Studie liegen könnten.

Buccheri et al. haben 1993 an einem Kollektiv von Patienten mit Plattenepithelkarzinom herausgefunden, dass CEA als Rezidivmarker, nicht jedoch als Prognosemarker eingesetzt werden kann [Buccheri, 1993]. 2003 untersuchte dieselbe Arbeitsgruppe TPA und CYFRA 21-1 an einem Kollektiv von 180 Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom aller Stadien und Histologien. CYFRA 21-1 und TPA waren von prognostischer Bedeutung, wobei sie - in einem multivariaten Modell angewandt - als Einzelfaktoren besser waren als in Kombination [Buccheri, 2003]. Die Ergebnisse von Buccheri et al. konnten in dieser Arbeit zum Teil bestätigt werden. Die prognostische Aussagekraft von CYFRA 21-1 konnte ebenfalls gezeigt werden. Dass Buccheri in seiner Betrachtung von 1993 keine prognostische Aussagekraft für CEA finden konnte, könnte an der Wahl des Kollektivs liegen, denn in der Auswertung dieser Arbeit fiel auf, dass Patienten mit Adenokarzinom eher höhere CEA-Werte entwickeln als Patienten mit Plattenepithelkarzinom.

In ihrer Arbeit aus 1995 haben Moro et al. CEA, CYFRA 21-1 und SCC bei 105 Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom aller UICC Stadien evaluiert. Dabei konnten sie eine unabhängige prognostische Relevanz für CEA und CYFRA 21-1 zeigen [Moro, 1995]. Auch Moro et al. werden durch das Ergebnis der vorliegenden Arbeit bestätigt, obwohl in deren Studie Patienten aller Stadien betrachtet wurden. Des Weiteren ist erwähnenswert, dass auch Moro et al. eine Kombination von CEA und CYFRA 21-1 zur Prognoseabschätzung vorgeschlagen haben.

In ihrer Arbeit aus dem Jahre 1996 betrachteten Díez et al. CEA, CA125 und SCC im operablen Stadium des Lungenkarzinoms. Dabei zeigten sie, dass CEA und CA125 von prognostischer Bedeutung sind, was für CEA im Besonderen bei Patienten mit Adenokarzinom gilt [Díez, 1996]. Für CEA konnte das gleiche in dieser Arbeit gezeigt werden.

Hirashima et al. haben 1998 CYFRA 21-1, CEA und SCC bei 149 Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in allen UICC Stadien untersucht. Dabei stellten sie fest, dass nur CYFRA 21-1 sowohl uni- als auch multivariat prognostisch relevant war. Daneben konnte diese Arbeitsgruppe keine histologieabhängige prognostische Relevanz für CYFRA 21-1 zeigen. CEA und SCC waren auch in dieser Studie nicht mit der Prognose verknüpft [Hirashima, 1998]. Auch für die Arbeit von Hirashima et al. muss man konstatieren, dass mehr als die Hälfte der Patienten inoperable Stadien des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms aufwies. Möglicherweise ist hier der Grund zu suchen, dass CEA keine prognostische Relevanz besaß.

Foa et al. untersuchten 1999 in zwei Arbeiten CEA, NSE, SCC, TPA und CYFRA 21-1 beim operablen Lungenkarzinom. Dabei stellten sie in beiden Arbeiten fest, dass lediglich TPA und CYFRA 21-1 von prognostischer Bedeutung waren, nicht jedoch die anderen Marker, insbesondere nicht CEA [Foa, 1999]. Dabei muss man allerdings konstatieren, dass in beiden Fällen die Fallzahl nur bei circa 60 Patienten lag und damit durchaus Zweifel an der Validität der Ergebnisse gehegt werden darf.

Suzuki K et al haben Patienten im klinischen Stadium I betrachtet. Diese evaluierten im Jahre 1999 CEA und SCC bei 265 Patienten. Dabei konnte nur CEA als unabhängiger Prognosefaktor dienen [Suzuki K, 1999]. In der Arbeit wurden überwiegend Patienten mit Adenokarzinom untersucht. Die Aussage der Arbeit von Suzuki K et al konnte in dieser Arbeit bestätigt werden. Man kann jedoch die Frage stellen, ob die Ergebnisse von Suzuki K et al die gleichen gewesen wären in einem Kollektiv aus Patienten mit Plattenepithelkarzinom.

Nisman et al. haben in ihren Arbeiten TPS, CYFRA 21-1 und CEA bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom untersucht. Sie zeigten 1998 die negative prognostische Aussagekraft von CYFRA 21-1 und TPS an einem Mischkollektiv von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. CEA war in dieser Arbeit nicht von prognostischer Bedeutung. 1999 untersuchte dieselbe Arbeitsgruppe an einem ähnlichen Kollektiv die prognostische Aussagekraft der onkologischen Biomarker abhängig von der Histologie. Dabei konnten sie zeigen, dass bei Patienten mit Adenokarzinom CYFRA 21-1, CEA und TPS prognostisch relevant waren und bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom nur TPS [Nisman, 1998; Nisman, 1999]. Zum Teil werden die Ergebnisse von Nisman et al in der Auswertung dieser Arbeit bestätigt. So lässt sich der Score aus dem Prognosemodell, welches CEA und CYFRA 21-1 enthält, sowohl erfolgreich auf Patienten mit Adeno- als auch auf Patienten mit Plattenepithelkarzinom anwenden.

Einen weiteren Ansatz zu Untersuchung des prognostischen Werts von onkologischen Biomarkern liefern Hatzakis et al. In deren Arbeit wurden CYFRA 21-1, CEA, TPA, CA125, NSE und SCC bei 102 Patienten mit allen Stadien und Formen des Lungenkarzinoms betrachtet. Dabei konnten sie zeigen, dass univariat betrachtet CYFRA 21-1, NSE, TPA und CA125 prognostisch relevante Faktoren bei den Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom waren. Des Weiteren war CYFRA 21-1 mit der Prognose bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom verbunden. CEA und SCC waren nicht mit der Prognose dieser Patientengruppe assoziiert. [Hatzakis, 2002]. Wie bei Hatzakis et al konnte in der vorliegenden Arbeit die negative prognostische Aussagekraft von CYFRA 21-1 gezeigt



werden. In der Arbeit von Hatzakis wurden die Parameter allerdings lediglich univariat an einer sehr kleinen Patientengruppe betrachtet. Weiterhin wurden bei den Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mehr als doppelt so viele Patienten mit inoperablen als mit operablen Tumoren betrachtet. Dies könnte erklären, dass diese Arbeitsgruppe keine prognostische Relevanz für CEA zeigen konnte.

Kulpa et al. haben 2002 die prognostische Relevanz von CEA, SCC, CYFRA 21-1 und NSE bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Lunge untersucht. Dabei zeigten sie, dass univariat alle untersuchten Biomarker mit der Prognose assoziiert waren. In der multivariaten Analyse dieser Arbeit behielten jedoch nur CYFRA 21-1 für das operable Stadium und NSE für das fortgeschrittene Stadium prognostische Relevanz [Kulpa, 2002]. Kulpa et al. konnten eine gewisse Histologieabhängigkeit der untersuchten onkologischen Biomarker zeigen. Dies ist wahrscheinlich auch der Grund dafür, dass CEA in der multivariaten Analyse nicht mehr von Bedeutung war.

Reinmuth et al. haben 2002 in ihrer Studie die prognostische Aussagekraft von CYFRA 21-1, CEA, NSE, SCC und TPA im operablen Stadium des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms evaluiert. Dabei zeigten sie bei 67 Patienten der UICC Stadien I-IIIa in der univariaten Betrachtung eine prognostische Aussagekraft für CYFRA 21-1, nicht jedoch für die anderen evaluierten Marker [Reinmuth, 2002]. Die Aussagekraft der Arbeit von Reinmuth et al. wird durch mehrere Faktoren geschmälert, auch wenn die Aussage dieser Arbeit bezüglich CYFRA 21-1 die gleiche ist. Reinmuth et al. betrachteten nur insgesamt 67 Patienten, die Überlebensanalyse erfolgte nur univariat und es wurde nach einem Cut-off für CYFRA 21-1 gesucht, um statistisch signifikante prognostische Relevanz zu erreichen. Zudem muss man konstatieren, dass für die anderen evaluierten Marker nicht nach einem passenden Cut-off Wert gesucht wurde.

Trapé et al. evaluierten im Jahre 2003 CEA, CYFRA 21-1 und CA125 bei 48 Patienten mit inoperablem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Dabei zeigten sie nur für CA125 eine unabhängige prognostische Relevanz. CEA besaß nicht einmal in der univariaten Analyse prognostische Aussagekraft [Trapé, 2003]. Dass in der Arbeit von Trapé et al. im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit weder CEA noch CYFRA 21-1 prognostisch relevant waren, lässt sich am ehesten auf die sehr kleine Fallzahl zurückführen.

Ando et al. haben 2003 in ihrer Arbeit festgestellt, dass CYFRA 21-1 und CA125 sowohl univariat als auch multivariat prognostische Bedeutung für Patienten in allen Stadien des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms besitzen. In ihrer Arbeit konnten sie keinen prognostischen Wert für CEA oder SCC zeigen. Zusätzlich zur Betrachtung eines gemischten Kollektivs

wurde eine histologieabhängige Betrachtung durchgeführt. Dabei konnten bei Patienten mit Adenokarzinom univariat wie multivariat ebenfalls nur CYFRA 21-1 und CA125 das Signifikanzniveau erreichen. Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom zeigte keiner der betrachteten Marker prognostische Relevanz [Ando, 2003]. In der Auswertung der vorliegenden Arbeit fiel ebenfalls die Histologieabhängigkeit der onkologischen Biomarker auf. Dabei konnte festgestellt werden, dass Patienten mit Adenokarzinom eher höhere CEA-Werte und Patienten mit Plattenepithelkarzinom eher höhere CYFRA 21-1 Werte aufwiesen. Daneben konnten sowohl CYFRA 21-1 als auch CEA als prognostisch relevante Faktoren ausgemacht werden.

Eine weitere Arbeitsgruppe, die schon seit langem die prognostische Aussagekraft onkologischer Biomarker beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom untersucht, ist die von Pujol et al. Bereits 1993 untersuchten sie CYFRA 21-1 bei Patienten mit Lungenkarzinom. Damals wurde ein Kollektiv aus allen UICC Stadien und sowohl Patienten mit kleinzelligem als auch solche mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Dabei zeigten sie einen negativen prognostischen Effekt von hohen CYFRA 21-1 Werten, sowohl für alle Patienten als auch beschränkt auf die Patienten mit Plattenepithelkarzinom. 1996 untersuchten sie an einem ähnlich zusammengesetzten Kollektiv die onkologischen Biomarker CYFRA 21-1 und TPA. Hierbei war CYFRA 21-1 bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ein unabhängiger Prognosefaktor. 2001 hat die Arbeitsgruppe an 621 Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom aller UICC Stadien CYFRA 21-1 und NSE untersucht. Es konnte eine prognostische Relevanz für NSE und CYFRA 21-1 in der multivariaten Analyse gefunden werden. 2004 bestätigte diese Arbeitsgruppe in einer Metaanalyse, welche die Daten von mehr als 2000 Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom aller Stadien einschloss, die negative prognostische Relevanz prätherapeutisch erhöhter CYFRA 21-1 Werte [Pujol, 1993; Pujol, 1996; Pujol, 2001; Pujol, 2004]. Die sehr gründlich untersuchten Ergebnisse von Pujol et al. für CYFRA 21-1 bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden durch die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass beide onkologischen Biomarker, CEA und CYFRA 21-1, bezüglich ihrer prognostischen Aussagekraft sehr häufig untersucht wurden. Dies geschah entweder allein, in direkter Kombination oder in Kombination mit anderen onkologischen Biomarkern. Die Ergebnisse sind jedoch sehr kontrovers, da einige Autoren prognostische Aussagekraft finden, während andere dies nicht tun. Dies könnte an unterschiedlichen Zusammensetzungen der Patientenkollektive liegen, da eventuell die

prognostische Aussagekraft mit zunehmendem Stadium geringer wird, wie es bereits 1978 Concannon et al. für CEA festgestellt haben. Oder aber es liegt an der unterschiedlichen Verteilung der histologischen Subgruppen, da man eine histologieabhängige Freisetzung der Marker nicht leugnen kann. In dieser Arbeit konnte die prognostische Aussagekraft präoperativer Werte von CEA und CYFRA 21-1 bestätigt werden. Es zeigte sich, dass beide Biomarker sowohl univariat als auch in der multivariaten Betrachtung relevant waren. Des Weiteren stellte sich heraus, dass bei der Anfertigung der multivariaten Modelle dieser Arbeit CYFRA 21-1 ersetzt werden konnte, während dies für CEA nicht der Fall war. Dies legt den Schluss nahe, dass CEA in der Beurteilung der Prognose beim nicht-kleinzelligen eine wesentlichere Rolle als CYFRA 21-1 spielen könnte.

***Lässt sich mit Hilfe präoperativer Werte weiterer laborchemischer Variablen eine prognostische Aussage für das Gesamtüberleben bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom treffen?***

Die Anzahl der Arbeiten in der Literatur, die neben neuen Prognosefaktoren auch laborchemische Parameter betrachtet, ist gering. Zumeist werden neue Parameter oder schon bekannte Biomarker evaluiert. Vor diesem Hintergrund hat vor allem Watine immer wieder gefordert, neben immer neuen Markern die klassischen Laborparameter, wie LDH, aP, Hämoglobin und andere, nicht außer Acht zu lassen [Watine, 2000].

Muley et al. haben in einer Studie aus 2003 einen Versuch unternommen, einen anderen Laborparameter neben CEA und CYFRA 21-1 zu evaluieren. Dabei zeigten sie univariat einen prognostisch ungünstigen Effekt erhöhter LDH Werte über 240 U/l in einem Kollektiv von Patienten mit Lungenkarzinom in den UICC Stadien I bis IV. Allerdings wurde die LDH nicht in Kombination mit CEA oder CYFRA 21-1 betrachtet [Muley, 2003]. In einer weiteren Arbeit aus 2004 konnte dieser prognostisch ungünstige Effekt von LDH in einem begrenzten Kollektiv von Stadium I Patienten jedoch nicht bestätigt werden [Muley, 2004]. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten wie die von Muley et al. einen prognostisch ungünstigen Effekt erhöhter LDH Werte. Dieser war sogar so stark, dass die LDH in das multivariate Überlebensmodell eingeschlossen werden konnte.

In einer älteren Arbeit von Muller et al. wurde neben Komplement C3 und CEA die Rolle des C-reaktiven Proteins (CRP) betrachtet. [Muller, 1985]. Allerdings konnte kein Einfluss von CRP auf die Prognose gefunden werden.

Ein weiterer Autor, der neben onkologischen Biomarkern auch andere Laborparameter in seine Betrachtungen mit einbezieht, ist Pujol. Dieser hat im Jahre 1993 in einer Studie LDH,

alkalische Phosphatase, Leukozytenzahl, Albumin und Serumnatrium betrachtet. Dabei konnte er in der univariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss von Albumin (>32 g/l) und LDH (>330U/l) nachweisen, der sich jedoch in der multivariaten Betrachtung nicht bestätigen ließ [Pujol, 1993]. In einer weiteren Arbeit aus 1996 haben Pujol et al. erneut oben genannte Laborparameter untersucht. Im Vergleich zu der Arbeit aus 1993, in welcher 165 Patienten aller UICC Stadien untersucht worden waren, wurden 1996 405 Patienten aller Stadien betrachtet. Möglicherweise durch die vergrößerte Patientenzahl bedingt, konnte in der univariaten Betrachtung neben Albumin und LDH ein prognostischer Einfluss von Natrium und der alkalischen Phosphatase gezeigt werden. In der multivariaten Analyse blieb die LDH als statistisch signifikant erhalten, während die anderen Parameter wiederum das Signifikanzniveau nicht erreichten [Pujol, 1996]. In einer weiteren Arbeit, die Pujol et al. 2001 veröffentlichten, werden an Hand von 621 Patienten aller Stadien wiederum die gleichen Laborparameter betrachtet. In dieser Arbeit zeigten alle betrachteten Parameter univariat prognostischen Einfluss, der jedoch in der multivariaten Betrachtung nicht bestätigt werden konnte [Pujol, 2001]. In der Auswertung dieser Arbeit wurden bis auf Albumin die gleichen Parameter wie bei Pujol betrachtet. Dabei muss gesagt werden, dass sich in der univariaten Betrachtung für fast jeden Parameter ein Trennwert finden lässt, bei dem ein prognostischer Einfluss erreicht wird. Dies lässt sich auch in den Arbeiten von Pujol beobachten. Beispielsweise benutzte er 1993 für die LDH 240 U/l, 1996 330 U/l und 2001 600 U/l als Trennwert. Ähnlich verhält es sich für die Leukozytenzahl und den Serumnatriumspiegel. In der multivariaten Betrachtung blieb in dieser Arbeit die LDH als prognostisch relevanter Parameter zurück.

Ando et al. untersuchten 2004 neben onkologischen Biomarkern die LDH bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom. Dabei besaß die LDH in der univariaten Analyse, neben NSE und CYFRA 21-1, prognostische Relevanz, die sie jedoch in der multivariaten Analyse verlor [Ando, 2004]. Wie bereits beschrieben, wurde in der vorliegenden Arbeit der prognostische Einfluss der LDH bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom bestätigt.

Die Arbeitsgruppe um Betticher et al. untersuchte bei Patienten im Stadium IIIA Laborparameter als mögliche Prognosefaktoren. In einer univariaten Analyse aus dem Jahre 2006 hatte weder die LDH noch der Hämoglobinwert Einfluss auf die Prognose dieser Patientengruppe [Betticher, 2006]. Im Gegensatz dazu konnte für beide Parameter in der univariaten Betrachtung dieser Arbeit eine prognostische Relevanz gezeigt werden. Allerdings wurde diese im Gesamtkollektiv (UICC Stadien I bis IIIA) durchgeführt. Dennoch konnten beide Parameter in das zweite multivariate Modell integriert werden, welches es

erlaubte, auch im UICC Stadium IIIA zwischen besseren und schlechteren Prognosegruppen zu trennen.

Buccheri et al. beschäftigten sich 2003 mit zahlreichen Laborparametern. Neben onkologischen Biomarkern wurden Hämoglobinwert, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, GOT, GPT, GGT; alkalische Phosphatase, LDH, Bilirubin, Kreatinin, Glukose und Serumnatrium als mögliche Prognosefaktoren evaluiert. In der univariaten Analyse konnten Serumnatrium, LDH, alkalische Phosphatase und die Lymphozytenzahl als Prognosefaktoren identifiziert werden. In der multivariaten Betrachtung blieb von den Laborparametern neben den Biomarkern CYFRA 21-1 und TPA nur der Serumnatriumspiegel erhalten [Buccheri, 2003]. Bis auf die GPT wurden die genannten Laborwerte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls evaluiert. In der multivariaten Betrachtung spielte der Serumnatriumspiegel allerdings keine Rolle, dafür aber im Gegensatz zu den Ergebnissen von Buccheri der Hämoglobinwert und die LDH.

Hara et al. untersuchten die prognostische Bedeutung von CRP, LDH und Leukozytenzahl. Dabei zeigte sich in der univariaten Analyse prognostische Relevanz für die Leukozytenzahl und CRP. In der multivariaten Betrachtung erreichte von den Laborparametern nur mehr CRP das Signifikanzniveau [Hara, 2007]. Im Gegensatz dazu zeigte CRP in der multivariaten Betrachtung der vorliegenden Arbeit keine prognostische Relevanz. Es konnte jedoch sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse prognostische Bedeutung für die LDH gezeigt werden.

Hirashima et al. untersuchten 1998 neben CEA, CYFRA 21-1 und SCC die LDH. Dabei konnte diese Arbeitsgruppe sowohl uni- als auch multivariat eine prognostische Bedeutung der LDH, neben CYFRA 21-1, Performance Score und Stadium, zeigen [Hirashima, 1998]. Bezogen auf die LDH stimmen die Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe mit denen dieser Arbeit überein.

Jazieh et al. identifizierten bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in den UICC Stadien I und II den Hämoglobinwert als prognostischen Faktor. Dabei wurde als Trennwert 10 g/dl angelegt. Die prognostische Relevanz lag sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse vor [Jazieh, 2000]. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte die prognostische Relevanz des Hämoglobinwertes gezeigt werden. In der Arbeit von Jazieh et al. fiel auf, dass die Geschlechtsabhängigkeit des Hämoglobinwerts nicht berücksichtigt wurde. In wie weit dies das Ergebnis möglicherweise verfälscht haben könnte lässt sich nur schwer beurteilen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die klassischen Laborparameter neben den onkologischen Biomarkern nur wenig Aufmerksamkeit finden. Vor diesem Hintergrund ist einer der am besten untersuchten Parameter die LDH. Allerdings sind die Ergebnisse zu deren prognostischer Relevanz eher kontrovers. Dies gilt auch für die anderen Parameter, was seinen Ursprung darin haben könnte, dass alle Parameter cut-off abhängig betrachtet werden. Somit lässt sich durch die „richtige“ Wahl des Cut-offs das Ergebnis für den jeweiligen Parameter beeinflussen. Des Weiteren wurden die Parameter an sehr heterogenen Kollektiven betrachtet, was einen Vergleich der verschiedenen Studien zusätzlich erschwert. Dennoch legen die Ergebnisse dieser Arbeit durchaus nahe, dass „klassische“ Laborparameter für eine Prognosebeurteilung additiv gut zu gebrauchen sind.

***Gibt es klinische Faktoren, wie Staging, Alter, Geschlecht und histologischer Subtyp, die bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom von prognostischer Relevanz sind?***

#### *Einfluss TNM*

Der wohl bedeutendste Prognosefaktor beim Lungenkarzinom ist das Staging nach TNM. So konnten mehrere Autoren einen Unterschied in der Prognose von Patienten im UICC Stadium I anhand der Tumorgröße festmachen [Harpole, 1995, Sawabata, 2002, Port, 2003, Birim, 2005, Koike, 2007, Hsu, 2007, Sawabata, 2007]. Weitergehend haben beispielsweise Tsuchiya et al und Kobayashi et al einen Einfluss der Tumorgröße auf das Überleben innerhalb der Patientengruppe mit T1-Tumoren gezeigt. So haben Tsuchiya et al eine Tumorgröße von mehr als 15mm als ungünstigen prognostischen Faktor identifiziert, während Kobayashi et al 20mm als ungünstige Grenze gezeigt haben [Tsuchiya, 2007, Kobayashi, 2007]. Auch in Arbeiten, die Patienten mit fortgeschritteneren Tumoren betrachten, konnte ein Einfluss des Stagings auf das Überleben dargestellt werden.

Andere Autoren konnten diesen prognostischen Einfluss der Tumorgröße auf das Gesamtüberleben jedoch nicht zeigen [Battafarano, 2002, Muley, 2004, Sawabata, 2004]. Bei der Auswertung der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass der pT-Status ein unabhängiger Prognosefaktor ist.

In Arbeiten, die nicht nur ein Stadium betrachten, konnte der Einfluss des Stagings ebenfalls dargestellt werden. Muller et al. fanden einen Einfluss des Stagings bei Patienten mit operablen Tumoren [Muller, 1985]. Auch andere Autoren konnten diesen Einfluss des TNM- Stagings auf das Überleben in Mischkollektiven darstellen [Buccheri, 1993, Moro, 1995, Niklinski, 1996, Niklinski, 1998].

Andererseits haben beispielsweise Matsuoka et al. [Matsuoka, 2007] in ihrer Arbeit zu Prognosefaktoren bei Tumoren im Stadium II gezeigt, dass es keinen Unterschied zwischen T1N1 und T2N1 Patienten hinsichtlich des Überlebens gab.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Staging nach TNM ein unabhängiger Prognosefaktor ist. In beide Überlebensmodelle konnten die Tumorgöße und der Lymphknotenstatus eingeschlossen werden. Damit konnte sowohl der prognostische Einfluss auf das Gesamtkollektiv als auch auf einzelne klinische Subgruppen gezeigt werden. Man kann guten Gewissens bestätigen, dass trotz aller Bemühungen, neue vielversprechende Prognosefaktoren zu finden, das Tumorstadium wohl weiterhin den größten Einfluss auf die Prognose haben dürfte.

### *Alter*

Ein weiterer gut untersuchter Prognosefaktor ist das Patientenalter. Dabei wurde meist ein Patientenalter zwischen 65 und 70 als Cut-off Punkt für eine Unterscheidung zwischen günstiger und ungünstiger Prognosegruppe gewählt. So wurde von einigen Autoren beschrieben, dass ein fortgeschrittenes Patientenalter als ungünstiger Prognosefaktor im frühen Stadium des Lungenkarzinoms angesehen werden kann [Igantius Ou, 2007, Kobayashi, 2007, Hung, 2007, Hsu, 2007, Tsuchiya, 2007, Suzuki K, 1999, Muley, 2004, Koike, 2007]. Des Weiteren konnten Sawabata et al. zwar einen Zusammenhang zwischen Patientenalter und Prognose darstellen, der jedoch nicht bei Patienten mit Adenokarzinom vorlag [Sawabata, 2004]. Neben diesen Studien, die einen Zusammenhang zwischen Outcome und Patientenalter zeigten, gibt es auch mehrere Autoren, die diesen Zusammenhang nicht feststellen konnten [Sawabata, 2007, Suzuki H, 2007, Harpole, 1995, Battafarano, 2002].

In der Untersuchung dieser Arbeit konnte ein prognostischer Einfluss des Patientenalters (65 Jahre) nachgewiesen werden, weswegen es auch in beide multivariaten Überlebensmodelle eingeschlossen wurde. Für die Tatsache, dass das Alter oftmals als negativer prognostischer Faktor auftritt, gibt es mehrere Gründe. Zum Einen ist die weitere Lebenserwartung älterer Patienten per se geringer als die jüngerer Patienten. Zum Anderen nehmen mit zunehmendem Alter die potentiellen Begleiterkrankungen zu, wodurch die Lebenserwartung ebenfalls eingeschränkt sein kann.

### *Geschlecht*

Ein anderer oft betrachteter Prognosefaktor ist das Geschlecht. So haben eine Vielzahl von Autoren das weibliche Geschlecht als unabhängigen, prognostisch relevanten Faktor für das

Lungenkarzinom gefunden [Harpole, 1995, Suzuki K, 1999, Muley, 2004, Sawabata, 2004, Koike, 2007, Matsuoka, 2007, Tsuchiya, 2007, Hung, 2007, Kobayashi, 2007, Sawabata, 2007]. Im Gegensatz dazu gibt es ebenso einige Autoren, die diesen Zusammenhang in ihren Arbeiten nicht zeigen konnten [Battafarano, 2002, Suzuki H, 2007, Walop, 1990, Buccheri, 1993, Graziano, 1994, Moro, 1995, Díez, 1996, Bréchet, 1997].

Auch in dieser Arbeit ist der prognostische Vorteil des weiblichen Geschlechts aufgefallen. So konnte in allen UICC Stadien und klinischen Gruppen gezeigt werden, dass Frauen ein deutlich besseres Outcome haben als Männer, wobei die Rationale dahinter allerdings nicht geklärt werden konnte. Somit konnte auch in dieser Arbeit nur konstatiert werden, dass das Geschlecht ein wesentlicher Prognosefaktor ist.

### *Histologischer Subtyp*

Die Zahl der Arbeiten in der Literatur, welche sich neben anderen klinischen oder laborchemischen Faktoren mit der prognostischen Aussagekraft des histologischen Subtyps beschäftigen, ist recht umfangreich. Allerdings kann man sagen, dass die Zahl der Arbeiten, die keinen prognostischen Effekt des histologischen Typs auf Patienten mit Lungenkarzinom finden können bei Weitem größer ist als die Zahl derer, die diesen Zusammenhang nachweisen können [Ando, 2003; Ando, 2004; Battafarano, 2002, Betticher, 2006; Bréchet, 1997; Cagini, 2000; Fukai, 2007 ;Harpole, 1995, Muley, 2003;Muley, 2004, Sawabata, 2002; Sawabata, 2004;Sawabata, 2007; Suzuki H, 2007, Hsu, 2007; Goya, 2005; Graziano, 1994; Hara, 2007; Hirashima, 1998; Ichinose, 2001; Igantius Ou, 2007; Kobayashi, 2007; Kim, 2007; Matsuoka, 2007; Moro, 1995; Niklinski, 1998; Port, 2003; Pujol, 2001; Tanaka, 2004; Tomita, 2005; Tomita, 2006; Trapé, 2003; Vansteenkiste, 1997; Wang, 2007; Yoshino, 1999] [Tsuchiya, 2007, Hung, 2007, Sawabata, 2007; Díez, 1996; Firat, 2002; Khan, 2004; Pfannschmidt, 2007; Van Velzen, 1997; Walop, 1990; Wisnivesky, 2005]. Beide Fraktionen enthalten sowohl Arbeiten, die sich nur mit frühen Stadien beschäftigen, als auch solche, die sich mit allen Stadien des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms beschäftigen, und solche, die nur späte Stadien betrachten.

In der Untersuchung der vorliegenden Arbeit ist früh aufgefallen, dass sich die onkologischen Biomarker und einige Laborparameter mit dem histologischen Typ des Lungenkarzinoms ändern. Des Weiteren konnte gesehen werden, dass bei Frauen der führende histologische Typ das Adenokarzinom war und bei Männern das Plattenepithelkarzinom. Für die Prognose allerdings war der histologische Typ nicht von Bedeutung. Es konnte weder bei der stadienabhängigen Betrachtung noch in einer klinischen Subgruppe ein prognostischer



Einfluss des histologischen Typs gefunden werden. Damit kann man sagen, dass die Ergebnisse der Großzahl der in Literatur zu findenden Studien bestätigt wurden und dass somit der histologische Typ wohl nicht von großer prognostischer Relevanz ist.

***Kann man aus einzelnen relevanten Faktoren Kombinationen bilden, um damit Prognosegruppen abschätzen zu können?***

Da die Überlebensraten von Patienten mit Lungenkarzinom auch in frühen Stadien schlecht sind, wäre ein Prognosescore wünschenswert, der dem behandelnden Arzt anzeigt, ob ein Patient eventuell von einer aggressiveren Therapie als der im jeweiligen Stadium derzeit empfohlenen profitieren würde. Bisher ist die Zahl an Arbeiten in der Literatur, die versuchen, die Vielzahl an gefundenen Prognosefaktoren in einem Modell zu vereinen, sehr begrenzt. Muley et al. unternahm 2004 den Versuch, einen Prognosescore für das frühe Stadium des Lungenkarzinoms zu entwickeln [Muley, 2004]. In dieser Arbeit wurde ein Prognosescore, der sogenannte Tumormarker Index (TMI), aus dem geometrischen Mittel normalisierter CYFRA 21-1 - und CEA-Werte eingeführt. Die Normalisierung erreichte Muley durch Division von CYFRA 21-1 und CEA durch den jeweiligen diagnostischen Cut-off Punkt. Durch Anwendung des TMI auf sein Kollektiv von 153 Patienten im UICC Stadium I konnte er 3 Risikogruppen definieren. So wurden Patienten mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko, frühzeitig zu versterben, unterschieden. Bei dieser Art von Prognosescore gibt es mehrere Probleme. Einerseits sind die Messmethoden zwischen verschiedenen Zentren unterschiedlich und andererseits ist es mitunter schwierig, vergleichbare Cut-off Punkte für die Normalisierung zu finden. Im Jahre 2008 haben Muley et al. ihren TMI durch die Messung des Tumolvolumens noch erweitert. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus TMI und CT-gestützter Messung des Tumolvolumens bei Patienten in den Stadien I und II gut zwischen einer günstigen und einer ungünstigen Prognosegruppe trennen konnte [Muley, 2008]. In einer Teilauswertung dieser Arbeit wurde versucht, das Prognosemodell von Muley et al (TMI) zu evaluieren. Aber trotz aller Bemühungen, mögliche Unterschiede in Kollektivbildung, Präanalytik und Messmethodik zu minimieren, war es nicht möglich, die Ergebnisse von Muley et al zu reproduzieren [Blankenburg, 2008].

Einen weiteren Versuch zur Erstellung eines Prognosemodells haben Buccheri et al. im Jahre 2003 unternommen. Dabei wurden die Faktoren Performance Score, Behandlung (chirurgisch vs. nicht-chirurgisch), Gehirnmetastasen, Serumnatrium, CYFRA 21-1 und TPA kombiniert. Es wurden vier verschiedene Modelle erstellt, die alle die Parameter Performance Score, Behandlung, Gehirnmetastasen und Serumnatrium enthielten. Betrachtet wurden die Modelle

ohne onkologische Biomarker, mit einem und mit beiden Markern. Dabei zeigte sich, dass die prognostischen Modelle am besten waren, wenn nur jeweils einer der onkologischen Biomarker enthalten war [Buccheri, 2003].

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei unterschiedliche Ansätze entwickelt, um einzelne Prognosefaktoren zu einem Prognosemodell zusammenzufassen. In diese Modelle sollten leicht erhebbare Faktoren einfließen, um eine externe Validierung zu ermöglichen. So wurden in beide Modelle die klinischen Parameter Geschlecht, Alter, pT-Status und pN-Status eingeschlossen. In das eine Modell wurden die beiden onkologischen Biomarker CEA und CYFRA 21-1 jeweils in logarithmierter Form eingeschlossen. Dabei wurde bewusst auf eine Cut-off abhängige Betrachtung verzichtet, da dies die zwischenzentrische Vergleichbarkeit einschränken würde. Im zweiten Modell wurde CYFRA 21-1 durch den Hämoglobinwert ersetzt. Dieser ging wie CYFRA 21-1 in logarithmierter Form in das Modell ein. Zusätzlich wurde das zweite Modell um die Laktatdehydrogenase erweitert, das einmal Cut-off abhängig (210 U/l) und einmal zeitabhängig integriert wurde.

Wie in Muleys Studie war es auch in der vorliegenden Arbeit durch beide Modelle möglich, im UICC Stadium I zwischen günstigen und ungünstigen Prognosegruppen zu trennen. Zudem waren die Modelle aber auch auf die anderen untersuchten UICC Stadien und auf diverse klinische Subgruppen anwendbar. Hierbei dürfte die Anwendung auf die verschiedenen UICC Stadien am bedeutendsten sein, da in diesen die TNM-Klassifikation integriert ist, welche als der zuverlässigste und etablierteste Prognosefaktor anzusehen ist. Die Auswertung der vorliegenden Arbeit konnte zeigen, dass Kombinationen von Prognosefaktoren eine gute Möglichkeit darstellen, um Prognosegruppen zu identifizieren. Zudem konnte festgestellt werden, dass es nicht unbedingt nötig ist, nur die „neuen“ Prognosefaktoren zu fokussieren, da in dem zweiten beschriebenen Prognosemodell CYFRA 21-1 durch den Hämoglobinwert ersetzt werden konnte. Damit kann man Watine in der Ansicht unterstützen, dass bei all den beschriebenen „neuen“ Prognosefaktoren die „klassischen“ nicht außer Acht gelassen werden dürfen [Watine, 2000].

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Prognose beim Lungenkarzinom ist trotz großer Fortschritte in Diagnostik und Therapie weiterhin, auch in frühen, potentiell kurablen Stadien, sehr schlecht. Auf der Suche nach Variablen, die eine Abschätzung der Prognose erlauben, wurden viele Parameter untersucht, unter denen das UICC-Stadium auf Grund seiner großen Aussagekraft einen hohen Stellenwert besitzt. Neben den klinischen Faktoren, wie UICC-Stadium, Alter, Geschlecht, Histologie oder Grading, wurden in den letzten Jahren zunehmend auch onkologische Biomarker in Bezug auf ihre prognostische Aussagekraft untersucht. Die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse solcher Prognoseauswertungen sind für die einzelnen Parameter sehr heterogen. Die Zahl der Studien, insbesondere mit multivariater Analyse, die sich mit onkologischen Biomarkern im Vergleich zu etablierten Prognosefaktoren und anderen laborchemischen Routineparameter beschäftigt haben, ist sehr gering.

In der vorliegenden Arbeit wurden neben den etablierten klinischen Prognosefaktoren (Alter, Geschlecht, Histologie, pT-Status, pN-Status, UICC-Stadium) die onkologischen Biomarker CEA und CYFRA 21-1 bei Patienten mit operiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom analysiert. Diese beiden Parameter sind bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom sowohl für die Prognoseabschätzung als auch für das Therapieansprechen und im Rahmen der Nachsorge am Bedeutendsten. Darüber hinaus wurden gängige laborchemische Variablen in die Betrachtung mit einbezogen (Natrium, Kalium, Kalzium, Hämoglobin, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, GOT,  $\gamma$ -GT, LDH, aP, CHE, Kreatinin, CRP, Glukose), wobei schon früh versucht wurde, aus Veränderungen dieser laborchemischen Parameter prognostische Daten abzuleiten. Die Betrachtung der klassischen Variablen wurde allerdings mittlerweile durch immer „neue“ Biomarker nahezu vollständig verdrängt. Daher wurden in der vorliegenden Arbeit sowohl Parameter der klassischen Labordiagnostik als auch „neue“ onkologische Biomarker evaluiert.

Zunächst wurde eine Beeinflussung der Wertlagen der klinisch-chemischen Parameter durch die klinischen Faktoren und eine mögliche Korrelation der klinisch-chemischen Parameter untereinander analysiert. Hierbei zeigte sich ein sehr heterogenes Bild. Es fiel jedoch auf, dass die Mehrzahl der Parameter in ihrer Wertlage durch die Tumordinfiltrationstiefe oder das UICC-Stadium beeinflusst wurden. Parameter, die keine Beeinflussung durch eine dieser beiden Größen zeigten, waren LDH, Kalzium, Kreatinin, GOT und Glukose. Daneben waren zwei weitere Punkte sehr auffällig: Zum Einen wurde keiner der Laborparameter in seiner

Ausprägung signifikant durch den pN-Status beeinflusst. Zum Anderen zeigte Kalzium, als einziger Wert, keine Abhängigkeit seiner Wertlage von einer der klinischen Kenngrößen.

In der univariaten Analyse der klinischen Parameter zeigte sich eine negative prognostische Aussagekraft für männliches Geschlecht, Alter größer 65 Jahre sowie zunehmendes pT-, pN- und UICC-Stadium. Bei der univariaten Betrachtung der klinisch-chemischen Variablen lag eine negative prognostische Relevanz vor für CEA größer 8 ng/ml, CYFRA 21-1 größer 2 ng/ml, Natrium kleiner 135 mmol/l, Kalzium kleiner 2,25 mmol/l, CRP größer 0,5 mg/dl, Kreatinin bei Frauen größer 1,0 mg/dl, LDH größer 210 U/l, CHE kleiner 10500 U/l, Hämoglobin bei Männern kleiner 13 g/dl sowie Erythrozytenzahl bei Männern kleiner 4,5 T/l.

Für die multivariate Analyse dieser Arbeit wurde zunächst ein Modell, das ausschließlich aus klinischen Variablen bestand, erstellt. Dabei erwies es sich als optimal, Geschlecht, Alter mit einem Grenzwert von 65 Jahren, pT-Status und pN-Status getrennt zu berücksichtigen. Im Anschluss erfolgte eine Signifikanzprüfung für alle Laborparameter (stetig logarithmiert zur Basis 2). In dieser Prüfung zeigten sich CEA, CYFRA 21-1, Hämoglobin und Erythrozytenzahl als signifikante Parameter. Im nächsten Schritt erfolgte eine Prüfung derjenigen Parameter auf Signifikanz, für die in der univariaten Betrachtung ein möglicher Grenzwert ermittelt werden konnte. Hierbei verblieb als einziger signifikanter Parameter die Laktatdehydrogenase (LDH) mit einem Grenzwert von 210 U/l.

Abschließend wurden alle im Modell verbliebenen Variablen auf Wechselwirkungen sowie auf Zeitabhängigkeit getestet, wobei sich einzig für die LDH eine Zeitabhängigkeit zeigte.

Es wurden zwei mögliche Prognosemodelle aus den untersuchten klinischen und laborchemischen Parametern erstellt. Modell I umfasste Alter, Geschlecht, pT- und pN-Status sowie die onkologischen Biomarker CEA und CYFRA 21-1, wobei die beiden onkologischen Biomarker jeweils in logarithmierter Form zur Basis 2 integriert wurden. In Modell II gingen neben Alter, Geschlecht, pT- und pN-Status CEA, LDH und Hämoglobinwert ein. CEA und LDH wurden wiederum in logarithmierter Form zur Basis 2 eingeschlossen. LDH wurde einerseits Grenzwert bezogen (Cut-off 210 U/l) und andererseits zeitabhängig in das Modell eingeschlossen. Aus beiden Modellen wurden mit Hilfe der zugehörigen  $\beta$ -Koeffizienten Scores erstellt und die Patienten in Tertile gruppiert, wobei der Score aus Modell II auf Grund der größeren Zahl eingeschlossener Parameter in verschiedenen klinischen Subgruppen (Trennung nach Geschlecht, Alter, Histologie oder UICC-Stadium) getestet wurde.

Mit Hilfe des Scores war es möglich, sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den einzelnen Subgruppen signifikant zwischen günstigen und ungünstigen Prognosegruppen zu trennen.

Somit lässt sich, vor allem in Hinblick auf die Heterogenität der in der Literatur dargestellten Ergebnisse zu möglichen Prognosefaktoren, feststellen, dass eine Prognoseabschätzung eher durch multifaktorielle Modelle als durch die Betrachtung von Einzelfaktoren erfolgen sollte. Des Weiteren sollten in solchen Modellen neben neuen, vielversprechenden laborchemischen Parametern auch etablierte Laborvariablen sowie klinische Faktoren berücksichtigt werden.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

[Agudo, 2000]

Agudo A, Ahrens W, Benhamou E et al: Lung cancer and cigarette smoking in women: A multicentre case-control study in Europe. *Int J Cancer* (2000) 88: 820–827

[Altman, 1994]

Altman DG, Lausen B, Sauerbrei W, Schumacher M: Dangers of using "optimal" cutpoints in the evaluation of prognostic factors. *J Natl Cancer Inst* (1994) 86: 829-35

[Ando, 2003]

Ando S, Kimura H, Iwai N, Yamamoto N, Iida T: Positive reactions for both CYFRA 21-1 and CA125 indicate worst prognosis in Non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* (2003) 23:2869-2874

[Ando, 2004]

Ando S, Suzuki M, Yamamoto N, Iida T, Kimura H: The Prognostic value of both neuron-specific enolase (NSE) and CYFRA 21-1 in small cell lung cancer. *Anticancer Res* (2004) 24:1941-1946

[Arriagada, 2004]

Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J: The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* (2004) 350: 351–360

[Battafarano, 2002]

Battafarano RJ, Piccirillo JF, Meyers BF, Hsu H, Guthrie TJ, Cooper JD, Patterson GA: Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2002) 123:280-287

[Behr, 2009]

Behr J, Buck AK, Gallenberger S, Hauck RW, Häußinger K, Huber RM, Mueller-Lisse UG; Diagnostik des Lungenkarzinoms. In: Tumorzentrum München (Hrsg.) Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 11–40, Zuckerschwerdt Verlag München 2009

[Betticher, 2006]

Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Tötsch M, Hansen E, Joss C, von Briel C, Schmid RA, Pless M, Habicht J, Roth AD, Spiliopoulos A, Stahel R, Weder W, Stupp R, Egli F, Furrer M, Honegger H, Wernli M, Cerny T, Ris HB: Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study. *Br J Cancer* (2006) 94:1099-1106

[Birim, 2005]

Birim Ö, Kappetein AP, Takkenberg JJM, van Klaveren RJ, Bogers AJJ: Survival after pathological stage IA nonsmall cell lung cancer: tumor size matters. *Ann Thorac Surg* (2005) 79:1137-1141

[Blankenburg, 2008]

Blankenburg F, Hatz R, Nagel D, Ankerst D, Reinmiedl J, Gruber C, Seidel D, Stieber P: Preoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer – external validation of a prognostic score. *Tumor Biol* (2008) 29:272-277

[Böcker, 2004]

Böcker W, Denk H und Heitz PH-U (Hrsg.): *Pathologie*. Urban&Fischer München Jena, 3., völlig überarbeitete Auflage, 2004

[Boffetta, 2002]

Boffetta P: Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* (2002) 28 (suppl): 30-40

[Bréchet, 1997]

Bréchet JM, Chevret S, Nataf J, Le Gall C, Frétault J, Rochemaure J, Chastang Cl: Diagnostic and prognostic value of CYFRA21-1 compared with other tumour markers in patients with non-small cell lung cancer: a prospective study of 116 patients. *Eur J Cancer* (1997) 33:385-391

[Brundage, 2002]

Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ: Prognostic Factors in Non-small cell lung cancer: A decade of progress. *Chest* (2002) 122: 1037-1057

[Buccheri, 1993]

Buccheri G, Ferrigno D, Vola F: Carcinoembryonic Antigen (CEA), tissue polypeptide antigen (TPA) and other prognostic indicators in squamous cell lung cancer. *Lung Cancer* (1993) 10:21-33

[Buccheri, 2003]

Buccheri G, Torchio P, Ferrigno D: Clinical equivalence of two cytokeratin markers in non-small cell lung cancer – a study of tissue polypeptide antigen and cytokeratin 19 fragments. *Chest* (2003) 124:622-632

[Bülzebruck, 1998]

Bülzebruck H, Danzer B, Hilke G et al: Metastasierung und Prognose des kleinzelligen Bronchialkarzinom. *Onkologie* (1998) 4: 1039-1047

[Cagini, 2000]

Cagini L, Monacelli M, Giustozzi G, Moggi L, Bellezza G, Sidoni A, Bucciarelli E, Darwish S, Ludovini V, Pistola L, Gregorc V, Tonato M: Biological prognostic factors for early stage completely resected non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* (2000) 74:53-60

[Cox, 1972]

Cox D: Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society B* (1972) 34: 187 - 220

[Classen, 2004]

Classen, Diehl, Kochsiek: *Innere Medizin*; Urban und Fischer Verlag Jena, 5. völlig überarbeitete Auflage 2004

[Concannon, 1978]

Concannon JP, Dalbow MH, Hodgson SE, Headings JJ, Markopoulos E, Mitchell J, Cushing WJ, Liebler GA: Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) plasma levels in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* (1978) 42:1477-1483

[Díez, 1996]

Díez M, Torres A, Maestro ML, Ortega MD, Gómez A, Pollán M, Lopez JA, Picardo A, Hernando F, Balibrea JL: Prediction of survival and recurrence by serum and cytosolic levels of CEA, CA125 and SCC antigens in respectable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* (1996) 73:1248-1254

[Doll, 1981]

Doll R, Peto R: *The causes of cancer*. London: Oxford University Press 1981

[Fateh-Moghadam, 1993]

Fateh-Moghadam A, Stieber P: *Tumormarker und ihr sinnvoller Einsatz*; Jürgen-Hartmann-Verlag GmbH, Marolffstein-Rathsberg, 1993



[Firat, 2002]

Firat S, Byhardt RW, Gore E: Comorbidity and Karnofsky Performance Score are independent prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. *Int J Radiation Biol Phys* (2002) 54: 357-364

Firat S, Bousamara M, Gore E, Byhardt RW: Comorbidity and KPS are independent prognostic factors in stage I Non-small cell lung cancer. *Int J Radiation Biol Phys* (2002) 52: 1047-1057

[Foa, 1999]

Foa P, Fornier M, Micelli R, Seregni E, Sanatambrogio L, Nosotti M, Massaron S, Cataldo I, Oldani S, Iurlo A, Caldiera S, Bombardieri E: Preoperative CEA, NSE, SCC, TPA and CYFRA 21-1 serum levels as prognostic indicators in resected non-small cell lung cancer. *Int J Biol Markers* (1999) 14:92-98

Foa P, Fornier M, Micelli R, Seregni E, Santambrogio L, Nosotti M, Cataldo I, Sala, M, Caldiera S, Bombardieri E: Tumour Markers CEA, NSE, SCC, TPA and CYFRA 21-1 in respectable non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* (1999) 19-3613-3618

[Ford, 1981]

Ford CHJ, Stokes HJ, Newman CE: Carcinoembryonic antigen and prognosis after radical surgery of lung cancer: immunocytochemical localization and serum levels. *Br J Cancer* (1981) 44:145-153

[Fukai, 2007]

Fukai R, Sakao Y, Sakuraba M, Oh, S, Shiomi K, Sonobe S, Saitoh Y, Miyamoto H: The prognostic value of carcinoembryonic antigen in T1N0M0 and T2N0M0 non-small cell carcinoma of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* (2007) 32:440-444

[Gold, 1965]

Gold P and Freedman SO: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J.Exp.Med* (1965) 122: 467

[Goya, 2005]

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* (2005) 50:227-234

[Graziano, 1994]

Graziano SL, Tatum AH, Newman NB, Oler A, Kohman LJ, Veit LJ, Gamble GP, Coleman MJ, Barmada S, O'Leary S: The prognostic significance of neuroendocrine markers and carcinoembryonic antigen in patients with resected stage I and II non-small cell lung cancer. *Cancer Res* (1994) 54:2908-2913

[Groome, 2007]

Groome PA, Blejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P: The IASLC lung cancer staging project: Validation of the proposals for revision of the T, N, M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thoracic Oncology* (2007) 2(8): 694-705

[Hanley, 1982]

Hanley JA, Mc Neil BJ: The meaning and use of the area under an ROC curve. *Radiology* (1982) 143, 29-36

[Hara, 2007]

Hara M, Matsuzaki Y, Shimizu T, Tomita M, Ayaba T, Enomoto Y, Onitsuka T: Preoperative serum C-reactive protein level in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* (2007) 27:3001-3004

[Harpole, 1995]

Harpole DH, Herndon JE II., Young WG, Wolfe WG, Sabiston DC: Stage I Non-small cell lung cancer – A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer* (1995) 76:787-796

[Hatz, 2009]

Hatz R, Rüttinger D, Thetter O: Chirurgische Behandlung des Lungenkarzinoms. In: Tumor Zentrum München (Hrsg.) Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 86-92, Zuckerschwerdt Verlag München 2009

[Hatzakis, 2002]

Hatzakis KD, Froudarakis ME, Bouros D, Tzanakis N, Karkavitsas N, Siafakas NM: Prognostic Value of serum tumor markers in patients with lung cancer. *Respiration* (2002) 69:25-29

[Hautmann, 2009]

Hautmann H, Astner ST, Beinert T, Dudel C, Fischer R, Hauck R, Huber RM, Lindner M, Pöllinger B, Hetter O, Uhde C: Palliative Therapie. In: Tumor Zentrum München (Hrsg.) Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 214-234, Zuckerschwerdt Verlag München 2009

[Häußinger, 1998]

Häußinger K, Kohlhäufel M: Epidemiologie und Ätiologie des Bronchialkarzinoms. Der Bay. Int (1998) 18:152-157

[Häußinger, 2009]

Häußinger K, Gesierich W; Ätiologie des Lungenkarzinoms. In: Tumorzentrum München (Hrsg.) Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 1-4, Zuckerschwerdt Verlag München 2009

[Hecht, 1999]

Hecht S: Tobacco Smoke Carcinogens and Lung Cancer, J Natl Cancer Inst (1999) 91(14): 1194-1210

[Herth, 2005]

Herth FJF: Epidemiologie, Symptomatik und Diagnostik des Bronchialkarzinoms. Klinikarzt (2005) 34(7): 202–205

[Hiramaya, 1981]

Hiramaya T: Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer. A study from Japan. Br Med J (1981) 282: 183–185

[Hirashima, 1998]

Hirashima T, Takada M, Komiya T, Nitta T, Masashi K, Masuda N, Matui K, Kikui M, Yasumitsu T, Kawase I: Prognostic Significance of CYFRA 21-1 in non-small cell lung cancer. Anticancer Res (1998) 18: 4713-4716

[Huber, 2009]

Huber RM, Gallenberger S, Schalhorn A: Multimodale Therapie des Lungenkarzinoms. In: Tumor Zentrum München (Hrsg.) Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 152-159, Zuckerschwerdt Verlag München 2009

Huber RM, Schalhorn A: Therapieplan für das Lungenkarzinom. In: Tumor Zentrum München (Hrsg.) Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 82-85, Zuckerschwerdt Verlag München 2009

Huber RM, Schalhorn A, Beinert T, Lutz L, Pawel J, Schneller F: Systemische Therapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. In: Tumor Zentrum München (Hrsg.) Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 124-142, Zuckerschwerdt Verlag München 2009

[Hung, 2007]

Hung JJ, Wang CY, Huang MH, Huang BS, Hsu WH, Wu YC: Prognostic factors in resected stage I non-small cell lung cancer with a diameter of 3cm or less: visceral pleural invasion did not influence overall and disease free survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2007) 134: 638-643

[Hsu, 2007]

Hsu W, Huang C, Hsu H, Huang W, Lee H, Huang B, Huang M: Preoperative serum carcinoembryonic antigen level is a prognostic factor in women with early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* (2007) 83:419-424

[IARC, 2004]

IARC International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoking and involuntary smoking, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Humans (2004) Vol 83. Lyon

[Icard, 1994]

Icard P, Regnard JF, Essomba A, Panebianco V, Magdeleinat P, Levasseur P: Preoperative Carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in resected primary lung cancer. *Ann Thorac Surg* (1994) 58:811-814

[Ichinose, 2001]

Ichinose Y, Kato H, Koike T, Tsuchiya R, Fujisawa T, Shimizu N, Watanabe Y, Mitsudomi T, Yoshimura M: Overall survival and local recurrence of 406 completely resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer patients: questionnaire survey of the Japan Clinical Oncology Group to plan for clinical trials. *Lung Cancer* (2001) 34: 29-36

[Igantius Ou, 2007]

Igantius Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H: Prognostic Factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients – a population based analysis of 19,702 stage I patients in the California cancer registry from 1989 to 2003. *Cancer* (2007) 110: 1532-1541

[Inoue, 1998]

Inoue K, Sato M, Fujimura S et al: Prognostic assessment of 1310 patients with non-small cell lung cancer who underwent complete resection from 1980-1993. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1998) 116: 407-411

[Ishikawa, 2002]

Ishikawa H, Satoh H, Yamashita YT, Ohtsuka M, Sekizawa K: CEA and survival in patients with stage IA-B NSCLC. *Thorac Cardiovasc Surg* (2002) 50:253

[Jazieh, 2000]

Jazieh AR, Hussain M, Howington JA, Spencer HJ, Hussain M, Grismer JT, Read RC: Prognostic factors in patients with surgically resected stages I and II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* (2000) 70:1168-71

[Jemal, 2005]

Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari R, Ghafoor A, Feuer E, Thun M: Cancer Statistics 2005, *CA Cancer J Clin* (2005) 55:10-30

[Kaminska, 2006]

Kaminska J, Kowalska M, Kotowicz B, Fuksiewicz M, Glogowski M, Wojcik E, Chechlinska M, Steffen J: Pretreatment serum levels of cytokines and cytokine receptors in patients with non-small cell lung cancer, and correlations with clinicopathological features and prognosis. *Oncology* (2006) 70:115-125

[Kaplan, 1958]

Kaplan EL and Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*(1958) 53: 457-58.

[Khan, 2004]

Khan OA, Fitzgerald JJ, Field ML, Soomro I, Beggs FD, Morgan WE, Duffy HP: histological determinants of survival in completely resected T1-2N1M0 nonsmall cell cancer of the lung. *Ann Thorac Surg* (2004) 77: 1173-8

[Kim, 2007]

Kim KJ, Ahn YC, Lim DH, Han J, Park K, Park JO, Kim K, Kim J, Shim YM: Analyses on prognostic factors following tri-modality therapy for stage IIIa non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* (2007) 55: 329-336

[Kobayashi, 2007]

Kobayashi N, Toyooka S, Soh J, Ichimura K, Yanai H, Suehisa H, Ichihara S, Yamane M, Aoe M, Sano Y, Date H: Risk factors for recurrence and unfavorable prognosis in patients with stage I non-small cell lung cancer and a tumor diameter of 20mm or less. *J Thorac Oncol* (2007) 2(9): 808-812

[Koike, 2007]

Koike T, Tsuchiya R, Goya T, Sohara Y, Miyaoka E: Prognostic Factors in 3315 completely resected cases of clinical stage I non-small cell lung cancer in japan. *J Thorac Oncol* (2007) 2:408-413

[Kreuzer, 2006]

Kreuzer M, Jöckel KH, Wichmann HE, Straif K: Rauchen, Passivrauchen und Krebserkrankungen. *Der Onkologe* (2006) 12:1094–1105

[Kulpa, 2002]

Kulpa J, Wójcik E, Reinfuss M, Kolodziejcki L: Carcinoembryonic Antigen, Squamous Cell Carcinoma Antigen, CYFRA 21-1, and Neuron-specific Enolase in Squamous Cell Lung Cancer Patients. *Clinical Chemistry* (2002) 48(11): 1931-1937

[Lamerz, 1983]

Lamerz R, Dati F, Feller AC, Schnorr G: Tumordiagnostik – Tumormarker bei malignen Erkrankungen. Behringwerke, Marburg, 1983

[Lutz, 2009]

Lutz L, Huber RM, Stieber P; Nachsorge bei malignen Lungentumoren. In: Tumor Zentrum München (Hrsg.) Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 255-261, Zuckerschwerdt Verlag München 2009

[Matsuoka, 2007]

Matsuoka K, Sumitomo S, Nakashima N, Nakajima D, Misaki N: Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer. *Eur J cardio-thorac surg* (2007) 32: 435-439

Matsuoka K, Sumitomo S, Nakashima N, Misaki N: Prognostic factors in patients with pathological T1-2N1 M0 disease in non-small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* (2007) 2:1098-1102

[Mountain, 1997]

Mountain CF: Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* (1997) 111: 1710-1717

[Moro, 1995]

Moro D, Villemain D, Vuillez JP, Agniet Delord C, Brambilla C: CEA, CYFRA 21-1 and SCC in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* (1995) 13:169-176

[Muley, 2003]

Muley T, Dienemann H, Ebert W: Increased CYFRA 21-1 and CEA levels are negative predictors of outcome in p-stage I NSCLC. *Anticancer Res* (2003) 23: 4085-4094

[Muley, 2004]

Muley T, Dienemann H, Ebert W: CYFRA 21-1 and CEA are independent prognostic factors in 153 operated stage I NSCLC patients. *Anticancer Res* (2004) 24: 1953-1956

[Muley, 2008]

Muley T, Fetz TH, Dienemann H, Hoffmann H, Herth FJF, Meister M, Ebert W: Tumor volume and tumor marker index based on CYFRA 21-1 and CEA are strong prognostic factors in operated early stage NSCLC. *Lung Cancer* (2008) 60(3): 408-415

[Muller, 1985]

Muller, T, Marshall RJ, Cooper EH, Watson DA, Walker, Mearns AJ: The role of serum tumour markers to aid the selection of lung cancer patients for surgery and the assessment of prognosis. *Eur J Cancer Clin Oncol* (1985) 21:1461-1466

[Nag, 2000]

Nag S, Kelly JF, Horton JL et al.: The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2000) 48 (3) (suppl): 328-329

[Nesbitt, 1995]

Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, Roth JA, Mountain CF: Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* (1995) 60:466-472

[Niklinski, 1992]

Niklinski J, Furman M, Laudanski J, Kozłowski M: Prognostic value of pre-treatment CEA, SCC-Ag and CA 19-9 levels in sera of patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer Prev* (1992) 1:401-406

[Niklinski, 1995]

Niklinski J, Furman M, Chyczewska E, Chyczewski L, Regowski F, Laudanski J: Diagnostic and prognostic value of the new tumour marker CYFRA 21-1 in patients with squamous cell lung cancer. *Eur Respir J* (1995) 8:291-294

[Niklinski, 1996]

Niklinski J, Furman M, Burzykowski T, Chyczewski L, Laudanski J, Chyczewska E, Rapellino M: Preoperative CYFRA 21-1 levels as a prognostic indicator in resected primary squamous cell lung cancer. *Br J Cancer* (1996) 74:956-960

[Niklinski, 1998]

Niklinski J, Burzkowski T, Niklinska W, Laudanski J, Chyczewski L, Rapellino M, Furman M: Preoperative CYFRA 21-1 level as a prognostic indicator in resected nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* (1998) 12: 1424-1428

[Nisman, 1998]

Nisman B, Lafair J, Heching N, Lyass O, Baras M, Peretz T, Barak V: Evaluation of Tissue Polypeptide Specific Antigen, CYFRA 21-1, and Carcinoembryonic Antigen in Nonsmall Cell Lung Carcinoma. *Cancer* (1998) 82(10): 1850-1859

[Nisman, 1999]

Nisman B, Amir G, Lafair J, Heching N, Lyass O, Peretz T, Barak V: Prognostic value of CYFRA 21-1, TPS and CEA in different histologic types of non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* (1999) 19: 3549-3552

[Parkin, 2005]

Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global Cancer Statistics 2002, *CA Cancer J Clin* (2005) 55:74-108

[Pfannschmidt, 2007]

Pfannschmidt J, Muley T, Bülzebruck H, Hoffmann H, Dienemann H: Prognostic assessment after surgical resection for non-small cell lung cancer: experiences in 2083 patients. *Lung Cancer* (2007) 55: 371-377



[Pöllinger, 2009]

Pöllinger B, Astner ST, Lindner H: Strahlentherapie. In: Tumor Zentrum München (Hrsg.) Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 104-110, Zuckerschwerdt Verlag München 2009

[Popp, 2003]

Popp W, Brüning T, Straif K: Dtsch Arztebl 2003; 100:A 35–40 [Heft 1–2]

[Port, 2003]

Port JL, Kent MS, Korst RJ, Libby D, Pasmantier M, Altorki NK: Tumor Size predicts survival within stage IA non-small cell lung cancer. Chest (2003) 124: 1828-1833

[Pujol, 1993]

Pujol JL, Grenier J, Daurès JP, Daver A, Pujol H, Michel FB: Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer. Cancer Res (1993) 53: 61-66

[Pujol, 1996]

Pujol JL, Grenier J, Parrat E, Lehmann M, Lafontaine T, Quantin X, Michel FB: Cytokeratins as serum markers in lung cancer: A comparison of CYFRA 21-1 and TPS. Am J Respir Crit Care Med (1996) 154:725-733

[Pujol, 2001]

Pujol JL, Boher JM, Grenier J, Quantin X: CYFRA 21-1, neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: prospective study in 621 patients. Lung Cancer (2001) 31: 221-231

[Pujol, 2004]

Pujol JL, Molinier O, Ebert W, Daurès JP, Barlesi F, Buccheri G, Paesmans M, Quoix E, Moro-Sibilot D, Szturmowicz M, Bréchet JM, Muley T, Grenier J: CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. Br J Cancer (2004) 90: 2097-2105

[Reinmuth, 2002]

Reinmuth N, Brandt B, Semik M, Kunze WP, Achatzy R, Scheld HH, Broermann P, Berdel WE, Macha HN, Thomas M: Prognostic impact of CYFRA 21-1 and other serum markers in completely resected non-small cell lung cancer. Lung Cancer (2000) 36: 265-270

[RKI, 2006]

Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI. Saarbrücken, 2006

[RKI, 2008]

Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2008

[Sawabata, 2002]

Sawabata N, Ohta M, Takeda S, Hirano H, Okumura Y, Asada H, Maeda H: Serum Carcinoembryonic Antigen Level in Surgically resected clinical stage I patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surgery* (2002) 74: 174-179

[Sawabata, 2004]

Sawabata N, Maeda H, Yokota S, Takeda SI, Masaru K, Tokunaga T, Ito M: Postoperative serum carcinoembryonic antigen levels in patients with pathological stage IA nonsmall cell lung cancer. *Cancer* (2004) 101:803-809

[Sawabata, 2007]

Sawabata N, Miyoshi S, Matsumura A, Ohta M, Maeda H, Sueki H, Hayakawa M, Okumura M, Sawa Y: Prognosis of smokers following resection of pathological stage I non-small cell lung carcinoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* (2007) 55:420-424

[Schalhorn, 2001]

Schalhorn A, Fuerst H, Stieber P: Tumor Markers in Lung Cancer. *J Lab Med* (2001) 25: 353-361

[Schalhorn, 2009]

Schalhorn A, Duell T, Huber RM, Lutz L, Schlemmer M: Systemische Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms. In: Tumor Zentrum München (Hrsg.) Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 111-123, Zuckerschwerdt Verlag München 2009

[Smythe, 2003]

Smythe WR: Treatment of stage I non-small cell lung carcinoma. *Chest* (2003) 123: 181S-187S

[Silvestri, 2007]

Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F: Diagnosis and Management of Lung Cancer: ACCP Guidelines. *Chest* (2007) 132: Supplement 178S-201S

[Speiser, 1993]

Speiser BL, Spratling L: Radiation bronchitis and stenosis secondary to high dose rate endobronchial radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1993) 25:598-597

[Stephens, 2006]

Stephens KE, Wood DE: Bronchoscopic management of central airway obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2000) 119:289-296

[Stieber, 1993]

Stieber P, Bodenmüller H, Banauch D, Hasholzner U, Dessauer A, Ofenloch-Hänle B, Jaworek D, Fateh-Moghadam A: Cytokeratin 19-Fragments: a new marker for non-small-cell lung cancer. *Clin Biochem* (1993) 26: 301-304

Stieber P, Hasholzner U, Bodenmüller H, Nagel D, Sunder-Plassmann L, Dienemann H, Meier W, Fateh-Moghadam A: CYFRA 21-1: a new marker in lung cancer. *Cancer* (1993) 72: 707-713

[Stieber, 1999]

Stieber P, Dienemann H, Schalhorn A, Schmitt UM, Reinmiedl J, Hofmann K, Yamaguchi K: Pro-Gastrin-Releasing Peptide (ProGRP) – A Useful marker in small cell lung carcinomas. *Anticancer Res* (1999) 19:2673-2678

Stieber P, Zimmermann A, Reinmiedl J, Müller C, Hoffmann K, Dienemann H: CYFRA 21-1 in the early diagnosis of recurrent disease in non-small cell lung carcinomas (NSCLC). *Anticancer Res* (1999) 19:2665-2668

[Stieber, 2005]

Stieber P (2005) CYFRA 21-1. In: Thomas L (Hrsg.) *Labor und Diagnose*, 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, 1323-1328

Stieber P (2005) ProGRP. In: Thomas L (Hrsg.) *Labor und Diagnose*, 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, 1338-1341

[Stieber, 2009]

Stieber P, Holdenrieder S, Lamerz R; Immunologische Diagnostik und Tumormarker. In: Tumor Zentrum München (Hrsg.) *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Tumoren der Lunge und des Mediastinums*. 41-52, Zuckerschwerdt Verlag München 2009

[Suzuki H, 2007]

Suzuki H, Ishikawa S, Satoh H, Ishikawa H, Sakai M, Yamamoto T, Onizuka M, Sakakibara Y: Preoperative CYFRA 21-1 levels as a prognostic factor in c-stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* (2007) 32:648-652

[Suzuki K, 1999]

Suzuki K, Nagai K, Yoshida MD et al.: Prognostic Factors in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* (1999) 67:927-932

[Tanaka, 2004]

Tanaka F, Yanagihara K, Otake Y, Kawano Y, Miyahara R, Takenaka K, Katakura H, Ishikawa S, Ito H, Wada H: Prognostic Factors in resected pathological (p-) stage IIIA-N2, Non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol* (2004) 11:612-618

[Taylor, 2001]

Taylor R, Cumming R, Woodward A, et al.: Passive smoking and lung cancer: a cumulative meta-analysis. *Aust NZ J Public Health* (2001) 25: 203-211

[Tomita, 2004]

Tomita M, Matsuzaki Y, Edagawa M, Shimizu T, Hara M, Onitsuka T: Prognostic significance of preoperative serum carcinoembryonic antigen level in lung adenocarcinoma but not in squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* (2004) 10:76-80

[Tomita, 2005]

Tomita M, Matsuzaki Y, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T: Serum carcinoembryonic antigen level in pN1 non-small cell lung cancer patients. *Anticancer Res* (2005) 25:3601-3606

[Tomita, 2006]

Tomita M, Matsuzaki Y, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T: Preoperative prognostic factors for pN2 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* (2006) 12:15-20

[Trapé, 2003]

Trapé J, Buxo J, Pérez de Olaguer J, Vidal C: Tumor Markers as prognostic factors in treated non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* (2003) 23:4277-4282

[Tsuboi, 2007]

Tsuboi M, Ohira T, Saji H et al.: The Present Status of Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* (2007) 13(2):73-77

[Tsuchiya, 2007]

Tsuchiya T, Akamine S, Muraoka M, Kamohara R, Tsuji K, Urabe S, Honda S, Naoya Y: Stage IA non-small cell lung cancer: Vessel invasion is a poor prognostic factor and a new target of adjuvant chemotherapy. *Lung Cancer* (2007) 56:341-348

[UICC, 2002]

Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F (ed.): *UICC: TNM Classification of malignant tumours. 6th edition*. Springer, Berlin Heidelberg New York 2002

[Van Rens, 2000]

Van Rens MT, de la Riviere AB, Elbers HRJ, van den Bosch JMM: Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small-cell lung cancer stage I, II and IIIA. *Chest* (2000) 117: 374-379

[Van Velzen, 1997]

Van Velzen E, Snijder RJ, de la Rivière AB, Elbers HRJ, van den Bosch JMM: Lymph node type as a prognostic factor for survival in T2N1M0 non-small cell lung carcinoma; *Ann Thorac Surg* (1997) 63:1436-40

[Vansteenkiste, 1997]

Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, Stalpaert G, Nackaerts KL, Lerut TE, Demedts MG: Survival and prognostic factors in resected N2 non-small cell lung cancer: a study of 140 cases. *Ann Thorac Surg* (1997) 63:1441-1450

[Wagner, 2009]

Wagner K, Kremer M.; Pathomorphologie der Lungenkarzinome. In: Tumor Zentrum München (Hrsg.) Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 63-75, Zuckerschwerdt Verlag München 2009

[Walop, 1990]

Walop E, Chrétien M, Colam NC, Fraser RS, Gilbert F, Hidvegi RS, Hutchinson T, Kelly B, Lis M, Spitzer WO, Suissa S: The Use of Biomarkers in the prediction of survival in patients with pulmonary carcinoma. *Cancer* (1990) 65:2033-2046

[Wang, 2007]

Wang CY, Lin YS, Tzao C, Lee HC, Huang MH, Hsu WH, Hsu HS: Comparison of Charlson comorbidity index and Kaplan-Feinstein index in patients with stage I lung cancer after surgical resection. *Eur J Cardiothorac Surg* (2007) 32:877-881

[Watine, 2000]

Watine J: Prognostic evaluation of primary non-small cell lung carcinoma patients using biological fluid variables. A systematic review. *Scand J Clin Lab Invest* (2000) 60: 259-274

[Wichmann, 2003]

Wichmann E: Abschätzung positiver gesundheitlicher Auswirkungen durch den Einsatz von Partikelfiltern bei Dieselfahrzeugen in Deutschland, Umweltbundesamt Berlin 2003

[Wilmanns, 2000]

Wilmanns W, Huhn D, Wilms K (Hrsg.). Internistische Onkologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2. Auflage 2000

[Winton, 2005]

Winton T et al.; Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med (2005) 352: 2589-2597

[Wisnivesky, 2005]

Wisnivesky JP, Henschke C, McGinn T, Iannuzzi MC: Prognosis of stage II non-small cell lung cancer according to tumor and nodal status at diagnosis. Lung Cancer (2005) 49:181-186

[Yoshino, 1999]

Yoshino I, Nakanishi R, Osaki T, Takenoyama M, Hanagiri T, Yasumoto K: Unfavorable prognosis of patients with stage II non-small cell lung cancer associated with macroscopic nodal metastases. Chest (1999) 116:144-149

[Zeller, 1985]

Zeller WJ, Schmähl D: Etiology of small cell lung carcinoma. Rec results cancer res (1985) 97:1-10

## 7. ANHANG

### BEITRÄGE AUF INTERNATIONALEN KONGRESSEN IN FORM VON ABSTRACTS:

- 09/2007 XXXVth Meeting of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, ISOBM, Prag, Tschechien  
**Blankenburg F**, Hatz R, Nagel D, Reinmiedl J, Seidel D, Stieber P: *CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in operated stage I non-small cell lung cancer patients?* Tumor Biol 2007; 28 (Suppl.1): 63 (Vortrag)  
Stieber P, Gruber C, **Blankenburg F**, Nagel D, Hatz R: *Pattern of release of various oncological biomarkers improves the diagnostic capacity of lung cancer.* Tumor Biol 2007; 28 (Suppl.1): 74
- 07/2008 1<sup>st</sup> International Lung Cancer Conference, ILCCCL, Liverpool, United Kingdom  
**Blankenburg F**, Hatz R, Nagel D, Reinmiedl J, Seidel D, Stieber P: *Are CYFRA 21-1 and CEA prognostic factors in female stage I NSCLC patients?* J Thorac Oncol 2008; 3(7) (Suppl.3): S242 (Vortrag)  
Stieber P, Molina R, Dowell B, Doss R, Yoshimura T, **Blankenburg F**: *Clinical Evaluation of the ARCHITECT® ProGRP assay.* J Thorac Oncol 2008; 3(7) (Suppl.3): S238
- 12/2008 14th International Hamburg Symposium on Tumor Markers, Hamburg, Deutschland  
Stieber P, Dowell B, Doss R, Yoshimura T, **Blankenburg F**, Hofmann K, Scheuer C, Högg A, Hatz R: *Clinical Evaluation of the ARCHITECT® ProGRP Assay.* Anticancer Res 2008; 28(6B): 4076-4077  
Stieber P, **Blankenburg F**, Gruber C, Reinmiedl J, Hofmann K, Wick M, Hatz R: *DIKKOPF1 (DKK1): A Relevant Biomarker for lung cancer?* Anticancer Res 2008; 28(6B): 4077
- 10/2009 XXXVIIth Meeting of the International Society for Oncology and Biomarkers, ISOBM, Amsterdam, Niederlande  
**Blankenburg F**, Hatz R, Nagel D, Seidel D, Stieber P: *Prognostic Factors in Non-Small Cell Lung Cancer. #VIII-II*

## PUBLIKATION:

- 11/2008 **Blankenburg F**, Hatz R, Nagel D, Ankerst D, Reinmiedl J, Gruber C, Seidel D, Stieber P: *Preoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer – external validation of a prognostic score.* Tumor Biol 2008; 29:272-277



## Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Klinische Chemie, Universitätsklinikum München – Großhadern – der Ludwig-Maximilians-Universität (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Seidel) durchgeführt.

Mein Dank gilt:

- Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Seidel für die Überlassung des Themas und die Gewährung der Arbeitsmöglichkeiten am Institut für Klinische Chemie.
- Frau Dr. med. Petra Stieber für die intensive Betreuung während der Arbeit, die lehrreichen Diskussionen sowie die fachliche Unterstützung und Förderung.
- Frau Dr. rer. nat. Dorothea Nagel für die hilfreiche Beratung und kenntnisreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.
- Herrn Prof. Hatz aus der thoraxchirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Großhadern
- Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe „Onkologische Labordiagnostik“ für Ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung.
- Den Mitarbeitern des pathologischen Instituts am Klinikum Großhadern, hier vor allem Frau Dr. Mayer, für die freundliche Unterstützung bei der Datenbeschaffung.
- Meiner Familie und meinen Freunden für ihre Geduld und Unterstützung. Im speziellen meiner Verlobten Irene Ertl, die mir durch so manches Tief geholfen hat.

# Curriculum Vitae

## Florian Blankenburg

Geboren am 08.06.1980 in Landau an der Isar

### Schulbildung:

1986-1990 Hans-Carossa-Volksschule Pilsting

1990-1999 Gymnasium Landau an der Isar

### Zivildienst:

1999-2000 Ableisten des Zivildienstes in der radiologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Landau an der Isar

### Berufsausbildung:

2000-2003 Ausbildung zum Gesundheits- und Krankenpfleger an der Berufsfachschule des Bezirkskrankenhauses Regensburg

### Studium

2003-2009 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians Universität zu München

August 2005 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Dezember 2009 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### *Praktisches Jahr*

2008-2009

1. Terial: Chirurgische Abteilung am Klinikum Landshut
2. Terial: Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt
3. Terial: Innere Medizin in der Ilmtalklinik Pfaffenhofen