

Aus dem Institut für Klinische Chemie

Klinikum Großhadern der Universität München

Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Seidel

Differentialdiagnose beim Lungen- karzinom durch CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP

Dissertation

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

Vorgelegt von
Christine Sigrid Gruber
aus München

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dietrich Seidel

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Christian Graeb
Priv. Doz. Dr. Albrecht Bergner
Prof. Dr. Hans-Jochem Kolb

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Petra Stieber

Dekan: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

Datum der Promotion: 31.07.2008

Vorveröffentlichungen

Poster:

Gruber C, Stieber P, Reinmiedl J, Hatz R, Nagel D, Seidel D. The combined determination of CEA, CYFRA 21-1, NSE and ProGRP enables diagnosis of lung cancer, Tum Biol, 2003, 24 (S1): 93.

Gruber C, Reinmiedl J, Hatz R, Hofmann K, Schalhorn A, Stieber P. Methodical and clinical evaluation of the TRACE Kryptor NSE test in lung cancer patients, Tum Biol, 2003, 24 (S1): 94.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung.....	9
2	Das Lungenkarzinom	11
2.1	Epidemiologie, Risikofaktoren und Histologie.....	11
2.1.1	Epidemiologie	11
2.1.2	Risikofaktoren	12
2.1.3	Histologische Typen	15
2.1.4	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.....	17
2.1.4.1	Plattenepithelkarzinom	17
2.1.4.2	Adenokarzinom.....	18
2.1.4.3	Großzelliges Karzinom	18
2.1.5	Kleinzelliges Lungenkarzinom	19
2.2	Diagnostisches Stufenschema.....	20
2.2.1	Bildgebende Verfahren	20
2.2.1.1	Röntgenübersichtsaufnahme.....	20
2.2.1.2	Computertomographie	21
2.2.1.3	Andere bildgebende Verfahren.....	22
2.2.2	Sputumzytologie	23
2.2.3	Bronchoskopie.....	23
2.3	Staging des Lungenkarzinoms.....	25
2.3.1	Stadieneinteilung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms.....	26
2.3.2	Stadieneinteilung des kleinzelligen Karzinoms	29
2.4	Tumormarker beim Lungenkarzinom.....	30
2.4.1	Carcinoembryonales Antigen (CEA).....	33
2.4.2	Cytokeratin-19-Fragmente (CYFRA 21-1)	34
2.4.3	Neuronen-spezifische Enolase (NSE)	35
2.4.4	Pro-Gastrin-Releasing Peptide (ProGRP)	36
2.5	Therapie des Lungenkarzinoms	37
2.5.1	Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms	37
2.5.2	Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms	41

3	Material und Methode	46
3.1	Patientenkollektiv aus Großhadern.....	46
3.2	Patientenkollektiv aus der Asklepioslungenfachklinik Gauting	49
3.3	Verteilung der Patienten	51
3.3.1	Diagnosen der benignen Lungenerkrankungen aus Großhadern und Gauting	51
3.3.2	Zusammensetzung der Primärtumoren mit Lungenmetastasen aus Großhadern und Gauting.....	54
3.3.3	Histologische Verteilung der Patienten mit Lungenkarzinom aus Großhadern und Gauting.....	57
3.3.4	Stadieneinteilung der Patienten aus Großhadern und Gauting	59
3.4	Tumormarkerbestimmung	63
3.4.1	Carcinoembryonales Antigen (CEA)	63
3.4.2	Cytokeratin-19-Fragmente (CYFRA 21-1)	66
3.4.3	Neuronen-spezifische Enolase (NSE)	69
3.4.4	Pro-Gastrin-Releasing Peptide (ProGRP)	73
3.5	Statistik.....	74
4	Ergebnisse	76
4.1	Tumormarkerverteilung	76
4.1.1	Werte Verteilung von CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP.....	76
4.1.1.1	Werte Verteilung von CEA	80
4.1.1.2	Werte Verteilung von CYFRA 21-1.....	91
4.1.1.3	Werte Verteilung von NSE	101
4.1.1.4	Werte Verteilung von ProGRP	111
4.1.1.5	Zusammenfassung aller vier Tumormarker	121
4.1.2	Werte Verteilung der Routinelaborparameter für das Kollektiv aus Gauting	126
4.1.2.1	Blutbild, CRP, Glucose, Albumin und LDH	126
4.1.2.2	Elektrolyte.....	126
4.1.2.3	Leberwerte, Nierenwerte und Fette	127
4.2	Stadienabhängigkeit der Tumormarker und Laborparameter	150
4.3	Korrelationen zwischen den Tumormarkern	156

4.4.	Logistische Regression	166
4.4.1	Regressionsanalyse für die Differenzierung zwischen benignen und malignen Lungenerkrankungen	166
4.4.1.1	Stetigkeitsprüfung	167
4.4.1.2	Cut-offs	170
4.4.1.3	Logistisches Regressionsmodell	173
4.4.1.4	Logistische Regression: Berechnung der Stadienabhängigkeit.....	181
4.4.2	Logistische Regressionsgleichung für die Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC	183
4.4.3	Anwendung des Scores auf die Daten der jeweils anderen Klinik (externe Validierung)	190
5	Diskussion.....	193
6	Zusammenfassung	200
7	Abkürzungsverzeichnis	202
8	Abbildungsverzeichnis	203
9	Tabellenverzeichnis.....	210
10	Literaturverzeichnis.....	213
11	Lebenslauf.....	233
12	Danksagung.....	234

1 Einleitung und Fragestellung

Das Spektrum maligner Lungenerkrankungen reicht von den primären malignen Lungentumoren, insbesondere dem Lungenkarzinom, über die Lymphome (die seltenen primären pulmonalen Lymphome sowie die häufige pulmonale Manifestation einer primär extrapulmonalen Lymphomerkkrankung) bis hin zu den Lungenmetastasen als sekundäre maligne Lungentumore (Wormanns 2004). Das Management dieser Erkrankungen verlangt für Behandlungsplanung und Therapiemonitoring ein Ineinandergreifen verschiedener Diagnoseverfahren: radiologische Verfahren, endoskopische und bioptische Eingriffe sowie Laboruntersuchungen und hier vor allem die Bestimmung von Tumormarkern. Die eigentliche Diagnosesicherung erfolgt durch histologische und zytologische Begutachtung der gewonnenen Patientenmaterialien. Ohne Frage sind jedoch auch diesen Methoden nach wie vor Grenzen gesetzt, insbesondere bezüglich der Früherkennung von Neoplasien. Zudem gelingt es bei einem bestimmten Prozentsatz der Tumorverdachtsfälle aus unterschiedlichen Gründen nicht, eine sichere Diagnose zu stellen.

Die stetige Zunahme gerade der Lungenkarzinome sowie die weiterhin schlechte Prognose zwingen dazu, alle vorhandenen Möglichkeiten zum Nachweis maligner Lungengeschwülste optimal zu nutzen. Hierzu zählt nicht zuletzt die kritische Beurteilung biochemischer und immunologischer Parameter (Warnecke 1980). Obwohl Tumormarker den durch Bildgebung oder Endoskopie erhobenen Befund zur Diagnosestellung und Rezidiverfassung nicht ersetzen können, vermögen sie in nicht invasiver Weise bei pathologischem Ergebnis je nach Marker und Zeitpunkt eine vermutete Diagnose zu bestärken, ein höheres Stadium bzw. eine Metastasierung vermuten zu lassen, eine kurative Operation in Frage zu stellen oder ein Rezidiv noch vor klinischer Sicherung z.B. durch Bildgebung anzuzeigen. Schließlich ist ein Tumormarker, im Vergleich zu den geringen Möglichkeiten an Laborwerten immer noch der einzige Gesamtaktivitätsmarker, der im Verlauf die Grundkrankheit widerspiegeln kann (Lamerz 2004).

In der folgenden bizenrischen, retrospektiven Studie, die am Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern und an der Asklepioslungenfachklinik in Gauting durchgeführt wurde, wurden anhand von insgesamt 2749 Patienten die vier Tumormarker Carcinoembryonales Antigen (CEA), Cytokeratin-19-Fragmente

(CYFRA 21-1), Neuronen-spezifische Enolase (NSE) und Pro-Gastrin-Releasing Peptide (ProGRP) untersucht und zu der Diagnose in Relation gesetzt. Hierzu wurden Patienten mit benignen Lungenerkrankungen als Vergleichskollektiv und Patienten mit malignen Lungenerkrankungen in die Studie aufgenommen. Das Kollektiv mit malignen Lungenerkrankungen unterteilte sich in eine Gruppe von Patienten mit Lungenmetastasen als sekundärer maligner Lungentumor und in eine Gruppe mit primärem Lungenkarzinom. In Gauting wurden noch zusätzliche serumchemische Laborparameter mituntersucht: Leukozyten (LEUK), Erythrozyten (ERY), Hämoglobin (HB), Thrombozyten (THR), C-reaktives Protein (CRP), Lactatdehydrogenase (LDH), Glucose (GLUC), Albumin (ALB), Natrium (NA), Kalium (K), Calcium (CA), Chlorid (CL), Kreatinin (KREA), Harnstoff (HST), Triglyceride (TG), Cholesterin (CHOL), Bilirubin (BILI), Glutamatoxalacetattransaminase (GOT), Glutamatpyruvattransaminase (GPT), Gamma-Glutamyltranspeptidase (γ -GT) und alkalische Phosphatase (AP). Die Studie wurde als bizenrische Studie betrieben, um eine größere diagnostische Sicherheit zu erlangen und mögliche Unterschiede herauszuarbeiten. Ziel der Studie war es, herauszufinden, inwieweit die Tumormarker bei einem Verdacht auf Lungenkarzinom zusätzliche Informationen zu Dignität, Histologie und Stadium geben. Daraus ergab sich folgende Fragestellung:

1. In der Bildgebung wurde ein unklarer Lungenrundherd festgestellt: kann er mit Hilfe der Tumormarker und anderer Laborparameter als benigne oder maligne differenziert werden?
2. Nach Sicherung der Malignität stellt sich die Frage, ob der Lungenrundherd ein primäres Lungenkarzinom oder eine Lungenmetastase, ausgehend von einem anderen Primärtumor, ist.
3. Sind die Tumormarker und andere Laborparameter bei der histologischen Einteilung hilfreich?
4. Kann man anhand der Höhe und des Freisetzungsmusters Rückschlüsse auf das Tumorstadium ziehen?
5. Bringt der Einsatz von mehreren Tumormarkern gleichzeitig einen Informationsgewinn?

2 Das Lungenkarzinom

2.1 Epidemiologie, Risikofaktoren und Histologie

2.1.1 Epidemiologie

Das Lungenkarzinom ist heute die häufigste Ursache in der westlichen Welt, an einem bösartigen Tumor zu versterben (Jemal 2006, Jemal 2002, Jemal 2004). Es wird weltweit geschätzt, dass jährlich 1,2 Millionen Menschen mit dieser Krankheit diagnostiziert werden, was 12,3% der gesamten Krebserkrankungen entspricht. Die Inzidenzraten für die Region München ergaben 1998 bis 2000 laut Tumorregister München (Jahresbericht 2001/2002) für Männer 60,4/100.000/Jahr (WS 36,9), für Frauen 26,9/100.000/Jahr (WS 13,6).

Mehr als 2/3 der Lungenkrebspatienten werden im bereits fortgeschrittenen, metastasierten Stadium diagnostiziert, da unspezifische Symptome wie Husten, Atemnot oder Schmerzen bei 95% der Patienten oftmals erst dann auftreten, wenn der Tumor bereits fortgeschritten ist. Daher ergibt sich für diese Patienten eine schlechte Prognose, die trotz weitreichender Bemühungen in der Weiterentwicklung von Diagnose und Therapie in den letzten 25 Jahren nur geringfügig verbessert wurde. Obwohl der Abstand der Inzidenz des Lungenkarzinoms zum Prostatakarzinom bzw. zum Mammakarzinom als jeweils häufigste Tumorerkrankung beim Mann bzw. bei der Frau beträchtlich ist, ist das primäre Lungenkarzinom aus oben genannten Gründen bei beiden Geschlechtern die häufigste Ursache für Krebssterblichkeit. Die Langzeitüberlebensrate liegt bei nur 10%, das mediane Überleben bei etwa 1 Jahr (Jahresbericht Tumorregister München 2001/2002, Seite 79). Bei Männern zeigt die Sterberate seit 1988 eine leicht abnehmende Tendenz, während der kontinuierliche Anstieg bei den Frauen ungebrochen erscheint. Bei den Männern lag die Sterberate zwischen 1985 und 1989 bei 52,5 und zwischen 1990 und 1994 bei 49,8 Todesfällen pro 100.000 im Jahr. Bei den Frauen lag sie zwischen 1990 und 1994 bei 14,3 Todesfällen pro 100.000 im Jahr. Der mittlere Zuwachs beträgt zurzeit 3,5 % und ist mit 6,3 % in der Altersgruppe der 45-60 jährigen Frauen besonders stark.

2.1.2 Risikofaktoren

Bei keiner anderen Krebserkrankung ist eine Krankheitsursache so vielschichtig wissenschaftlich untersucht worden wie das Rauchen beim Lungenkarzinom. Man geht davon aus, dass fast 90% aller Lungenkrebssterbefälle bei den Männern auf das Rauchen zurückzuführen sind, bei den Frauen etwa 80%. Tabelle 1 zeigt die Dosiswirkungsbeziehung aus großen bekannten Studien (Hammond 1966, McLaughlin 1995, Doll 1994).

Tabelle 1: Relatives Risiko für Männer, an einem Lungenkarzinom zu sterben, in Abhängigkeit von der Anzahl der gerauchten Zigaretten

Zigaretten pro Tag	ACS ¹ Relatives Risiko	US-Veterans ² Relatives Risiko	British Physicians ³ Relatives Risiko
Nichtraucher	1.0	1.0	1.0
Raucher aktuell gesamt	9.2	11.6	14.9
1-9	4.6	3.7	7.5
10-19	8.6	9.9	14.9
20-39	14.7	16.9	25.4
≥ 40	18.8	22.9	

¹ Hammond 1966

² McLaughlin 1995

³ Doll 1994

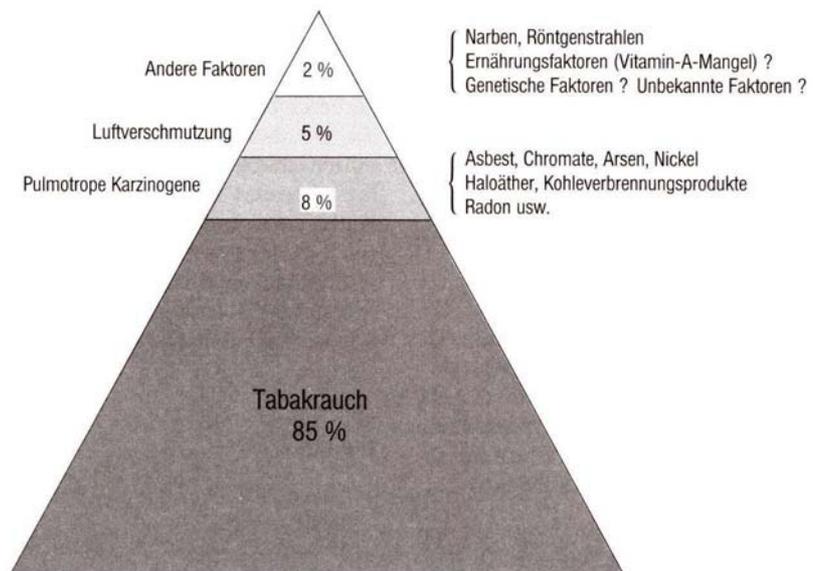
Das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, hängt stärker von der Dauer des Zigarettenkonsums ab als von der Zahl der täglich gerauchten Zigaretten. Die sogenannten Pack years geben einen Anhaltspunkt in Bezug auf das Karzinomrisiko. Pack year ist das Produkt aus der Zahl der täglich gerauchten Zigarettenpackungen und der Dauer des Rauchens, in Jahren gemessen. Außerdem wird beobachtet, dass, je früher mit dem Rauchen begonnen wird, das Lungenkrebsrisiko später umso höher ist. Auch so genannte „leichte“ Zigaretten mit niedrigem Teergehalt verringern das Risiko kaum. Etwa jeder zehnte Raucher erkrankt im Laufe seines Lebens an einem

Lungenkarzinom. Bei Pfeifen- und Zigarrenrauchern ist das Risiko etwas geringer, aber noch extrem hoch im Vergleich zu dem eines Nichtraucher (Henley 2007). Wenn das Rauchen aufgegeben wurde, verringert sich das Risiko mit der Zunahme des rauchfreien Intervalls (Jemal 2004). Bereits vier bis fünf Jahre nach Beendigung des Rauchens ist das Erkrankungsrisiko vermindert, das Plateau des Nichtrauchers wird allerdings nicht mehr erreicht.

Auch Passivrauchen erhöht das Lungenkrebsrisiko. Die durchgeführte Multicenterstudie zum Lungenkrebsrisiko bei Passivrauchen ergab für Deutschland eine Erhöhung des Risikos auf das 1,5fache bei starker Passivrauchexposition im Kindesalter (durch die Eltern), in der Freizeit und am Arbeitsplatz. Dauert die Belastung am Arbeitsplatz durch stark verrauchte Arbeitsräume länger als zehn Jahre, zeigte sich ein fast doppelt so hohes Krebsrisiko, verglichen mit den nicht oder nur gering belasteten Personen (Boffetta 2002, Kreuzer 2002).

Außerdem besteht ein Zusammenhang zwischen Rauchen und Histologie, was sich am deutlichsten beim Plattenepithelkarzinom zeigt. Hierbei beträgt das relative Risiko 10, wohingegen beim kleinzelligen Karzinom das relative Risiko 5 beträgt und wiederum beim Adenokarzinom 2-3. Zusätzlich spielen Arsen, Asbest, Chrom, Nickel und die polyzyklischen und aromatischen Kohlenwasserstoffe als weitere Expositionsrisiken eine Rolle. Eine Radon-Exposition durch erhöhte Bodenradioaktivität ist ebenfalls als Risikofaktor zu nennen (Darby 2005). Die Luftverschmutzung hingegen spielt eine untergeordnete Rolle. Nicht unerwähnt bleiben darf die zunehmende Strahlenbelastung durch die moderne Medizin, deren bevölkerungsbezogene Größenordnung der natürlichen Strahlenbelastung von 2 mSv in Bezug auf Lungenkrebs, aber auch generell als Risikofaktor für Krebserkrankungen, weit mehr als bisher ernst zu nehmen ist. Dies gilt besonders für Deutschland, das hinter Japan den 2. Platz mit 1.254 Röntgenaufnahmen je 100.000 Einwohner belegt. Die damit verursachten Krebserkrankungen werden auf 2.049 geschätzt. Abbildung 1 zeigt die für die Entstehung des Lungenkarzinoms verantwortlichen Faktoren (Pesch 1995).

Abbildung 1: Für die Entstehung des Lungenkarzinoms verantwortliche Faktoren (Persch 1995)



2.1.3 Histologische Typen

Es wird allgemein davon ausgegangen, dass sich die verschiedenen histologischen Typen der Lungenkarzinome aus pluripotenten Vorläuferzellen entwickeln. Für diese Annahme spricht vor allem die außerordentlich große morphologische Heterogenität der Tumoren, was sich insbesondere in dem Vorkommen von differenzierten Karzinomkomponenten bei kleinzelligen Karzinomen nach Chemotherapie in bis zu 20% der Fälle zeigt. Diese Heterogenität muss bei Diagnostik und Therapie dieser Tumoren eine besondere Beachtung finden, da die histologische Typisierung einen entscheidenden Einfluss auf das weitere therapeutische Procedere nimmt (Langner 2000).

Das Lungenkarzinom wird im klinischen und wissenschaftlichen Alltag in zwei große Gruppen unterteilt, die auch wir in unserer Studie benutzt haben: das kleinzellige Lungenkarzinom (internationale Bezeichnung: small cell lung cancer = SCLC) und das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (internationale Bezeichnung: non-small cell lung cancer = NSCLC). Diese Unterteilung ist sinnvoll, da es für jede der beiden Gruppen einen eigenen Therapieansatz gibt. Bei der Mehrzahl der Lungenmalignome handelt es sich um Karzinome, die nach der WHO-Klassifikation von 2004 eingeteilt werden (Tabelle 2), (Travis 2004, Beasley 2005, Brambilla 2003). In die Gruppe der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome werden das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom und das großzellige Karzinom eingeschlossen. Trotz dieser Einteilung ist es offensichtlich, dass häufig keine eindeutige histologische Typeneinteilung vorgenommen werden kann, sondern auch Mischtypen auftreten können, die dann als gemischtes kleinzelliges/großzelliges Karzinom bezeichnet werden.

Zusätzlich zu diesen zwei großen Gruppen von Lungenkarzinomen können auch andere Tumortypen in der Lunge auftreten. Einige von diesen Tumoren sind nicht maligne, wie z.B. die Karzinoidtumoren der Lunge, die weniger als 5% der Lungentumoren ausmachen. Die meisten von ihnen sind langsam wachsende Tumoren, die als typische Karzinoidtumoren bezeichnet werden. Sie sind mittels chirurgischer Resektion heilbar. Obwohl einige der typischen Karzinoidtumoren metastasieren können, haben sie eine bessere Prognose als das kleinzellige oder das nicht-kleinzellige Karzinom. Lungentumoren, die zwischen den benignen Karzinoidtumoren und dem kleinzelligen Karzinom liegen, werden als atypische Karzinoidtumore bezeichnet.

Tabelle 2: Histologische Klassifikation maligner epithelialer Tumoren der Lunge (Travis 2004, Brambilla 2003)

1. Plattenepithelkarzinom
Subtypen:
 - Papillär
 - Klarzellig
 - Kleinzellig
 - Basaloid
 2. Kleinzelliges Karzinom
Kombiniertes kleinzelliges Karzinom
 3. Adenokarzinom
Subtypen:
 - Gemischter Typ
 - Azinär
 - Papillär
 - Bronchioloalveolär
 - Solides Adenokarzinom mt Schleimbildung
 4. Großzelliges Karzinom
Subtypen:
 - Großzellig neuroendokrin
 - Kombiniert großzellig neuroendokrin
 - Basaloid
 - Lymphoepithelial
 - Klarzellig
 - Großzellig mit rhabdoidem Phänotyp
 5. Adenosquamöses Karzinom
 6. Sarkomatoides Karzinom
 7. Karzinoidtumoren
Subtypen:
 - Typisch
 - Atypisch
 8. Bronchialdrüsenkarzinom vom Speicheldrüsentyp
Subtypen:
 - Mukoepidermoid
 - Adenoidzystisch
-

Die Klassifikation der Lungenkarzinome erfolgt entsprechend der WHO (3. Ausgabe 1999) in differenzierte und undifferenzierte Karzinome (Brambilla 1999).

Differenzierte Karzinome sind:

- das Plattenepithelkarzinom und seine Varianten (basalzellig, kleinzellig)
- das Adenokarzinom mit seinen Varianten (azinär, papillär, solide mit Schleimbildung, bronchiolo-alveolär)
- kombinierte adeno-squamöse Karzinome

Undifferenzierte Karzinome sind:

- das kleinzellige Karzinom
- das großzellige Karzinom mit Unterformen

2.1.4 Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

2.1.4.1 *Plattenepithelkarzinom*

Obwohl die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms in den letzten 15 Jahren eine abnehmende Tendenz zeigt, ist es mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von 30-40% das häufigste Karzinom und am häufigsten mit dem Rauchen assoziiert. 90% der Plattenepithelkarzinome sind zentral, in Lappen-, Segment- oder Subsegment-bronchien gelegen und bilden eine weißlich-graue und bröckelige Masse, welche die Bronchien einengt. Dies führt zur Kompressionsstenose des Bronchus und kann eine Atelektase verursachen. 10% sind peripher lokalisiert und machen 50% der Pancoast-Tumoren aus. Peripher lokalisierte Plattenepithelkarzinome zeigen eine zunehmende Häufigkeit. Durch das peribronchiale Wachstum kann es vorkommen, dass die Schleimhaut bronchoskopisch ohne Befund ist. Die Histologie des Plattenepithelkarzinoms zeigt aufgrund der Tumorheterogenität deutliche Unterschiede in der Differenzierung. Man unterscheidet verhornendes und nicht-verhornendes Plattenepithelkarzinom. Der Unterschied in der Differenzierung liegt im Auftreten von

Hornperlen und Interzellulärbrücken, die reichlich bei hoch differenzierten Karzinomen vorkommen, jedoch nur gering oder fokal ausgebildet bei den gering differenzierten Karzinomen.

Das Plattenepithelkarzinom weist als einziger histologischer Typ eine klar definierte präinvasive Phase in Form der Plattenepitheldysplasie bzw. des Carcinoma in situ auf. Die dysplastischen Epithelveränderungen werden nach ihrem Ausprägungsgrad als gering bis schwer graduiert. Die Häufigkeit des Übergangs in ein invasives Karzinom und die Latenzzeit sind jedoch noch nicht eindeutig geklärt. Nach zehn bis 15 Jahren entwickeln sich aus schweren Dysplasien bis zu 68% invasive Karzinome (Funai 2003).

2.1.4.2 Adenokarzinom

Die durchschnittliche Häufigkeit des Adenokarzinoms liegt zwischen 25 und 30% mit in den letzten Jahren steigender Tendenz. Die Inzidenz des Adenokarzinoms ist geschlechtsabhängig, was sich daran zeigt, dass der Anstieg bei Frauen stärker als bei Männern ist. Im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom und dem kleinzelligen Karzinom weist das Adenokarzinom keine gleichermaßen strenge Beziehung zum Rauchen auf. Erhöhte Risiken bestehen ebenfalls bei bestimmten Berufsgruppen (z.B. Zimmerer, Möbelhersteller, Maler). Etwa $\frac{3}{4}$ der Karzinome liegen peripher und entstehen in kleinen Bronchien, sodass sich ein Bronchusabbruch der Schleimhaut in der Regel nicht nachweisen lässt. Insgesamt zeichnet sich das Adenokarzinom durch ein langsames Wachstum aus, es kommt jedoch früh zu einer Gefäßinvasion, was zur Folge hat, dass es sehr früh zu hämatogenen Metastasen kommen kann, vor allem zu Gehirnmetastasen. Dies führt zu einer schlechteren Prognose des Adenokarzinoms im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom, insbesondere im Stadium 1 und 2.

2.1.4.3 Großzelliges Karzinom

Etwa 10% der Lungenkarzinome werden als großzelliges Karzinom klassifiziert. Dieser Begriff umfasst pathomorphologisch Karzinome, die keine differenzierten Merkmale (squamos, drüsig) aufweisen und nicht-kleinzellig sind. Daraus ergibt sich, dass die

Zuordnung großzellig per exclusionem erfolgt. Es ist deshalb verständlich, dass großzellige Karzinome histogenetisch uneinheitlich sind und wahrscheinlich zu einem hohen Anteil gering differenzierten Plattenepithel- bzw. insbesondere Adenokarzinomen entsprechen. Unter den großzelligen Karzinomen kommen solche mit neuroendokriner Differenzierung vor. Diese unterscheiden sich hinsichtlich klinischem Verhalten, Therapie und Prognose nicht wesentlich von den kleinzelligen neuroendokrinen Karzinomen. Seltene Formen großzelliger Karzinome zeigen eine überwiegend basaloide oder lympho-epitheliale Differenzierung. Es erfolgt eine sehr rasche hämatogene und lymphogene Metastasierung, was zu der schlechten Prognose des großzelligen Karzinoms führt.

2.1.5 Kleinzelliges Lungenkarzinom

Im Vergleich zu den 80%, die das nicht-kleinzellige Karzinom ausmacht, stellt das kleinzellige Karzinom mit 20% die kleinere Gruppe dar. Dieses Karzinom ist am häufigsten bei starken Rauchern mit frühem Beginn und bei Beschäftigten im Uranbergbau zu finden. 90% der kleinzelligen Karzinome entstehen zentral und sind hochmaligne. Die Tumorzellen sind zwei- bis dreimal größer als Lymphozyten und weisen rundliche oder länglich-spindelige Kerne mit einem fein verteilten Chromatin ohne auffällige Nukleolen auf. Es kommt frühzeitig zur lymphogenen und hämatogenen Metastasierung, was sich in einem sehr frühen Knochenbefall manifestiert und sehr häufig zu paraneoplastischen Symptomen führen kann, wie z.B. zu endokrinen paraneoplastischen Syndromen, wie Cushing's Syndrom, Hyperkalziämie, SIADH (Syndrom der inappropriaten antidiuretischen Hormonsekretion). Bis zu 20% stellen kombinierte kleinzellige Karzinome mit undifferenzierten großzelligen oder differenzierten drüsigen bzw. plattenepithelialen Anteilen dar. Insbesondere häufig ist auch die Koexistenz von undifferenziert großzelligen und kleinzelligen Anteilen. Hinsichtlich der Prognose ist nicht gesichert, ob kombinierte kleinzellige-großzellige Karzinome eine vergleichsweise schlechtere Prognose aufweisen.

2.2 Diagnostisches Stufenschema

Die Prognose des Patienten und das therapeutische Konzept hängen vom histologischen Typ und der Tumorausdehnung ab. Beides möglichst exakt zu bestimmen, ist Aufgabe der Diagnostik. Ziel der Diagnostik des Lungenkarzinoms muss sein, entsprechend den geltenden Richtlinien und unter Berücksichtigung der individuellen und prognostischen Kriterien die bestmögliche Therapie zu ermitteln (Rivera 2003, Thomas 2000).

2.2.1 Bildgebende Verfahren

Der erste Schritt zur Diagnose einer malignen Lungenerkrankung erfolgt meist über den Nachweis einer Läsion mit bildgebenden Verfahren, in der Regel mittels Röntgenübersichtsaufnahme oder Computertomographie (CT).

2.2.1.1 Röntgenübersichtsaufnahme

Die Übersichtsaufnahme ist weiterhin das Basisverfahren für die bildgebende Thoraxdiagnostik. Sie ist ubiquitär verfügbar, mit geringem Aufwand durchführbar, preiswert und mit einer geringen Strahlenexposition verbunden. Die Thoraxaufnahme wird in zwei Ebenen in Hartstrahltechnik (125-140 kV) durchgeführt. Die Sensitivität dieses Verfahrens für die Tumordetektion ist jedoch erheblich eingeschränkt. In einer neueren Studie (Wormanns 2000) waren lediglich 23% der mittels CT nachgewiesenen Lungenkarzinome auf der Übersichtsaufnahme erkennbar, die Sensitivität für Herde bis maximal 2 cm Größe war 7%. Insofern schließt eine negative Übersichtsaufnahme einen malignen Lungentumor, vor allem einen zentral gelegenen oder einen Mediastinaltumor, nicht aus. Schlecht zu erkennen sind vor allem Tumoren der parakardialen und retrokardialen Region sowie zwerchfellnah gelegene Raumforderungen. Eine Röntgenthoraxaufnahme erhärtet den Tumorverdacht oder löst weiterführende Maßnahmen aus, wie z.B. den Einsatz einer CT-Schichtaufnahme.

2.2.1.2 Computertomographie

Die seit Ende der 70er Jahre in der Thoraxdiagnostik etablierte CT ist im Gegensatz zur Übersichtsaufnahme ein Schnittbildverfahren, bei dem mit einem eng eingebündelten, rotierenden, fächerförmigen Röntgenstrahl ein axiales Schnittbild erzeugt wird. Daraus resultiert eine im Vergleich zur Projektionsradiographie wesentlich höhere Strahlenexposition (Aziz 2004, Hansell 2001, Hansell 2000, Kauczor 2000). Für die Thoraxdiagnostik findet heute nahezu ausschließlich die seit etwa 10 Jahren verfügbare Spiral-CT oder helikale CT Verwendung. Die CT ist das zurzeit sensitivste Verfahren zum Nachweis pulmonaler Herde. Damit eignet sie sich sowohl für den Nachweis primärer maligner Lungentumoren als auch für die frühzeitige Erkennung kleiner Lungenmetastasen. Lungenrundherde gehören zu den häufigsten CT-Befunden überhaupt und können neben vaskulärer Pathologie auch durch Atelektasen vorgetäuscht werden. Aufgrund der überlagerungsfreien Darstellung und der hohen Kontrastauflösung kann sie Lungenrundherde ab einer Größe von ca. 2 mm darstellen. Limitierten Nutzen hat die CT bei der Darstellung zentral gelegener, endobronchial flächenhaft wachsender Lungenkarzinome.

Die Auswertung spezifischer morphologischer Eigenschaften eines solitären Lungenrundherdes mit der CT kann bei der Differenzierung gutartiger von malignen Läsionen helfen und eine weitergehende Abklärung indizieren. So spricht ein kleiner Durchmesser, eine glatte Begrenzung, Größenkonstanz über 2 Jahre und fehlender Nachweis von spezifischen Verkalkungen eher für ein benignes Geschehen, kann jedoch nicht als diagnostisch sicher eingestuft werden. Zu den Malignitätskriterien zählen ein irregulärer spikulärer Rand, konvergierende Gefäße, Pleurafinger, Retraktion umliegender Strukturen, Durchmesser > 3 cm, Größenzunahme, drainierende Lungenvene und vieles mehr. Mittels CT ist die Gewinnung von Material durch perkutane Biopsie möglich (Wormanns 2004, Wormanns 2000, Wormanns 2002).

2.2.1.3 Andere bildgebende Verfahren

Die *Positronenemissionstomographie (PET)* (Fischer 2006, Fischer 2001) ist ein Schnittbildverfahren, bei dem die Verteilung radioaktiver Substanzen im Körper dargestellt wird. Es ist aktuell das leistungsfähigste klinisch angewandte, molekulare bildgebende Verfahren. Für die klinische Routine wird als Radiopharmakon ¹⁸F-markierte Fluoro-2-deoxy-D-Glukose verwendet (FDG-PET). Diese wird in besonders stoffwechselaktiven Regionen vermehrt angereichert. Der gestörte Metabolismus in malignen Tumoren geht häufig mit einer erhöhten intrazellulären Glukoseaufnahme einher. Obwohl die PET den großen Vorteil der funktionellen Information bietet, muss man aufgrund einer limitierten Ortsauflösung einen Vergleich mit den anatomischen Verhältnissen, die durch ein CT-Bild ermittelt wurden, ziehen (Reske 2001). Außerdem kann die PET bei Karzinomen unbekanntes Ursprungs hilfreich sein, um einen mit anderen Verfahren nicht zu identifizierenden Lungentumor nachzuweisen. Die PET hat einen Stellenwert bei der Dignitätsbeurteilung sowohl bei erhöhtem als auch bei normalem Operationsrisiko. Sie weist für die Differenzierung zwischen benignen und malignen Lungenrundherden eine Sensitivität von ca. 96% bei einer Spezifität von ca. 80% auf (Gould 2001). Die Nachweisgrenze der PET liegt bei etwa 10 mm, die Dignität kleinerer Läsionen ist aufgrund der dann reduzierten Sensitivität nicht mehr zuverlässig vorhersehbar (Haberkorn 2001).

Die *Magnetresonanztomographie (MRT)* benutzt die Resonanzphänomene von Wasserstoffatomen in starken Magnetfeldern in Abhängigkeit von ihrer chemischen Bindung zur Bildgebung. Sie hat in der Routinediagnostik maligner pulmonaler Erkrankungen keinen Stellenwert. Die (Früh)Diagnose des Lungenrundherdes ist durch die um Faktor 5-10 geringere Ortsauflösung der MRT im Vergleich zur hochauflösenden CT von vornherein eingeschränkt. Zudem liefert das Lungenparenchym kein adäquates Signal. Ihr hervorragender Weichteilkontrast macht sie jedoch als zusätzliches Verfahren in Einzelfällen interessant. Insbesondere kann eine Tumorf infiltration von Nachbarstrukturen (Thoraxwand, Mediastinum, Wirbelsäule) beim Staging des Lungenkarzinoms besser als in der CT dargestellt werden (Kauczor 2000b, Kauczor 1999, Thompson 2000).

Durchleuchtungsuntersuchungen sind selten zur Beurteilung der Zwerchfellbeweglichkeit oder unter Verwendung von bariumhaltigen, oralen Kontrastmitteln zur Klärung einer Tumordinfiltration des Ösophagus indiziert.

Die *Sonographie* ist zur Darstellung pleuraständiger pathologischer Prozesse geeignet und kann zur gezielten Punktion pleuranaher Raumforderungen oder gekammerter Pleuraergüsse verwendet werden.

2.2.2 Sputumzytologie

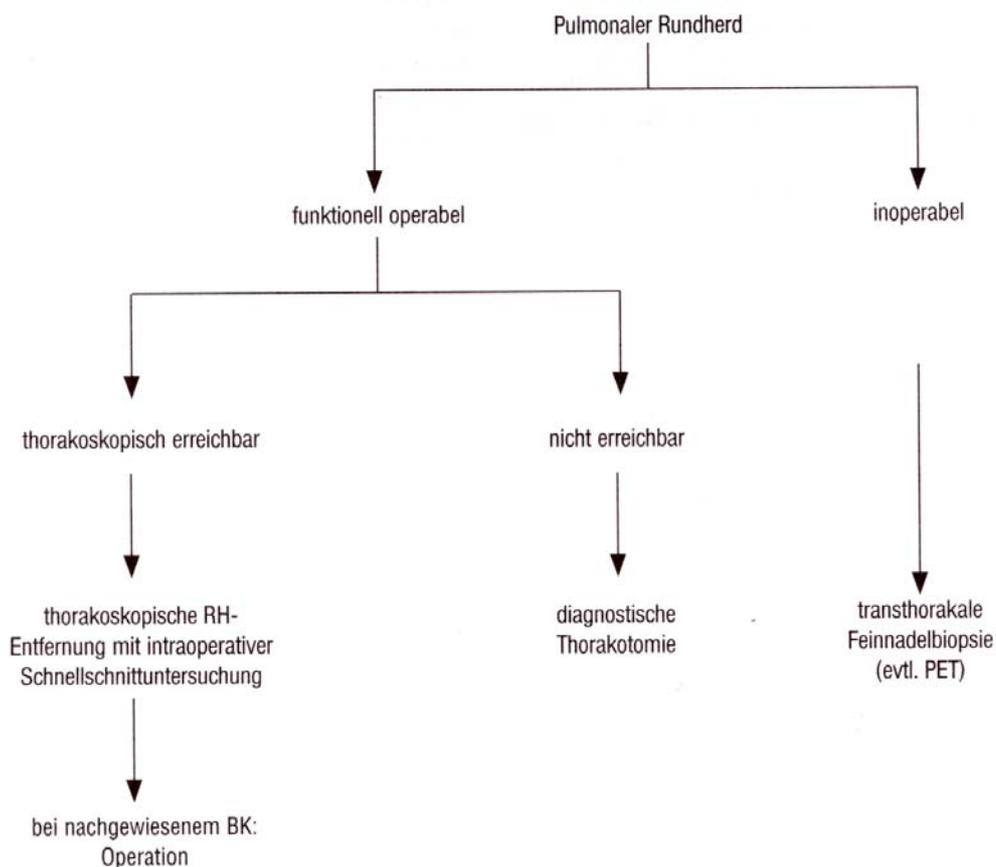
Die Sputumzytologie kann dazu beitragen, invasivere diagnostische Maßnahmen zu vermeiden. Wenn sich trotz unauffälliger Basisdiagnostik aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Laboruntersuchungen und bildgebenden Verfahren Tumorzellen im Sputum finden, sollte die Sputumzytologie mehrfach wiederholt werden und ggf. an einen zweiten Untersucher geschickt werden, um Fehlinterpretationen auszuschließen. Bei eindeutigem und bestätigtem Tumorzellnachweis müssen zunächst Tumoren aus dem HNO-Bereich und Tumoren aus dem Gastrointestinaltrakt durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen werden (Thomas 2000).

2.2.3 Bronchoskopie

Die Indikation zur Bronchoskopie als nächster diagnostischer Schritt nach den bildgebenden Verfahren liegt bei unklaren Lungenrundherden, rezidivierenden oder therapieresistenten Pneumonien, unklarer Heiserkeit, Hämoptysen und klinischem Tumorhinweis (British 2001, Haeussinger 2004). Die zur Bronchoskopie vorgelegte bildgebende Diagnostik sollte nicht älter als drei Wochen sein. Bei radiologischem Tumorverdacht kann in ca. 50% der Fälle bronchoskopisch ein Tumor erfasst werden. Bei endobronchial nicht sichtbaren Tumoren erleichtert eine Thorax-CT die Lokalisationsbestimmung, besonders bei fehlender Durchleuchtungsmöglichkeit während der Bronchoskopie. Für endobronchial sichtbare Tumore oder Schleimhautalterationen ist die Zangenbiopsie der Goldstandard. Eine Bronchiallavage zur zytologischen Aufbereitung sollte sich anschließen. Als zusätzliche Methode mit niedriger Komplikationsrate und hoher diagnostischer Ausbeute kann der Bürstenabstrich eingesetzt werden. Dies ist besonders bei

Tumoren mit hoher Blutungswahrscheinlichkeit indiziert. Die diagnostische Sicherheit der endobronchialen Zangenbiopsie und des Bürstenabstrichs beträgt ca. 90%, die Sensitivität der Bronchiallavage ca. 75% (Harrow 2000). Durch die Kombination dieser drei Techniken lässt sich der prozentuale Anteil der diagnostischen Treffsicherheit erhöhen. Als Komplikationen können Blutungen, Pneumothorax, Hypoxie, Bronchospasmus, Laryngospasmus, Kreislaufkomplikationen oder Fieber auftreten. Gelingt die histologische Tumordiagnose nicht, wird die Bronchoskopie wiederholt. Bei weiterhin fehlender diagnostischer Sicherung und weiterem Karzinomverdacht kann entsprechend Abbildung 2 vorgegangen werden (Hauck 2006).

Abbildung 2: Vorgehen bei unklarem pulmonalem Rundherd



RH: Rundherd, BK: Bronchialkarzinom

2.3 Staging des Lungenkarzinoms

Das primäre Ziel aller diagnostischer Maßnahmen sollte sein, möglichst vollständige Informationen zu sammeln, um zu gewährleisten, dass der Patient nur jene Behandlung erhält, die auf seine Bedürfnisse bzw. seine Erkrankung maßgeschneidert ist. Hierfür ist es unerlässlich, die eigentliche Ausdehnung des Lungenkarzinoms möglichst genau festzustellen. Diese Bestimmung des Stadiums wird „Staging“ genannt. Unter diesem Begriff werden Diagnoseverfahren zusammengefasst, die geeignet erscheinen, die Ausbreitung einer Tumorerkrankung zu einem bestimmten Zeitpunkt zu beschreiben (Wunderbaldinger 1999). Vom Staging hängt unter anderem ab, ob der Patient eher von chirurgischen, chemotherapeutischen oder strahlentherapeutischen Optionen profitieren wird. Lediglich bei Patienten, die aufgrund des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms oder wegen eines schlechten Allgemeinzustandes nur noch palliativ behandelt werden können, werden Staginguntersuchungen wegen fehlender Konsequenzen unterbleiben. Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch die Histologie des Karzinoms, die lege artis vor Therapiebeginn durch Biopsie verifiziert wird. Auf diesen Aspekt wurde bereits in den vorhergehenden Kapiteln ausführlich eingegangen. Neben der Sicherung des Primärtumors mit exakter histologischer Differenzierung sind die bereits im vorigen Kapitel beschriebenen bildgebenden Verfahren zur Beurteilung des Mediastinums, der Leber, der Nebennieren, des Schädels und des Skelettsystems wegen möglicher Metastasierung unerlässlich.

Das Ergebnis des Stagings wird nach den im TNM-System definierten Kriterien mit Hilfe einer Formel beschrieben. Das internationale Stagingsystem (TNM-Stagingsystem oder AJCC-System) wurde entwickelt, um eine international gültige Gliederung von Tumorerkrankungen für Prognose, Therapie und Forschung zu schaffen. Das erste international gültige Stagingsystem wurde 1985/86 aus Modulen dreier unterschiedlicher Stagingsysteme [American Joint Committee on Cancer (AJCC) Task Force on Lung Cancer, dem Europäischen Konsenssystem zur Einteilung der Lungentumoren und dem Japanischen Bronchuskarzinom-Stagingsystem] zusammengefasst. In dieses Stagingsystem wurden erstmals therapeutische Überlegungen und mögliche Therapieeffekte miteinbezogen (Motta 1995, Sobin 1997).

Die wesentlichen zwei Elemente des internationalen Staging-Systems sind:

- der Tumorzelltyp, i.e. kleinzelliges oder nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
- die anatomische Ausdehnung der Erkrankung (Wunderbaldinger 1999)

1997 erfolgte die bis heute gültige Überarbeitung und Erweiterung des Staging-Systems von C. F. Mountain (Mountain 1997a, Mountain 1997), welches sowohl von der AJCC als auch von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) übernommen wurde (Gdeedo 1997).

2.3.1 Stadieneinteilung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome werden nach dem TNM-System klassifiziert (Tabelle 3). Die T Stadien beschreiben den Primärtumor selbst in Größe und Lage sowie seine Beziehung zu den umliegenden Strukturen der Brustwand (z.B. Pleura) und des Mediastinums (z.B. Trachea, große Gefäße, Herz bzw. Perikard, Ösophagus und Skelett).

Die N Stadien beschreiben den Lymphknotenbefall. Ein Befall ipsilateraler (N1) und/oder kontralateraler und/oder mediastinaler Lymphknoten (N2/N3) findet sich oft schon bei der Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms, insbesondere bei Adenokarzinomen, zentralen Lungenkarzinomen und bei Primärtumoren mit einer Größe von mehr als 3 cm (T2). Obwohl die lymphogene Tumorausbreitung prinzipiell sequenziell verläuft, d.h. von einer Lymphknotenstation zur anderen, kann es in ca. 33% der Fälle zum Überspringen einzelner Stationen kommen: Läsionen dieser Genese werden als „skip metastases“ bezeichnet (Hanson 1997, Webb 1991). Allgemein wird vermutet, dass ein Lymphknotenbefall in Abhängigkeit des T Stadiums erfolgt (Primack 1994).

Die M Stadien bezeichnen den Befall anderer Organe; man unterscheidet zwei Stadien: M0= keine Fernmetastasen, M1= Fernmetastasen. Als typische Metastasierungsorgane sind die Leber mit bis zu 40%, die Nebenniere mit bis zu 40%, das ZNS mit bis zu 43%, das Skelettsystem mit ca.33%, die Niere mit 25% sowie abdominelle Lymphknoten mit bis zu 30% zu nennen (Landis 1998, Präuer 1998,

Naruke 1988). Die Definition des M Stadiums ist speziell für die Indikation zur Operation wesentlich.

Tabelle 3: Klinische TNM-Klassifikation

T	Primärtumor
T x	Primärtumor kann nicht beurteilt werden, oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum, oder Bronchialspülung, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)
T2	Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe oder Ausbreitung Tumor mehr als 3 cm in größter Ausdehnung Tumor mit Befall des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina Tumor infiltriert viszerale Pleura Assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T3	Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich Tumoren des Sulcus superior), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard, oder Tumoren im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen, oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; oder Tumor mit malignem Pleuraerguß
N	Regionäre Lymphknoten
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
M	Metastasen
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Zusätzlich wird vor allem in Hinsicht auf die Prognose und der daraus resultierenden Therapieoptionen das Lungenkarzinom in das Stadium 0-IV unter Berücksichtigung von T, N, M unterteilt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Stadiengruppierung des Lungenkarzinoms unter Berücksichtigung von T, N, M (Mountain 1997a und UICC 1997)

Okkultes Karzinom		T x	N 0	M 0
Stadium	0	Tis	N 0	M 0
Stadium	I A	T 1	N 0	M 0
	I B	T 2	N 0	M 0
Stadium	II A	T 1	N 1	M 0
	II B	T 2	N 1	M 0
		T 3	N 0	M 0
Stadium	III A	T 3	N 1	M 0
		T 1	N 2	M 0
		T 2	N 2	M 0
		T 3	N 2	M 0
Stadium	III B	jedes T	N 3	M 0
		T 4	jedes N	M 0
Stadium	IV	jedes T	jedes N	M 1

2.3.2 Stadieneinteilung des kleinzelligen Karzinoms

Das kleinzellige Lungenkarzinom wird in zwei Stadien eingeteilt, die entsprechend der Tumorausdehnung in limited disease (LD), begrenzter Befall, oder extensive disease (ED), ausgedehnter Befall, klassifiziert werden (Stahel 1991). Als limited disease werden Tumoren bezeichnet, die auf eine Lungenhälfte sowie auf die ipsilaterale Lymphknotenseite begrenzt sind. Der Befall der kontralateralen Lungenhälfte, Lymphknotenseite sowie anderer Organe wird als extensive disease bezeichnet. Ein maligner Pleuraerguß wird ebenfalls in dieses Stadium eingeschlossen. Bezogen auf die Stadieneinteilung des TNM-Systems umfasst limited disease die Stadien I-III B, während extensive disease immer die metastasierte Erkrankung bedeutet. Außerdem wird beim kleinzelligen Karzinom das Stadium I nach TNM auch als very limited disease bezeichnet (siehe Tabelle 5). Diese Stadieneinteilung hat hauptsächlich den Sinn, die Durchführbarkeit und das prognostische Outcome einer therapeutischen Chemotherapie und/oder Bestrahlung sowie einer kurativen chirurgischen Behandlung abzuschätzen. Auf die therapeutischen Optionen wird in einem weiteren Kapitel eingegangen. Zum Zeitpunkt der Diagnose werden 66% der kleinzelligen Karzinome bereits als Stadium extensive disease klassifiziert.

Tabelle 5: Stadieneinteilung des kleinzelligen Lungenkarzinoms

Very limited disease (Stadium I) T1 oder T2 ohne ipsilaterale hiläre LK-Metastasen
Limited disease (Stadium I bis III nach TNM) Befall eines Hemithorax mit oder ohne Ipsilaterale hiläre LK-Metastasen Ipsi-oder kontralaterale mediastinale LK-Metastasen Skalenus-oder supraklavikuläre LK-Metastasen Pleuraerguß (auch bei positiver Zytologie)
Extensive Disease (Stadium IV nach TNM) Alle Patienten, die nicht limited disease sind.

2.4 Tumormarker beim Lungenkarzinom

Unter Tumormarkern versteht man krebsassoziierte Signalsubstanzen des Tumorgeschehens von Protein-, Lipid- und/oder Kohlenhydratcharakter, die in oder auf Tumorzellen gebildet oder in ihrer Umgebung induziert werden. Die meisten sind frei zirkulierend im Serum oder anderen Körperflüssigkeiten nachweisbar, wobei ihr gemessener Spiegel die Tumormasse bzw. Ausbreitung reflektiert und von verschiedenen Einflussgrößen abhängig ist. Im einzelnen stellt der Tumormarkerspiegel die Summe aus der im Tumor vorhandenen Expression, der Synthese, der Freisetzung und dem im Körper ablaufenden Katabolismus dar. Die Bedeutung der Tumormarker liegt in einer nachweisbaren Korrelation mit der Entstehung, dem Wachstum und der therapiebedingten Verkleinerung eines Tumors. Ein idealer Tumormarker wäre bei einem Menschen ohne Krebserkrankung überhaupt nicht oder nur in geringer Konzentration nachweisbar, beim Auftreten einer malignen Erkrankung könnte er im Serum gemessen werden und würde Konzentrationsänderungen zeigen, die den klinischen Verlauf hinsichtlich Ansprechen einer Therapie, Tumorprogression oder –regression oder Rezidivierung widerspiegeln. Idealerweise wäre ein Tumormarker für ein bestimmtes Malignom spezifisch und würde sich somit für Screening-Untersuchungen eignen (Stieber 2005).

Leider erfüllen die serologischen Tumormarker beim Lungenkarzinom wegen zu geringer Spezifität bei hoher Sensitivität bis heute nicht diese Idealvorstellungen und sind somit nicht für Screening-Untersuchungen indiziert. Ihre Bedeutung liegt jedoch in der Einengung des möglichen histologischen Typs, in der Unterstützung der Stadiumfestlegung und damit der Prognose sowie in der Therapieresponse-Überwachung und in Hinweisen auf ein Rezidiv oder eine Metastasierung (Bates 1985, Bianco 1996). Das Ausmaß der Unterscheidung zwischen gesunden Probanden und solchen mit einer malignen Erkrankung, aber auch gegenüber benignen Erkrankungen, spiegelt sich vor allem in den Kenngrößen der diagnostischen Sensitivität und Spezifität wider, zwei Begriffe, die von Yerushalmy 1947 als Indizes für diagnostische Tests eingeführt wurden. Die Sensitivität eines Tumormarkers gibt den Prozentsatz richtig positiver Ergebnisse an, wenn ein Tumor vorliegt, also die Wahrscheinlichkeit, mit der Kranke mittels eines diagnostischen Verfahrens erkannt werden. Die Empfindlichkeit eines Markers ist um so höher, je weniger falsch negative Ergebnisse durch das Testverfahren angezeigt werden. Unter Spezifität versteht man

den Prozentsatz, der bei Nichtvorhandensein einer malignen Erkrankung, also bei Gesunden oder bei Patienten mit einer benignen Erkrankung, richtig negative Ergebnisse liefert, also die Wahrscheinlichkeit, mit der Nicht-Kranke ausgeschlossen werden. Sie ist um so höher, je weniger falsch-positive Befunde vorliegen. Bei der Berechnung von Sensitivität und Spezifität spielt die Wahl des Cut-offs, d.h. des Grenzwertes für die Differenzierung von gesund und krank, eine bedeutende Rolle. Je niedriger der Cut-off gewählt wird, desto höher ist die Sensitivität eines Testes, aber desto geringer ist die Spezifität und umgekehrt (Jacobs 1991).

Die diagnostische Spezifität ist heute nach internationaler Vereinbarung auf 95% für die Angabe einer oberen Referenzgrenze (Schwellenwert, Cut-off) festgelegt. Vergleiche verschiedener Tumormarker bei gleicher maligner Erkrankung sollten bei 95%iger Spezifität gegenüber der entsprechenden differentialdiagnostisch wichtigen benignen Erkrankung erfolgen (Hayes 1996). Trotz fehlender Tumororganspezifität der meisten Tumormarker besitzt jeder Marker eine relative Spezifität für bestimmte Tumoren, was seine brauchbare Sensitivität ausmacht (Wagener 1984).

Die Spezifität und Sensitivität eines Tumormarkers für bestimmte Fragestellungen, z.B. liegt eine benigne oder maligne Lungenerkrankung vor, lassen sich graphisch durch die relative umgekehrte kumulative Verteilungsfunktion= ROC Kurve (receiver operating characteristic) darstellen. Um die diagnostische Fähigkeit verschiedener Tumormarker untereinander vergleichen zu können, lassen sich zusätzlich die Area under the curve (AUC) der ROC Kurven untereinander vergleichen (Weiss 2003, Zweig 1993).

Für die klinische Anwendung eines Tests ist die serielle Tumormarkerbestimmung der einmaligen Bestimmung an Bedeutung überlegen, da sie den ersten Wert in Beziehung zu dem zweiten setzt und somit eine Auskunft über die zeitliche Veränderung (=Kinetik) des Wertes liefert. Dafür ist es wichtig, dass eine Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse vorliegt. Die Resultate müssen sowohl innerhalb eines Testansatzes als auch innerhalb verschiedener Chargen mit hinreichender Genauigkeit übereinstimmen, wobei eine Intraassay-Varianz von <5% und eine Interassay-Varianz von <10% als akzeptabel gelten. Außerdem bestehen zwischen den verschiedenen Methoden der einzelnen Hersteller von Tumormarkerkits zum Teil erhebliche Werteunterschiede, die sowohl bei einer Einzelbestimmung als auch bei einem Wechsel während einer Verlaufskontrolle zu erheblichen Fehlinterpretationen führen können. Daher ist die Angabe der verwendeten Methodik

und des Herstellers unbedingt notwendig, bei einem Methodenwechsel sollten für ein bis zwei Intervalle Parallelbestimmungen mit beiden Methoden durchgeführt werden. Diesem Problem standen wir bei der Auswertung unserer Daten ebenfalls gegenüber, da die Patienten während eines langen Zeitraums in die Studie eingeschlossen wurden und im Klinikum Großhadern vor allem der Test zur Bestimmung der NSE mehrmals umgestellt wurde. Auf unsere Lösung dieses Problems wird in dem Kapitel über Material und Methode näher eingegangen.

Für das Lungenkarzinom haben die Tumormarker CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP wichtige Bedeutung erhalten. Tabelle 6 zeigt die empfohlenen Tumormarker beim Lungenkarzinom.

Tabelle 6: Empfohlene Tumormarker beim Lungenkarzinom nach Tumormanual des Tumorzentrums München.

Histologie	Vor Therapie	Verlaufskontrolle
Unbekannt	CYFRA 21-1, NSE, ProGRP, CEA	Je nach Histologie
Adenokarzinom	CYFRA 21-1, CEA	CYFRA 21-1 und/oder CEA
Plattenepithelkarzinom	CYFRA 21-1	CYFRA 21-1
Großzelliges Lungenkarzinom	CYFRA 21-1 und CEA	CYFRA 21-1 und/oder CEA
Kleinzelliges Lungenkarzinom	NSE, ProGRP, CYFRA 21-1	NSE/ProGRP und/oder CYFRA 21-1

2.4.1 Carcinoembryonales Antigen (CEA)

Das Carcinoembryonale Antigen (CEA) gehört in die Gruppe der carcinofoetalen Antigene, die während der Embryonal- und Fetalzeit physiologischerweise gebildet werden und nach der Geburt reprimiert werden, so dass der gesunde Erwachsene kaum messbare Serumwerte aufweist. Durch die Entstehung verschiedener Tumoren wird diese postnatale Supprimierung aufgehoben, so dass ein erhöhter Spiegel dieses Tumor-assoziierten Antigens nachweisbar wird. Dieses Phänomen wurde erstmals von Gold und Freedmann 1965 beschrieben (Gold 1978). Es handelt sich um ein Glykoprotein (Kohlenhydratanteil 45-60%) mit einem Molekulargewicht von etwa 180.000 Dalton, das in der Elektrophorese mit der β -Bande wandert. Bislang sind sechs verschiedene Antigeneterminanten nachgewiesen worden, die in Epitopgruppen unterteilt wurden. Die in den Tests der verschiedenen Hersteller verwendeten Antikörper reagieren mit unterschiedlichen Epitopen (Neumaier 1985). Es existiert eine Gruppe von mindestens 14 Genen, die für CEA bzw. dem CEA ähnliche Antigene kodieren. Bei der Beurteilung der gemessenen Serumkonzentration des CEA muss berücksichtigt werden, dass der Median der CEA-Serumwerte bei älteren Menschen höher als bei jüngeren liegt, ebenso ist er bei Rauchern höher als bei Nichtrauchern. Unter den nicht-malignen Erkrankungen führen vor allem entzündliche Erkrankungen der Leber, insbesondere eine alkoholisch bedingte Leberzirrhose, eine Pankreatitis, entzündliche gastrointestinale Erkrankungen wie Colitis ulcerosa und Divertikulitis sowie entzündliche Lungenerkrankungen zu falsch-positiven CEA-Erhöhungen (Hansen 1974, Hirai 1977). Klinisch hat das CEA vor allem bei der Nachbetreuung von Patienten mit kolorektalen Karzinomen, mit Magen-, Mamma- oder Lungenkarzinomen eine Bedeutung (Cooper 1979).

2.4.2 Cytokeratin-19-Fragmente (CYFRA 21-1)

Als Cytokeratine bezeichnet man Stützproteine, die zusammen mit Aktinfilamenten und Mikrotubuli das Skelett der Zelle bilden und für epitheliale Zellen charakteristisch sind. Sie umfassen 20 verschiedene Peptide und werden seit langem in der Pathologie zur Differenzierung physiologischer und pathologischer Gewebe eingesetzt. Im Gegensatz zu den Cytokeratinen selbst sind die Fragmente serumlöslich und können dort nachgewiesen werden. Obwohl auch Cytokeratin 19 weder organ- noch tumorspezifisch ist, zeichnet es sich im Vergleich zu vielen anderen Cytokeratinen durch ein restriktiveres Verteilungsmuster aus. So ist eines der Charakteristika von Lungengewebe und hier speziell im malignen Gewebe eine erhöhte Expression von Keratin, welches in die Gruppe der Intermediärfilamente gehört (Stieber 1993a, Stieber 1993). Aus dieser Erkenntnis ist der hohe Stellenwert des CYFRA 21-1 in der klinischen Relevanz als sogenannter Panmarker des Lungenkarzinoms ersichtlich.

Da Cytokeratin 19 ubiquitär im menschlichen Körper vorkommt, muss auch bei verschiedenen benignen Erkrankungen mit erhöhten CYFRA 21-1 Werten gerechnet werden. Allerdings ist nach bisherigen Erkenntnissen ein CYFRA 21-1 Wert >10 ng/ml nur in ca. 1% der Fälle mit einem benignen Ereignis vereinbar (Stieber 1993a). In mehreren Studien (Rastel 1994, Stieber 1993a, Molina 1994a, Ebert 1994) wurde festgestellt, dass der Einfluss von bestimmten benignen Lungenerkrankungen wie z.B. chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Pneumonie, Sarkoidose, Tuberkulose, chronische Bronchitis, Asthma bronchiale, Emphysem sowie benigne Lungentumoren als differentialdiagnostisches Kollektiv für den Einsatz von CYFRA 21-1 beim Lungenkarzinom nur gering ausgeprägt ist (Molina 1994a). 95% dieser Patienten zeigen CYFRA 21-1 Konzentrationen $<3,3$ ng/ml. Neben den benignen Lungenerkrankungen beeinflussen auch benigne gynäkologische Erkrankungen wie Endometriose, Ovarialzysten, Adnexitis sowie benigne urologische Erkrankungen wie Harnwegsinfekt, Nierenzysten, Nierensteine und benigne Tumoren der Harnblase die CYFRA 21-1 Expression. Aber auch bei diesen Erkrankungen bleibt der Einfluss relativ gering und auch hier werden selten Werte $>3,1$ ng/ml gefunden. Die 95% Spezifität für benigne gastrointestinale Erkrankungen wie Leberzirrhose, Hepatitis, M.Crohn oder Colitis ulcerosa liegt für CYFRA 21-1 bei 6,9 ng/ml. Die Cytokeratin 19-Fragmente zeigen jedoch keine Cholestaseabhängigkeit, da sie aufgrund ihrer

Molekülgröße von etwa 30 kD vermutlich am ehesten renal eliminiert werden. Daher ergibt sich auch die Beobachtung, dass Patienten mit Niereninsuffizienz unabhängig von der Dialysepflichtigkeit und ohne Korrelation zur Kreatinin- und Harnstoffkonzentration etwas höhere CYFRA 21-1 Werte zeigen.

2.4.3 Neuronen-spezifische Enolase (NSE)

Die Neuronen-spezifische Enolase ist ein neuronales Isomer des weit verbreiteten Enzyms Enolase, eines der 11 Enzyme der Glykolyse oder 2-phospho-D-glycerat-Hydrolase (Kaiser 1989). Sie enthält von den verschiedenen dimerischen Isoenzymen die $\gamma\gamma$ - und $\alpha\gamma$ -Isomere und wird hauptsächlich in neuronalen Geweben und Decarboxylasezellen exprimiert. Es wurde gezeigt, dass die NSE ein wertvoller Marker für Karzinome neuroendokrinen Ursprungs wie dem kleinzelligen Lungenkarzinom (Burghuber 1990, Fischbach 1989, Gasser 1988), Neuroblastom, Karzinoidtumor, Melanom, Seminom, Merkel Zell Karzinom, Medulloblastom oder Retinoblastom ist (Gerbitz 1986). Außerdem kommt sie bei verschiedenen benignen Erkrankungen vor. Man findet erhöhte Werte bei benignen Lungenerkrankungen und zerebralen Erkrankungen, bei denen die NSE als Ausdruck einer zerebralen Schädigung in das Blut und bevorzugt auch in den Liquor abgegeben wird. Zu diesen Erkrankungen zählen: zerebrovaskuläre Meningitis, Encephalitis disseminata, spinozerebelläre Degeneration, Hirnischämie und -infarkte, intrazerebrale Hämatomate, Subarachnoidal-Blutung, Kopfverletzung, entzündliche Hirnerkrankungen, organische Epilepsien, Guillain-Barré-Syndrom, Schizophrenie, Jakob-Creutzfeldt-Erkrankung (Jacobi 1988, Vermuyten 1990). Bei Verwendung von Test-Kits verschiedener Hersteller ist mit unterschiedlichen NSE Werten zu rechnen. Bei Verlaufsbestimmungen sollte deshalb immer der gleiche Test verwendet werden und dieser zusammen mit dem Ergebnis angegeben werden. Des Weiteren muss man auf den Störfaktor einer Hämolyse aufpassen, da es wegen einer vermehrten Freisetzung von NSE aus den Erythrozyten zu falsch erhöhten NSE Werten kommen kann (Kato 1983). Ebenso kann auch nicht sachgemäß zentrifugiertes Blutplasma wegen einer möglichen Freisetzung von NSE aus Thrombozyten zu falschen Ergebnissen führen.

2.4.4 Pro-Gastrin-Releasing Peptide (ProGRP)

Pro-Gastrin-Releasing Peptide (ProGRP) ist ein längerlebiger Vorläufer des Gastrin-releasing Peptides, welches das Korrelat der Säugetiere zum Bombesin der Amphibien darstellt. Das Hormon GRP wurde erstmals aus Schweinemagen isoliert, sein Vorkommen ist beim Menschen insbesondere im Gastrointestinaltrakt, den Atemwegen und dem Nervensystem beschrieben worden. Es wurde mehrfach darüber berichtet, dass GRP durch Zellen des kleinzelligen Lungenkarzinoms freigesetzt wird bzw. in der Zellkultur das Wachstum von kleinzelligen Lungenkarzinomzellen sogar stimulieren kann (Yamaguchi 1995). Anfangs war es aufgrund der Instabilität des GRP (Halbwertszeit ungefähr 2 Minuten) unmöglich, eine leichte und reproduzierbare Methode für diesen Parameter zu entwickeln. Daher wurde das rekombinante ProGRP, eine gemeinsame Region der drei vorher geklonten menschlichen ProGRP-Moleküle, synthetisiert und ein ELISA-Test zur Bestimmung im Serum entwickelt (Stieber 1999a, Molina 2004).

ProGRP wird im Vergleich zu den anderen Tumormarkern CEA, CYFRA 21-1 und NSE häufiger von Zellen des kleinzelligen als des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms freigesetzt. Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom liegen der Median und die 95%-Perzentile von ProGRP ähnlich wie bei den benignen Lungenerkrankungen. Dennoch kann es vereinzelt beim nicht-kleinzelligen Karzinom zu hohen Konzentrationen bis >10000 ng/l kommen. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die meisten Lungenkarzinome gemischtzellige Karzinome sind und dass die diagnostische Sicherheit der Histologie von der Gewebeprobe sowie von der Anzahl und der Lokalisation der untersuchten Gewebeschnitte abhängt. Eine starke ProGRP Freisetzung weist zumindest auf eine teilweise kleinzellige Komponente des Tumors und damit auf andere therapeutische Optionen hin.

Außerdem ist es den anderen Markern in Hinblick auf die Tumor-und Organspezifität überlegen. Das hohe Diskriminationsvermögen von ProGRP ergibt sich daraus, dass der Marker im Rahmen verschiedenster benigner Erkrankungen nur in sehr geringen Mengen freigesetzt wird. Bei gesunden Kontrollpersonen liegt die ProGRP Konzentration bei 2-75 ng/l. Bei benignen Erkrankungen der Brustdrüse (Mastopathie, Mastitis), der Lunge (Sarkoidose, Tuberkulose, COPD, Hamartome, chronische oder akute Pneumonie), des Gastrointestinaltraktes (Leberzirrhose, akute oder chronische Hepatitis, Cholelithiasis, Cholangitis, akute oder chronische Pankreatitis,

Pankreaszysten, Gastritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) liegen die Mediane zwischen 10 und 70 ng/l, die höchsten Werte bis 350 ng/l werden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gemessen (Yamaguchi 2003, Nakahama 1998).

2.5 Therapie des Lungenkarzinoms

Bei der Behandlung des Lungenkarzinoms ist die genaue histologische Typisierung sowie die Tumorausbreitung und die damit zusammenhängende Prognose von enormer Wichtigkeit. Die Diagnose des Pathologen, ob ein kleinzelliges oder nicht-kleinzelliges Karzinom vorliegt, beeinflusst entscheidend den Weg für das weitere therapeutische Vorgehen.

2.5.1 Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

Bei der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms steht die Operation im Vordergrund und hierbei bietet allein die kurative Lungenresektion (R0) potentielle Heilungschancen oder zumindest Aussicht auf ein langfristiges Überleben. Das Ausmaß der Resektion wird von der Größe und der Lokalisation des Tumors sowie seinen Beziehungen zu den Nachbarorganen bestimmt. Durch neoadjuvante Therapie gelingt es, primär technisch nicht sicher resektable Tumoren so zu verkleinern, dass schließlich eine R0 Resektion doch noch möglich ist. Das Ausmaß der Resektion vermindert sich durch diese Vorbehandlung in der Regel jedoch nicht (Depierre 2002a, Depierre 2002b).

Standardeingriffe sind die Lobektomie (ggf. Bilobektomie auf der rechten Seite), die Pneumektomie und die sogenannte Manschettenresektion bei umschriebenen, aber zentral sitzenden Tumoren zur Vermeidung der funktionell ungünstigen Pneumektomie. Bei diesem Verfahren wird mit dem Lungenlappen zu beiden Seiten des tumorbefallenen Lappenostiums eine Manschette des zentralen Bronchus mitreseziert mit anschließender Anastomose der Bronchusstümpfe. Lungenresektionen geringeren Ausmaßes als die Lobektomie (wie z. B. anatomische Segmentresektion, atypische Resektion in Form einer Keilresektion) kommen nur als

diagnostische Eingriffe z.B. zur Abklärung eines Lungenrundherdes und bei funktionell stark eingeschränkten alten Patienten in Frage.

Allerdings wird die Fünfjahres-Überlebenschance nach Resektion des nicht-kleinzelligen Karzinoms global nur mit etwa 25-30% angegeben. Für die Prognose ist neben der Histologie vor allem das Tumorstadium und hier besonders der Lymphknotenstatus von Bedeutung. Ohne Berücksichtigung des histologischen Typs und des Gradings ergeben sich folgende Zahlenwerte für die Fünfjahres-Überlebenschance:

- Stadium I: Stadium IA (T1 N0): ca. 71,25%; Stadium IB (T2 N0): 57% (Smythe 2003c)
- Stadium II: Stadium IIA (T1N1): 52-57%; Stadium IIB (T2 N1 oder T3 N0) 33-48% (Rens 2000a)
- Stadium III A-N2: 23% (Mountain 1997a)

Folglich bieten die Stadien I und II die günstigste Voraussetzung für eine komplette Tumorentfernung. Während im Stadium IV allenfalls eine palliative Behandlung sinnvoll ist, muss das Stadium III differenziert betrachtet werden, da hier prognostisch sehr unterschiedliche Formen der lokal fortgeschrittenen Tumorausbreitung zusammengefasst sind: zum einen das sehr zentral oder organüberschreitende Wachstum des Primärtumors (T3, T4) und zum anderen der ipsi- oder kontralaterale mediastinale Lymphknotenbefall (N2, N3).

Während bei kontralateralem mediastinalem Lymphknotenbefall (N3, Stadium IIIB) kurative Eingriffe in der Regel schon technisch nicht möglich sind, gibt es im Stadium IIIA (N2) folgende drei Therapiekonzepte: eine primäre Operation mit möglichst radikaler Lymphadenektomie und Nachbestrahlung; eine primäre, alleinige Bestrahlung; eine neoadjuvante Chemotherapie mit sekundärer Resektion bei Remission und anschließender Strahlentherapie bzw. bei Nicht-Ansprechen auf die Chemotherapie alleinige Bestrahlung (Schalhorn 2002). Bei der therapeutischen Entscheidungsfindung im Stadium III ist die Mediastinoskopie von entscheidender Bedeutung. Während bei Patienten, die mediastinoskopisch einen negativen Lymphknotenbefall aufweisen und erst die Aufarbeitung des Operationspräparates die Zuordnung zum N2 Status erbringt, eine Fünfjahres-Überlebensrate von 30% erreicht wird, ist bei einem bereits präoperativ mediastinoskopisch nachweisbaren

Lymphknotenbefall die Indikation für eine Operation in kurativer Absicht zurückhaltend zu stellen.

Im Stadium III bedingen ein carinanaher Sitz des Tumors und hilusnaher Befall der Gefäße sowie eine Infiltration benachbarter Organstrukturen insgesamt eine schlechte Prognose, doch können kurative Eingriffe in Form erweiterter Resektionen durchaus sinnvoll sein, sofern eine komplette Resektion gelingt. Auch hier wird die Prognose wesentlich vom Lymphknotenstatus und nicht so sehr vom T Status bestimmt.

Bei peripheren Tumoren (T1 und T2) stellt die Lobektomie mit mediastinaler Lymphknotendissektion den Goldstandard dar, der mit einer Letalität von 2-3 % belastet ist. Bei zentralem oder lappenüberschreitendem Sitz ist eine Pneumektomie bzw. eine obere oder untere Bilobektomie erforderlich. Die Operationsletalität der einfachen Pneumektomie liegt in etwa bei 6%, sie steigt allerdings bei Erweiterung der Eingriffe und höherem Lebensalter an.

Vor jeder operativen Behandlung eines Lungenkarzinoms muss die postoperativ zu erwartende kardiopulmonale Funktion abgeschätzt werden, um einerseits keinem Patienten eine potentiell kurative Therapie vorzuenthalten, andererseits schwerwiegende postoperative Beeinträchtigungen zu vermeiden (Licker 1999). Die Ursachen postoperativer Morbidität und Letalität sind vielfältig. Demzufolge kann nicht anhand einzelner Lungenfunktions-oder hämodynamischer Parameter eine genaue und zuverlässige Vorhersage postoperativer Komplikationen vorgenommen werden. Die Operabilität sollte anhand von klinischen Parametern wie Alter, Geschlecht und Größe des Patienten eingestuft werden. Belastungsuntersuchungen bieten den Vorteil, dass gleichzeitig pulmonale und kardiale Risiken erfasst werden.

Die Chemotherapie des nicht-kleinzelligen Karzinoms ist trotz der in den letzten Jahren erzielten eindeutigen Fortschritte immer noch nicht befriedigend. Oft wurde der Wert der Chemotherapie in der Behandlung des nicht-kleinzelligen Karzinoms generell in Frage gestellt, obwohl immer wieder eine Remission und eine klinische Besserung unter Chemotherapie erreicht werden konnte. Erst durch einige größere Studien, die Metaanalyse von 52 randomisierten Studien und die Studie von Cullen (*Cullen 1999*) konnte eindeutig belegt werden, dass cisplatinhaltige Chemotherapien das Überleben von Patienten mit nicht-kleinzelligem Karzinom signifikant verlängern (NSCLC collaborative group 1995, Cullen 1999, Schalhorn 2002). Die mediane Überlebenszeit stieg in der Studie von Cullen von 4,8 auf 6,9 Monate an. In der so wichtigen Metaanalyse konnte ein signifikanter Überlebensgewinn nur für cisplatinhaltige

Kombinationen gesichert werden. Zahlreiche moderne Kombinationen erwiesen sich ähnlich effektiv wie cisplatinhaltige Therapien, sodass Cisplatin heute oft z.B. durch Carboplatin ersetzt wird. Weitere neuere randomisierte Studien belegen eindeutig, dass selbst Monotherapien in der Lage sind, das Überleben der Patienten signifikant zu verlängern und/oder krankheitsbedingte Symptome und die Lebensqualität signifikant zu verbessern (Ranson 2000, Roszkowski 2000, Shepherd 2000). In der Monotherapie gelten Ifosfamid, Cisplatin, Mitomycin C und Vindesin mit mittleren Remissionsraten von 15% als effektiv, während für Adriamycin, Carboplatin und Vepesid in der Monotherapie nur Remissionsraten um 10% angegeben werden.

In den letzten Jahren wurde die Chemotherapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Karzinoms durch die Entwicklung neuer Substanzen erheblich bereichert, die in der Monotherapie in zahlreichen Studien zu Remissionsraten um 20% führen und die in der Mehrzahl zudem gut verträglich sind. Gemcitabine und Vinorelbin haben ebenso wie die Taxane Docetaxel und Paclitaxel große klinische Bedeutung erlangt. Im Vergleich zu der Monotherapie konnte mit einer Kombinationstherapie der gängigen, in der Monotherapie eingesetzten Chemotherapeutika, nur eine geringe Verbesserung der Überlebenszeit um im Median 1-2 Monate erreicht werden (Schalhorn 2002).

Abschließend muss man festhalten, dass bei der Chemotherapie des nicht-kleinzelligen Karzinoms zurzeit keine Therapie als der allgemein gültige Standard bezeichnet werden kann, dass Kombinationen im Vergleich zu einer Monotherapie zu höheren Remissionsraten und zu einem signifikantem Überlebensgewinn führen und dass Cis/Carboplatin und eine neue Substanz enthaltende Kombinationen im Vergleich untereinander zu ähnlichen Ergebnissen führen (Hanna 2004, Schiller 2002).

Zusätzlich hat die Strahlentherapie bei potentiell heilbaren Tumorstadien einen wichtigen Stellenwert in Hinblick auf ein multimodales Therapiekonzept. Im nicht resektablen Tumorstadium III und in funktionell inoperablen, weniger weit fortgeschrittenen Tumorstadien I-II stellt die perkutane Radiotherapie traditionell die Therapie der ersten Wahl dar, mit der die Chance auf eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle und Heilung besteht. Die Strahlentherapie wird außerdem bei einer Vielzahl von Patienten mit resektablen Tumoren peri-, prä- oder postoperativ, alleine oder im Rahmen einer simultanen oder sequentiellen Radio-Chemotherapie sowie bei

lokoregionären Tumorrezidiven nach Resektion in kurativer und bei weit fortgeschrittenen Tumoren in palliativer Intention eingesetzt.

2.5.2 Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms

Das kleinzellige Lungenkarzinom ist durch eine besonders hohe und rasche Proliferationsrate gekennzeichnet. Diese rasche Proliferationsrate geht mit einer hohen Sensitivität gegenüber Zytostatika einher. Daher ist die Chemotherapie in allen Stadien ein integraler Bestandteil des Therapiekonzeptes. Ziel der Chemotherapie beim kleinzelligen Karzinom muss besonders im Stadium limited disease immer eine Vollremission sein, da nur sie die Chance auf eine Langzeitremission und damit auch in Einzelfällen eine Heilung beinhaltet. Als therapeutische Behandlungsoptionen ergeben sich die Optionen der Monotherapie und der Kombinationstherapie. In der Klinik haben sich die Anthrazykline, die Epipodophyllotoxin-Derivate, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Methotrexat und die Platinverbindungen Cisplatin und Carboplatin in der Monotherapie bewährt. Während bei unvorbehandelten Patienten im Allgemeinen sehr günstige Remissionsraten erzielt werden, verschlechtern sich die Ergebnisse erheblich, wenn eine Substanz als Second-line Therapie eingesetzt wird. Im Allgemeinen werden in der Kombinationstherapie zwei bis drei der bereits in der Monotherapie effektiven Substanzen kombiniert. Eine Steigerung auf vier bis fünf Zytostatika führt zu größeren toxischen Nebenwirkungen, ohne dass die Gesamtprognose des Patienten erheblich verbessert werden kann (Laurie 2004). Die am häufigsten angewandten Protokolle, die nach wie vor den Standard darstellen, sind die Kombination aus Cisplatin/Etoposid (EP) bzw. die zuerst von Livingston beschriebene Kombination aus Adriamycin, Cyclophosphamid und Vincristin, üblicherweise als ACO abgekürzt (Livingston 1980). Nach einer Evidenz-basierten aktuellen Richtlinie, die unter Auswertung von 21 randomisierten Studien erstellt wurde, konnte für keines der verschiedenen anderen Therapieprotokolle eine echte und/oder klinisch relevante Überlegenheit nachgewiesen werden (Laurie 2004). Dies bedeutet, dass Cisplatin/Etoposid oder ACO oder die ACE-Therapie, in der Vincristin durch Etoposid ersetzt wurde, als Ersttherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms gewählt werden sollte. Die entsprechenden Protokolle sind in den Tabellen 7 und 8 dargestellt (Schalhorn 2006).

Tabelle 7: Chemotherapieprotokolle für das kleinzellige Lungenkarzinom

Cisplatin/ Etoposid (Noda 2002)

Cisplatin	80 mg/m ²	i.v. (Kurzinfusion)	Tag 1
Etoposid	100 mg/m ²	i.v. (1-h-Infusion)	Tag 1-3

Wiederholung alle 3 Wochen bzw. nach Normalisierung der Blutwerte

Normale Nierenfunktion und forcierte Diurese zwingende Voraussetzung

ACO-I (Livingston 1980)

Adriamycin	60 mg/m ²	i.v. (Kurzinfusion)	Tag 1
Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i.v. (Kurzinfusion)	Tag 1
Oncovin= Vincristin	≤2 mg/m ²	i.v. Bolus	Tag 1, (8), (16)

Vincristin Dosis altersabhängig: Alter ≤50 Jahre: 2 mg, ≤60 Jahre: 1,5 mg; > 60 Jahre: 1 mg,

Wiederholung alle 3 Wochen

ACE-Kombination (Klastersky 1995)

Adriamycin	45 mg/m ²	i.v. Kurzinfusion	Tag 1
Cyclophosphamid	1000 mg/m ²	i.v. Kurzinfusion	Tag 1
Etoposid	80 mg/m ²	i.v. 1-h-Infusion	

Wiederholung alle 3 Wochen unter Berücksichtigung der Blutwerte

EpiCO-Therapie (Drings 1986)

Epirubicin	70 mg/m ²	i.v. über 15-30 min	Tag 1
Cyclophosphamid	1000 mg/m ²	i.v. 30 min	Tag 1
Oncovin= Vincristin	2 mg/m ²	i.v. Bolus	Tag 1

Vincristin Dosis altersabhängig: Alter ≤50 Jahre: 2 mg, ≤60 Jahre: 1,5 mg; > 60 Jahre: 1 mg,

Wiederholung alle 3 Wochen unter Berücksichtigung des Blutbildes

Tabelle 8: Chemotherapieprotokolle für das kleinzellige Lungenkarzinom

Carboplatin/Etoposid (Kosmidis 1994)

Carboplatin	AUC 5 ^a	i.v. Kurzinfusion	Tag 1
Etoposid	100 mg/m ²	i.v. 1-h-Infusion	Tag 1-3

Wiederholung alle 3 Wochen bzw. nach Normalisierung der Blutwerte.

Paclitaxel/Etoposid/Carboplatin (Reck 2003)

Paclitaxel ^b	175 mg/m ²	i.v. über 3 h	Tag 4
Carboplatin	AUC 5 ^c	i.v. Kurzinfusion	Tag 4
Etoposid Stadium I-III B	125 mg/m ²	i.v. über 1 h	Tag 1-3
Etoposid Stadium IV	100 mg/m ²	i.v. über 1 h	Tag 1-3

Wiederholung alle 3 Wochen

Cisplatin/Irinotecan (Noda 2002)

Cisplatin	60 mg/m ²	i.v. Kurzinfusion	Tag 1
Irinotecan	60 mg/m ²	i.v. Kurzinfusion	Tag 1,8,15
Atropin	0,25 mg	½ h vor Irinotecan s.c.	

Wiederholung alle 4 Wochen bzw. nach Erholung von Toxizitäten (Diarrhoe)

Topotecan (Second-Line) (Evans 1985)

Topotecan	1,25 mg/m ²	i.v. 30 min Infusion	Tag 1-5
-----------	------------------------	----------------------	---------

Wiederholung alle 3 Wochen bzw. nach Normalisierung der Blutwerte.

^a Dosierung heute meist nach Ziel-AUC 5 mg/ml x min, Berechnung über Calvert Formel

^b Antiallergische Therapie vor Paclitaxel zwingend

^c Berechnung der Carboplatindosis nach der Calvert Formel (Calvert 1989)

Bei nicht vorbehandelten Patienten im Stadium limited disease werden heute mit den verschiedenen Kombinations-Chemotherapien plus lokaler Nachbestrahlung Remissionsraten von 70-95% einschließlich 40-70% kompletter Remissionen erzielt. Die mediane Überlebenszeit liegt bei 10 bis 15 Monaten, bei Patienten mit Vollremission steigt sie sogar auf bis zu 20 Monate an. Nach einem Jahr überleben im Allgemeinen 40-70% der Patienten. Die Langzeiterfolge sind aber auch im Stadium limited disease immer noch unbefriedigend, da nur in ca.10% mit einer Langzeitremission und damit mit einer Heilung gerechnet werden kann (Morstyn 1984, Niederle 1985, Ihde 1984).

Im Stadium extensive disease können mit den verschiedenen Therapieprotokollen noch sehr hohe Remissionsraten von 50-90% erzielt werden, die Zahl der Vollremissionen liegt jedoch nur zwischen 20 und 50%. Die mediane Überlebenszeit liegt bei 7-12 Monaten, die Einjahres-Überlebensrate bei 20-40%. Selbst nach Erreichen einer Vollremission kommt es in der Mehrzahl der Fälle sehr rasch zu einem Rückfall der Erkrankung. Langzeitremissionen und Heilung sind in diesem Stadium leider sehr selten (McCracken 1980).

Es stehen heute zahlreiche Therapieprotokolle zur Verfügung, die sich im klinischen Alltag als effektiv und praktikabel erwiesen haben.

Alle Versuche, ein Therapieprotokoll zu finden, das den anderen etablierten Protokollen in Bezug auf Remissionsraten und besonders auf das Langzeitüberleben überlegen ist, schlugen leider fehl. Nach der Metaanalyse von Laurie sind Cisplatin/Etoposid und ACO immer noch die Standardtherapien (Laurie 2004a).

In praktisch allen Zentren werden heute Kombinationen verwendet, die Anthrazykline, Alkylanzien (Cyclophosphamid, Ifosfamid), Platinsalze und/oder Etoposid enthalten. Die Wahl der jeweiligen Therapie wird entscheidend von Patientenkriterien, der Verträglichkeit und den jeweils spezifischen Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen und besonders von der Praktikabilität bestimmt. Als Faustregel kann gelten, dass bei Patienten mit limited disease die Chemotherapie eher etwas intensiver und vor allem konsequent durchgeführt werden soll. Im Stadium extensive disease sollten zu intensive Protokolle vermieden werden, da bei gesteigerter Toxizität dennoch nicht mit besseren Langzeitergebnissen gerechnet werden kann. Im Stadium limited disease und bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit extensive disease wird heute zumeist die ACE-Therapie verwendet. Diese Therapie zählt neben den

verschiedenen ACO-Modifikationen und Platin-haltigen Kombinationen zu den am häufigsten angewandten Therapieprotokollen.

Gemäß der evidence-based medicine gilt im Stadium limited disease eine zusätzliche Strahlentherapie heute als Standard. Bisher wird die Strahlentherapie zumeist nach der primären Chemotherapie durchgeführt. Im Stadium extensive disease kann die Chemotherapie durch strahlentherapeutische Maßnahmen ergänzt werden, wenn z.B. trotz Chemotherapie Lokalprobleme wie Husten, Hämoptysen oder Retentionspneumonien auftreten. Bei Bedarf müssen zur Palliation zusätzlich die lokale Laser- und die Brachytherapie sowie prothetische Maßnahmen in Betracht gezogen werden (Fried 2004, Huncharek 2004).

Der Vollständigkeit halber sei die Therapieoption einer Operation beim kleinzelligen Karzinom erwähnt. Meist liegt allerdings ein fortgeschrittenes Stadium vor, sodass operative Eingriffe von vornherein ausgeschlossen sind. Nach erfolgter Chemotherapie kann jedoch vor allem bei inkompletter Remission eine sekundäre Resektion als adjuvante Maßnahme oder zur Überprüfung des Therapieerfolges in Erwägung gezogen werden. In den selten Fällen eines histologisch gesicherten Stadiums I und II mit mediastinoskopisch ausgeschlossenen Lymphknotenbefall kann die primäre Resektion indiziert sein, die dann durch die übliche Chemotherapie ergänzt werden muss.

3 Material und Methode

3.1 Patientenkollektiv aus Großhadern

Es wurden diejenigen Patienten mit der Diagnose Lungenkarzinom oder benigne Lungenerkrankung in die Studie eingeschlossen, bei denen im Rahmen der Routinebestimmungen prätherapeutische Werte der drei im Labor des Institutes der Klinischen Chemie am Klinikum Großhadern, München, erhobenen Tumormarker CEA, CYFRA 21-1 und NSE vorhanden waren. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung lag zwischen 1980 und 2003. Da ProGRP erst in den letzten drei Jahren in die Routinediagnostik eingeführt wurde, sind insgesamt weniger Patienten mit diesem Marker vorhanden, daher wurde das Vorhandensein eines ProGRP Wertes nicht als Einschlusskriterium definiert. Insgesamt wurden N= 1747 Patienten in die Studie eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Krankenhauseinweisung stand bei einem Teil der Patienten die Diagnose eines Lungenkarzinoms bereits fest und sie wurden zur Therapie nach Großhadern überwiesen, bei einem anderen Teil lag der Verdacht eines Lungenkarzinoms vor. Bei diesen Patienten musste der Tumorauschluss oder eine mögliche Tumordiagnostik in vollem Umfang erst betrieben werden. Die Histologie, die Stadieneinteilung und der klinische Verlauf dieser Patienten wurde retrospektiv anhand der Akten des Klinikums Großhadern festgestellt.

Für die Gruppe der Lungenmetastasen eines anderen Primärtumors wurden diejenigen Patienten eingeschlossen, bei denen CEA- und CYFRA 21-1 Werte vorhanden waren, da dieses Kollektiv ansonsten zu klein geworden wäre. Außerdem ist bekannt, dass die Tumoren aus dem Gastrointestinaltrakt, aus dem Urogenitaltrakt und aus dem HNO- Bereich vermehrt diese beiden Marker freisetzen und weniger mit der Freisetzung von NSE oder ProGRP gerechnet werden muss. Als weiteres Kriterium zum Einschluss in die Studie wurde festgesetzt, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und der Erfassung der Tumormarkerwerte bereits eine Lungenmetastase vorhanden war und diese nicht erst im Verlauf der Erkrankung auftrat.

Bei allen Patienten wurde eine genaue Diagnostik zur Ermittlung der Histologie und des Stadiums mit den bildgebenden oder invasiven Mitteln nach dem empfohlenen Stufenschema bei unklarem pulmonalen Rundherd durchgeführt (siehe Kapitel

Diagnostik des Lungenkarzinoms, Abbildung 2). Die Ergebnisse der Staginguntersuchungen wurden mittels der TNM und der UICC Klassifikation festgehalten. Da dieses Procedere allerdings häufig Schwierigkeiten verursacht, konnte nicht bei allen Patienten ein genaues TNM Stadium von den Pathologen ermittelt werden. Es wurden dennoch alle Patienten in die Studie eingeschlossen, da für die Ermittlung von Faktoren zur Erleichterung der Differentialdiagnose eines unklaren Lungenrundherdes die genaue Diagnose von essentieller Bedeutung ist und nicht so sehr das Stadium.

Die Patienten wurden je nach Stadium und der davon abhängigen Prognose nach den neuesten und zum Zeitpunkt der Therapie gültigen Richtlinien behandelt.

Das Kollektiv der Lungenkarzinome setzte sich aus weiblichen (N=306) und männlichen (N=1019) Patienten zusammen, allerdings war der Anteil der männlichen Patienten aufgrund der höheren Inzidenz größer. Der Median des Alters lag kumulativ bei 63,2 Jahren.

Die genaue Zusammensetzung der erfassten Patienten ist in Tabelle 9 aufgezeigt.

Tabelle 9: Patientendaten für das Kollektiv aus Großhadern

	N	% männlich	Alter Median (Range)
Benigne Lungenerkrankung (BLK)	318	70%	57 (16-91)
Maligne Lungenerkrankung gesamt	1429	75%	63 (14-93)
Lungenmetastasen eines anderen Primärtumors (LMAP)	104	50%	63 (30-93)
Primäres Lungenkarzinom (LC)	1325	77%	63 (14-87)
SCLC	194	73%	62 (35-86)
NSCLC gesamt	1015	80%	63 (14-87)
Plattenepithelkarzinom (PE)	449	90%	64 (39-83)
Adenokarzinom (AD)	361	67%	62 (14-83)
Großzelliges Karzinom (GZ)	138	79%	64 (33-84)

3.2 Patientenkollektiv aus der Asklepioslungenfachklinik Gauting

Bei der Datenerhebung in der Asklepioslungenfachklinik Gauting galten ebenfalls die Diagnose benigne Lungenerkrankung, primäres Lungenkarzinom oder Lungenmetastase eines anderen Primärtumors als Einschlusskriterien. Im Gegensatz zu den Einschlusskriterien in das Kollektiv aus Großhadern wurden in das Kollektiv aus Gauting alle Patienten eingeschlossen, auch wenn der Wert eines Tumormarkers fehlte. Im Vergleich zu dem Kollektiv aus Großhadern wäre die Fallzahl in Gauting zu gering geworden und eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander verringert worden. Insgesamt wurden 1002 Patienten erfasst, wovon 244 Patienten unter einer benignen Lungenerkrankung litten, 37 Patienten Lungenmetastasen aufwiesen und 721 Patienten an einem primären Lungenkarzinom erkrankt waren.

Außerdem war das Vorhandensein von Laborparametern wichtig. Diese waren neben den bereits erwähnten Tumormarkern CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP die Parameter des Blutbildes (Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten), die Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid), die Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Albumin), die Leberwerte und Cholestaseparameter (Bilirubin, GOT, GPT, Alkalische Phosphatase, γ -GT), außerdem Cholesterin, Triglyzeride, Glucose, CRP und LDH. Der klinische Status bestehend aus Performance Score nach WHO und Gewichtsverlust sowie die Histologie, das Tumorstadium und die Laborparameter wurden anhand der Akten im Archiv der Asklepiosfachklinik ermittelt und notiert. Alle Patienten erhielten umfassende Staginguntersuchungen und eine den Standards angemessene Therapie.

Die genaue Zusammensetzung der erfassten Patienten ist in Tabelle 10 aufgezeigt.

Tabelle 10: Patientendaten für das Kollektiv aus Gauting

	N	% männlich	Alter Median (Range)
Benigne Lungenerkrankung (BLK)	244	57%	62 (18-89)
Maligne Lungenerkrankung gesamt	758	69%	64 (24-93)
Lungenmetastasen eines anderen Primärtumors (LMAP)	37	51%	61 (37-79)
Primäres Lungenkarzinom (LC)	721	70%	64 (24-93)
SCLC	186	70%	63 (37-89)
NSCLC gesamt	531	69%	64 (24-93)
Plattenepithelkarzinom (PE)	179	84%	65 (24-93)
Adenokarzinom (AD)	210	58%	64 (25-89)
Großzelliges Karzinom (GZ)	28	71%	64 (44-81)

3.3 Verteilung der Patienten

3.3.1 Diagnosen der benignen Lungenerkrankungen aus Großhadern und Gauting

Die Diagnosen der einzelnen benignen Lungenerkrankungen wurden zu den Gruppen akute Infektionen, akute Lungenerkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, Lungenrundherde sowie nicht weiter spezifizierte benigne Lungenerkrankungen (unspezifische Lungenerkrankungen) zusammengefasst. Von den insgesamt 318 Patienten mit benignen Lungenerkrankungen aus dem Klinikum Großhadern macht die Gruppe der chronischen Lungenerkrankungen mit N=135 den größten Anteil aus, gefolgt von akuten Infektionen mit N=61, dem benignen Lungenrundherd mit N=58, der unspezifischen Gruppe der benignen Lungenerkrankungen mit N=47 und zuletzt die Gruppe der akuten Lungenerkrankungen N=17.

Die selbe Einteilung erfolgte für die insgesamt 243 Patienten mit benignen Lungenerkrankung aus der Lungenfachklinik Gauting: unspezifische benigne Lungenerkrankungen N=86, chronische Lungenerkrankungen N=77, akute Infektionen N=63 und akute Lungenerkrankungen N=17.

Es ist wichtig, die benignen Lungenerkrankungen in Untergruppen einzuteilen, da in einigen größeren Studien (Hansen 1974, Hirai 1977, Rastel 1994, Stieber 1993a, Molina 1994a, Ebert 1994, Jacobi 1988, Vermuyten 1990) beschrieben wurde, dass bestimmte, vor allem chronische Lungenerkrankungen eine Erhöhung eines Tumormarkerwertes bewirken können. Dieses Phänomen ist hauptsächlich beim CYFRA 21-1 beschrieben worden, obwohl der Einfluss für die Differentialdiagnose zwischen benignen oder malignen Lungenerkrankungen als gering eingestuft wurde. In einer Studie von Bates (Bates 1985) wurde eine signifikant vermehrte Freisetzung von CYFRA 21-1 bei infektiösen Lungenerkrankungen wie Pneumonie oder Tuberkulose im Vergleich zu nicht-infektiösen Lungenerkrankungen beschrieben.

Die genauen Diagnosen der einzelnen Lungenerkrankungen sind in Tabelle 11 und 12 dargestellt.

Tabelle 11: Diagnosen der benignen Lungenerkrankungen aus Großhadern

Gruppierungen	Einzeldiagnosen	Anzahl der Patienten	
Akute Infektionen	Tuberkulose	25	
	Organisierte Pneumonie	3	
	Akute Pneumonie	19	
	Pleuraempyem	5	
	Pleuritis	4	
	Bronchitis	5	
	Summe Prozent		61 20%
Akute Lungenerkrankungen	Pneumothorax	2	
	Pleuraerguss	9	
	Haemoptysen	4	
	Atelektase	2	
	Summe Prozent		17 5%
Chronische Lungenerkrankungen	Sarkoidose	17	
	Aspergillom	6	
	Bronchogene Zyste	9	
	Lungenzyste	5	
	Hamartom	6	
	Chronische karnifizierende Pneumonie	12	
	Pleuraschwarte	4	
	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	15	
	Chronische Bronchitis	6	
	Asthma Bronchiale	2	
	Lungenemphysem	20	
	Bronchiektasie	4	
	Pneumokoniose	3	
	Lungengerüsterkrankung	1	
	Interstitielle Lungen- erkrankung	1	
	Lungenfibrose	22	
	Sklerodermie	2	
	Summe Prozent		135 42%
Benigne Lungenerkrankungen		Summe	47
		Prozent	15%
Lungenrundherd		Summe	58
		Prozent	18%

Tabelle 12: Diagnosen der benignen Lungenerkrankungen aus Gauting

Gruppierungen	Einzeldiagnosen	Anzahl der Patienten	
Akute Infektionen	Tuberkulose	15	
	Akute Pneumonie	28	
	Pleuraempyem	4	
	Bronchitis	16	
	Summe		63
		Prozent	26%
Akute Lungenerkrankungen	Pneumothorax	1	
	Pleuraerguss	16	
	Summe		17
		Prozent	7%
Chronische Lungenerkrankungen	Sarkoidose	20	
	Trachealstenose	2	
	Aspergillom	2	
	Asthma Bronchiale	9	
	Lungenemphysem	26	
	Lungenfibrose	18	
		Summe	77
		Prozent	32%
Benigne Lungenerkrankungen		Summe	86
		Prozent	35%

3.3.2 Zusammensetzung der Primärtumoren mit Lungenmetastasen aus Großhadern und Gauting

Nachdem ein Lungenrundherd in einem bildgebendem Verfahren entdeckt wurde und aufgrund des Erscheinungsbildes der dringende Verdacht eines malignen Geschehens besteht, ist es wichtig zu klären, ob es sich dabei um ein primäres Lungenkarzinom oder um eine Lungenmetastase eines anderen Primärtumors handelt. Oftmals ist die Beantwortung dieser Frage sehr schwierig und nicht eindeutig zu klären. Aus diesem Grund wurde in die Studie als weiteres differentialdiagnostisches Kollektiv die Gruppe der Lungenmetastasen aufgenommen. Sowohl aus Gauting als auch aus Großhadern wurden dafür die Patientenakten studiert. Insgesamt konnten N=141 Patienten (N=104 Großhadern, N=37 Gauting) eingeschlossen werden, bei denen bei Diagnosestellung des Primärtumors mindestens eine Lungenmetastase vorlag. Als größte Gruppe der Primärtumoren waren die Karzinome aus dem Urogenitaltrakt und den Geschlechtsorganen (Großhadern: N=41, Gauting: N=15) vertreten, gefolgt von den Karzinomen aus dem Gastrointestinaltrakt (Großhadern: N=37, Gauting: N=11). Die Anzahl der Karzinome aus dem HNO- Bereich waren aus Großhadern 5 und aus Gauting 4. Die restlichen Karzinome waren endokrinen oder anderen Ursprungs (Großhadern: N=21, Gauting: N=7).

Die genaue Zusammensetzung sowie die Anzahl der Patienten sind in Tabelle 13 und 14 dargestellt.

Tabelle 13: Zusammensetzung der Primärtumoren mit Lungenmetastasen aus Großhadern

Diagnose in Gruppen	Einzeldiagnosen	Anzahl der Patienten	
Karzinome des Gastrointestinaltraktes	Ösophaguskarzinom	4	
	Magenkarzinom	2	
	Sigmakarzinom	1	
	Rektumkarzinom	9	
	Kolonkarzinom	8	
	Leberkarzinom	7	
	Pankreaskarzinom	6	
	Summe Prozent		37 36%
Karzinome des Urogenitaltraktes und der Geschlechtsorgane	Mammakarzinom	16	
	Ovarialkarzinom	2	
	Uterus-Korpus-Karzinom	1	
	Cervixkarzinom	5	
	Prostatakarzinom	1	
	Hodenkarzinom	1	
	Nierenzellkarzinom	13	
	Blasenkarzinom	2	
Summe Prozent		41 39%	
Karzinome aus dem HNO- Bereich	Mundbodenkarzinom	1	
	Hypopharynxkarzinom	3	
	Larynxkarzinom	1	
Summe Prozent		5 5%	
Karzinome endokrinen Ursprungs	Schilddrüsenkarzinom	4	
	Nebennierenkarzinom	1	
Summe Prozent		5 5%	
Maligne Erkrankungen anderen Ursprungs	Sarkom	3	
	Morbus Hodgkin	1	
	Unbekannter Primärtumor	12	
Summe Prozent		16 15%	

Tabelle 14: Zusammensetzung der Primärtumoren mit Lungenmetastasen aus Gauting

Diagnose in Gruppen	Einzeldiagnosen	Anzahl der Patienten	
Karzinome des Gastrointestinaltraktes	Magenkarzinom	2	
	Sigmakarzinom	1	
	Rektumkarzinom	4	
	Kolonkarzinom	4	
	Summe Prozent		11 30%
Karzinome des Urogenitaltraktes und der Geschlechtsorgane	Mammakarzinom	8	
	Endometriumkarzinom	1	
	Uteruskarzinom	1	
	Nierenzellkarzinom	5	
	Summe Prozent		15 41%
Karzinome aus dem HNO- Bereich	Mundbodenkarzinom	1	
	Nasopharynxkarzinom	1	
	Larynxkarzinom	1	
	Oropharynxkarzinom	1	
	Summe Prozent		4 11%
Maligne Erkrankungen anderen Ursprungs	Mesotheliom	1	
	Leiomyosarkom	2	
	Malignes Melanom	2	
	Karzinom	1	
	Malignes Thymom	1	
	Summe Prozent		7 19%

3.3.3 Histologische Verteilung der Patienten mit Lungenkarzinom aus Großhadern und Gauting

Von den 1325 Patienten mit primärem Lungenkarzinom aus dem Klinikum Großhadern hatten 1015 Patienten ein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) und 194 ein kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC). Das ungleiche Verhältnis dieser beiden histologischen Gruppen spiegelt mit 80% NSCLC und 20% SCLC die Inzidenzen dieser beiden histologischen Untergruppen wider. Im Falle von 116 Patienten konnte keine genaue und eindeutige histologische Einteilung herausgefunden werden. Diese Gruppe wurde im weiteren Verlauf mit „unbekannte Histologie und Sonderformen“ bezeichnet. In der Gruppe der NSCLC dominierte das Plattenepithelkarzinom (N=449), gefolgt vom Adenokarzinom (N=361) und dem großzelligen Karzinom (N=138). Auch hier kann festgestellt werden, dass die Zusammensetzung sehr der klinischen Realität der histologischen Verteilung entspricht. Des weiteren ergab sich eine Gruppe, die als „nicht-kleinzelliges Karzinom“ ohne weitere Klassifizierung in die Statistik einging (N=67).

Tabelle 15 listet die einzelnen histologischen Gruppen auf.

Tabelle 15: Verteilung der Histologie aus Großhadern

Histologie	Anzahl der Patienten und prozentualer Anteil
Alle Lungenkarzinome	1325
NSCLC	1015 / 76,6%
Plattenepithelkarzinom	449 / 44,2% von 1015
Adenokarzinom	361 / 35,5% von 1015
Großzelliges Karzinom	138 / 13,6% von 1015
Nicht-kleinzelliges Karzinom	67 / 6,6% von 1015
SCLC	194 / 14,7%
Sonderformen und unbekannte Histologie	116 / 8,7% von 1325

In der Asklepiosfachklinik Gauting hatten von den insgesamt 721 Patienten mit Lungenkarzinom 531 Patienten ein NSCLC und 186 Patienten ein SCLC. Bei fast allen Patienten konnte eine exakte Histologie ermittelt werden und den Gruppen Plattenepithelkarzinom (N=179), Adenokarzinom (N=210), großzelliges Karzinom (N=28), nicht-kleinzelliges Karzinom (N=114) und Sonderformen (N=4) zugeordnet werden (Tabelle 16).

Tabelle 16: Verteilung der Histologie aus Gauting

Histologie	Anzahl der Patienten und prozentualer Anteil
Alle Lungenkarzinome	721
NSCLC	531 / 73,6%
Plattenepithelkarzinom	179 / 33,7% von 531
Adenokarzinom	210 / 39,5% von 531
Großzelliges Karzinom	28 / 5,3% von 531
Nicht-kleinzelliges Karzinom	114 / 21,5% von 531
SCLC	186 / 25,8%
Sonderformen und unbekanntes Histologie	4 / 0,6% von 721

3.3.4 Stadieneinteilung der Patienten aus Großhadern und Gauting

Die Ergebnisse der Staginguntersuchungen wurden mittels der TNM Klassifikation und der UICC Stadieneinteilung festgehalten. Da dieses Procedere allerdings häufig Schwierigkeiten für die Pathologen verursacht, konnte bei nur 822 der insgesamt 1015 Patienten mit NSCLC aus dem Klinikum Großhadern ein genaues T Stadium ermittelt werden, lediglich bei 792 Patienten ein genaues N Stadium und bei 685 Patienten ein genaues M Stadium. In Hinblick auf die Tumorgröße machte das Stadium T2 mit 54,74% den größten Anteil aus. Die Stadien T1 und T3 waren mit ungefähr 19% fast gleich stark vertreten, das Stadium T4 stellte mit 8,2 % die kleinste Gruppe dar (Abbildung 3).

Bei den 792 Patienten mit Angaben zum Lymphknotenstatus zeigten 44,4% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keinen Lymphknotenbefall. Der Lymphknotenstatus mit der Klassifikation N1 und N2 bildete zwei gleich große Kollektive mit 25,9% und 25,8%. Das prognostisch ungünstige und weit fortgeschrittene Stadium N3 war bei 3,9% feststellbar (Abbildung 4).

Von den 872 Patienten mit bekanntem M Stadium hatten 70% der Patienten ein M0 Stadium, 30 % hatten bereits ein M1 Stadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Abbildung 5).

Die Stadieneinteilung des SCLC erfolgte wie bereits in limited disease (LD) und extensive Disease (ED). Allerdings konnte bei 67 Patienten, was 34,5% ausmacht, kein Stadium ermittelt werden (Abbildung 6). 62 Patienten hatten ein SCLC im Stadium limited disease und 65 Patienten eines im Stadium extensive disease. Somit waren von den Patienten mit bekanntem Stadium 48,8% im Stadium limited disease und 51,2% im Stadium extensive disease.

Anders verhielt es sich in Gauting. Dort konnte bei 511 Patienten mit NSCLC ein T Stadium ermittelt werden. Dabei war die Gruppe der T4 Tumoren mit 40% am stärksten vertreten (Abbildung 3). Ebenso waren 41% der 435 Patienten, bei denen ein genaues N Stadium ermittelt wurde, bereits im Stadium N3 (Abbildung 4). Von den 721 Patienten mit primärem Lungenkarzinom war bei 709 Patienten das genaue M Stadium bekannt. Hier hatten etwas mehr als die Hälfte der Patienten bei Diagnosestellung bereits Fernmetastasen (Abbildung 5).

Bei den Patienten mit SCLC waren die Hälfte im Stadium LD, die andere Hälfte im Stadium ED (Abbildung 6).

Zusammenfassend kann man sagen, dass in Gauting im Vergleich zu Großhadern die fortgeschrittenen Stadien überwogen.

Abbildung 3: Übersicht über die Tumorgöße (T Stadium) aus Großhadern (GH) und Gauting (Gau)

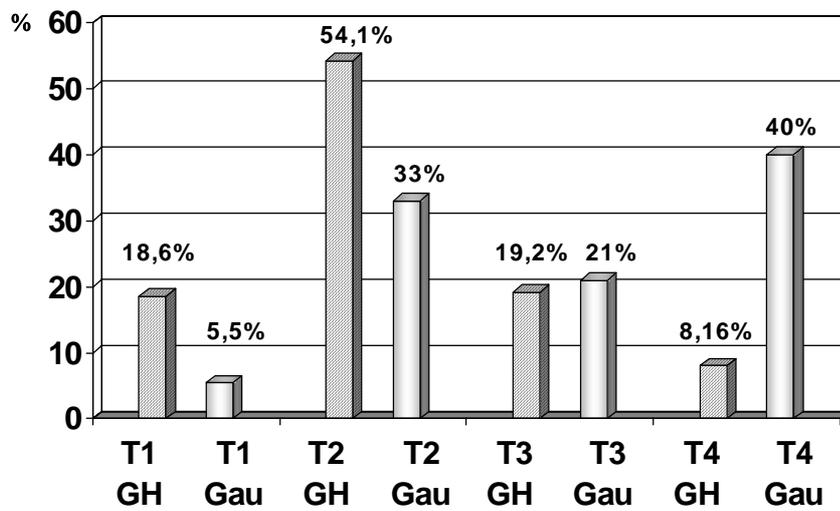


Abbildung 4: Übersicht über den Lymphknotenstatus (N Stadium) aus Großhadern (GH) und Gauting (Gau)

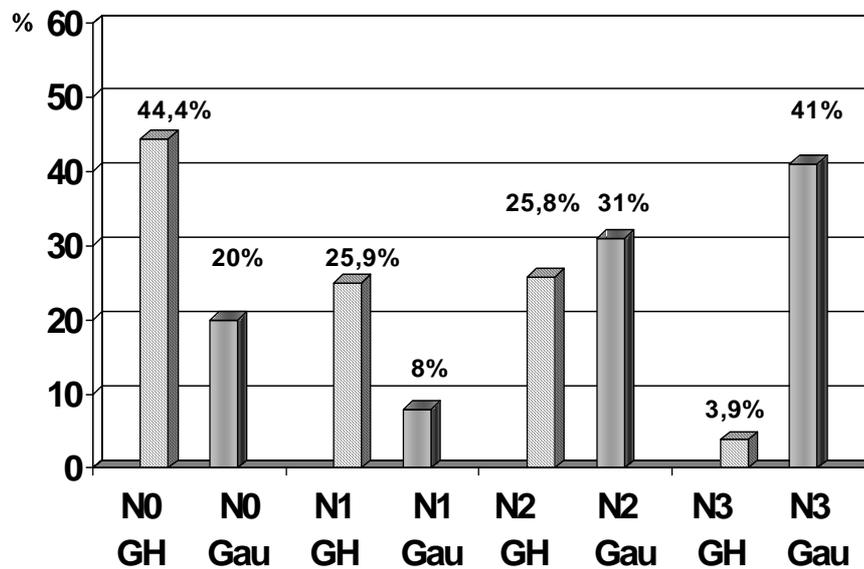


Abbildung 5: Übersicht über die Metastasierung (M Stadium) aus Großhadern (GH) und Gauting (Gau)

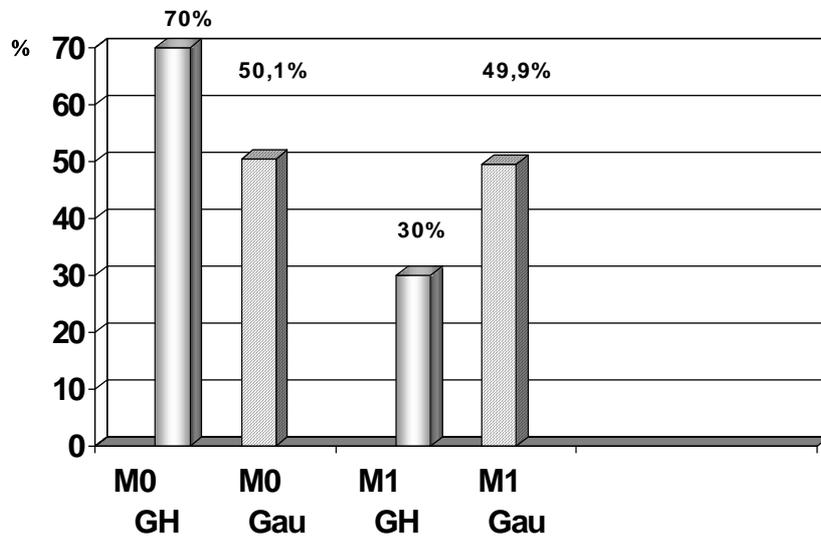
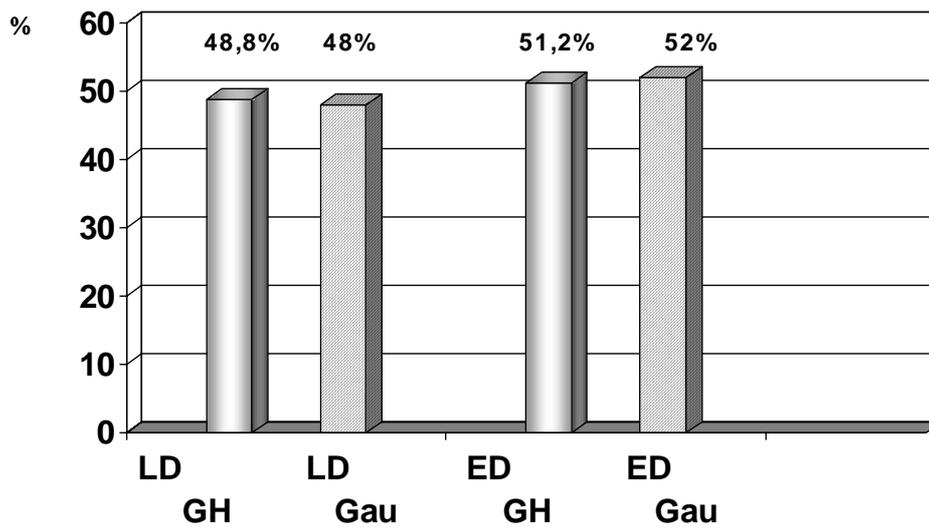


Abbildung 6: Übersicht über die Stadien LD bzw. ED für SCLC aus Großhadern (GH) und Gauting (Gau)



3.4 Tumormarkerbestimmung

3.4.1 Carcinoembryonales Antigen (CEA)

Für die Bestimmung der CEA Werte im Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern wurde CEA auf dem Gerät AxSYM von der Firma Abbott Laboratories (Chicago, Illinois, USA) verwendet, das auf der Technologie des Mikropartikel-Enzymimmunoassays (MEIA) basiert. Dieser Zweischnitt-Festphasen-Enzymimmunoassay arbeitet nach folgendem Prinzip:

1. Die Probe und die mit Anti-CEA beschichtete Mikropartikel werden inkubiert, das in der Probe enthaltene CEA wird an die mit Anti-CEA beschichtete Mikropartikel gebunden, es bildet sich ein Antigen-Antikörper-Komplex.
2. Ein Teil des Reaktionsgemisches wird auf eine Glasfibrermatrix übertragen, 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 ausgewaschen.
6. Das Substrat (4-Methylumbelliferyl-Phosphat) wird zugegeben und das fluoreszierende Produkt optisch gemessen.

Die Intra- und Interassay-Varianz lag innerhalb der geforderten Grenzen von < 5% bzw. <10%.

Zur Bestimmung der CEA Werte an der Asklepioslungenfachklinik Gauting wurde im Institut für Klinische Chemie das Gerät Elecsys von Roche Diagnostics (Mannheim) verwendet. Dieser Test reagiert mit den Epitopen 2 und 5 des CEA und basiert auf dem Sandwich-Prinzip:

1. Inkubation: zu einer 10 µl Probe wird ein biotinylierter monoklonaler CEA spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler CEA spezifischer Antikörper dazugegeben; diese bilden miteinander einen Sandwich-Komplex.
2. Inkubation: nach Zugabe von Streptavidin beschichteten Mikropartikeln wird der Komplex über Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden.
3. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden mit ProCell die ungebundenen Substanzen entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.
4. Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

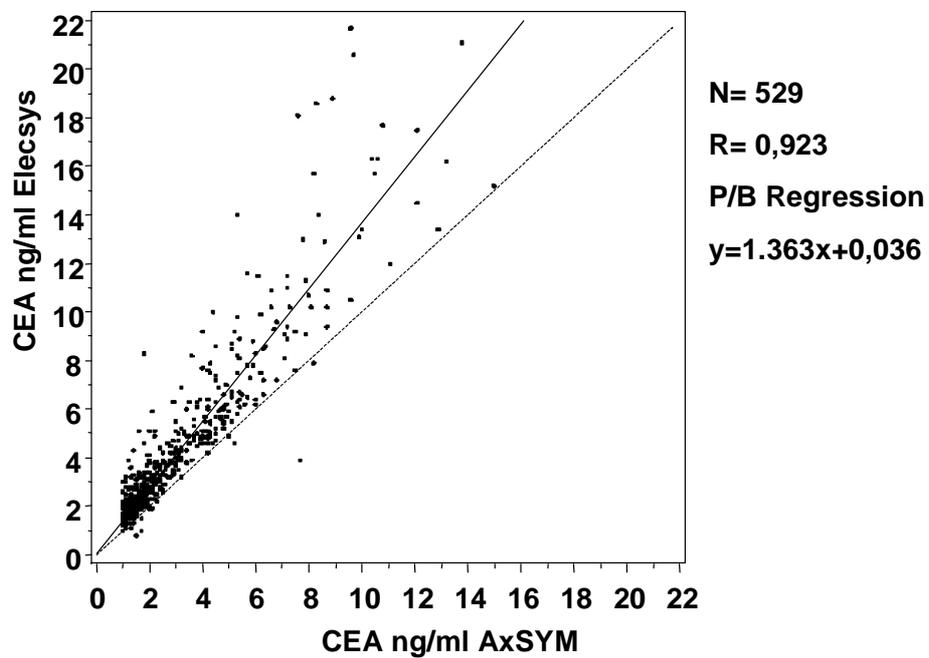
Die Intra- und Interassay-Varianz lag innerhalb der geforderten Grenzen von <5% bzw. < 10%.

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus Großhadern und aus Gauting zu erhalten, wurde im Klinikum Großhadern zu Beginn der Doktorarbeit ein Methodenvergleich zwischen dem CEA AxSYM Test und dem CEA Elecsys Test nach Passing und Bablok durchgeführt (Bablok1988). Die errechnete Gleichung lautete: $\text{CEA Elecsys} = 1.363 \times \text{CEA AxSYM} + 0,036$. Die Regressionsgerade für diese zwei Methoden ist in Abbildung 7 dargestellt.

Abbildung 7: Regressionsgerade nach Passing und Bablok für die zwei Methoden CEA Elecsys und AxSYM

--- Winkelhalbierende

___ Regressionsgerade nach Passing/Bablok



3.4.2 Cytokeratin-19-Fragmente (CYFRA 21-1)

Die Bestimmung der CYFRA 21-1 Werte wurde im Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern im Zeitintervall der retrospektiven Patientenerfassung (1980-2003) mit zwei verschiedenen Methoden durchgeführt: bis 1998 wurde CYFRA 21-1 auf dem Gerät ES 700 von Boehringer Mannheim (BM) und ab 1999 auf dem Gerät Elecsys von Roche Diagnostics (EL) bestimmt. Da diese beiden Tests nach unterschiedlichen Prinzipien arbeiten und nicht ohne weiteres die Messergebnisse miteinander verglichen und zu einem Kollektiv zusammengefasst werden dürfen, wurde für diese beiden Tests ein Methodenvergleich durchgeführt. Dies war möglich, da für N=114 Patienten Parallelbestimmungen von der gleichen Blutprobe gemacht wurden. Somit konnte eine Regressionsanalyse nach Bablok und Passing für CYFRA21-1 Werte < 15 ng/ml durchgeführt werden. Es wurde dieser eher niedrige Wertebereich ausgewählt, da die meisten Werte unterhalb dieses Cut-offs lagen und außerdem in diesem niedrigen Bereich Präzision besonders bedeutend ist. Der berechnete Intercept lag bei -0,3, der Slope bei 1. Folglich konnten die Werte des ES 700 Testes in den EL Test mit folgender Gleichung umgerechnet werden:

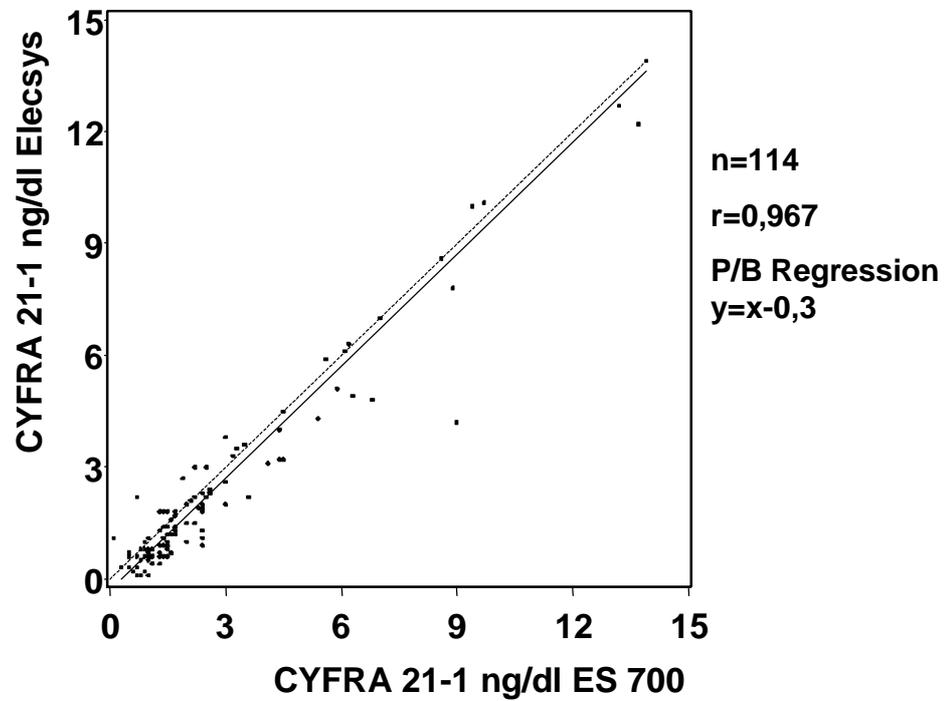
$CYFRA\ 21-1\ EL = ES\ 700 - 0,3$; diese Gleichung wurde nur für Werte >0,4 ng/ml benutzt, um negative Werte zu vermeiden.

Die Regressionsgerade nach Bablok und Passing ist in Abbildung 8 dargestellt.

Abbildung 8: Regressionsgerade für die zwei Methoden CYFRA 21-1 ES 700 und Elecsys

--- Winkelhalbierende

___ Regressionsgerade nach Passing / Bablock



Die CYFRA 21-1 Bestimmung erfolgte zuerst auf dem **ES 700** von Boehringer Mannheim (BM).

Das Testprinzip auf dem Elecsys Gerät zur Bestimmung von CYFRA 21-1 erfolgt nach dem Sandwich-Prinzip:

1. Inkubation: 20 µl Probe, ein biotinylierter monoklonaler Cytokeratin-19 spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler Cytokeratin-19 spezifischer Antikörper bilden einen Sandwich-Komplex.
2. Inkubation: nach der Zugabe von Streptavidin beschichteten Mikropartikeln wird der Komplex über Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden.
3. Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf der Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden mit ProCell die ungebundenen Substanzen entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.
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 Bestimmung der CYFRA 21-1 Werte an der Lungenfachklinik in Gauting erfolgte ebenfalls auf dem Elecsys Roche Gerät nach dem Sandwich-Prinzip.

3.4.3 Neuronen-spezifische Enolase (NSE)

Für die Bestimmung der NSE an der Asklepioslungenfachklinik in Gauting wurde der NSE-Test von Roche Diagnostics am Elecsys Gerät benutzt. Dieser Test läuft ebenfalls wie der CEA- und CYFRA 21-1-Test von Roche Diagnostics nach dem Sandwich-Prinzip ab.

1. Inkubation: 20 µl Probe wird mit einem biotinyliertem monoklonalem NSE spezifischen Antikörper und mit einem Ruthenium-Komplex markierten monoklonalem NSE spezifischen Antikörper zusammengebracht, was zur Bildung des Sandwich-Komplexes führt.
2. Nach der Zugabe von Streptavidin beschichteten Mikropartikeln wird der Komplex über die Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung an die Festphase gebunden.
3. Nun wird das Reaktionsgemisch in die Messzelle überführt und eine magnetische Einwirkung bewirkt eine Fixierung der Mikropartikel auf die Elektrode. Die ungebundenen Partikel werden durch einen Waschgang mit ProCell entfernt. Im nächsten Schritt wird die Chemolumineszenzmission mittels einer angelegten Spannung induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.
4. Die Ergebnisse werden mittels einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

Die Intra- und Interassayvarianz lag innerhalb der geforderten Grenzen.

Für die Bestimmung der NSE an der Universitätsklinik Großhadern ergab sich durch den langen Beobachtungszeitraum von 1988 bis 2003 die Problematik von 2 Methodenwechseln. In den Jahren 1980 bis 1996 wurde im Routinelabor der PHARMACIA Diagnostics Test (Schweden) nach dem RIA-Testprinzip benutzt, welches ein Doppel-Antikörper-Radioimmunoassay ist. In der Probe konkurrieren NSE mit einer bestimmten Menge ¹²⁵J- markiertem NSE um die Bindungsstellen der spezifischen Antikörper. Gebundene und freie NSE werden mit einem zweiten

Antikörper-Immunoabsorbent und anschließender Zentrifugation und Dekantierung getrennt. Anschließend wird die Radioaktivität gemessen. Die Radioaktivität ist der Menge der unmarkierten NSE in der Probe umgekehrt proportional.

In den Jahren 1997-1998 wurde die NSE mit dem Cobas Core Gerät von Roche bestimmt. Als Weiterentwicklung des Cobas Core EIA I Testprinzipes, welches ein Zweischnitt-Phasen-Prinzip unter Verwendung von spezifischen monoklonalen Antikörpern gegen NSE in Verbindung mit polyklonalen Antikörpern von Kaninchen darstellt, basiert der NSE Cobas Core EIA II Gerät auf einem Ein-Phasen-Enzym-Immuno-Assay Testprinzip. Bei Mäusen waren monoklonale Antikörper gegen γ -Enolase erhöht und zur optimalen Bestimmung am Cobas Core Enzym-Immuno-Assay ausgesucht. Die Antikörperkombination der Wahl ist zur Bindung der hochspezifische, monoklonale Antikörper für NSE 18E5, welcher auf Polystyryl Glaskugel fixiert ist, und zur Bestimmung der monoklonale Antikörper DN84B10, welcher von Meerrettich- Peroxidase und dem Substrat 3,3', 5,5'-Tetramethylbenzidin begleitet wird. Das daraus resultierende Substrat wird in einem voll automatisierten Immuno-Assay vom Sandwich-Typ gemessen (Muley 2003).

Das KRYPTOR TRACE-Prinzip von Brahms Diagnostic, Deutschland, der seit 1999 benutzt wird, ist ein Immunfluoreszenztest, der vor dem Hintergrund der sogenannten TRACE-Technologie entwickelt wurde (= Time Resolved Amplified Cryptate Emission). Diese basiert auf einem nicht-radiativen Energietransfer, der zwischen zwei Fluoreszenzmarkern stattfindet. Als Donator wird Europiumkryptat verwendet, als Akzeptor fungiert XL 665. Beim verwendeten Testprinzip sind beide Marker jeweils an einen Antikörper gebunden. Das Kryptormolekül emittiert nach Anregung ein langlebiges Fluoreszenzsignal bei 620 nm. XL 665 emittiert ein Signal bei 665 nm, welches eine kurze Lebenszeit besitzt, es sei denn, es wird durch einen Energietransfer vom Kryptormolekül angeregt. Diese Art der Interaktion erfordert zum einen die räumliche Nähe zwischen Donator und Akzeptor, wie sie bei einem immunologischen Komplex vorliegt, zum anderen muss das Emissionsspektrum des Donators gut mit dem Absorptionsspektrum übereinstimmen.

Nach Bildung des Antigen-Antikörper-Komplexes und der damit verbundenen Energieübertragung kommt es neben der zeitlichen Verlängerung des XL 665-Fluoreszenzsignals zu einer Verstärkung. Die Intensität des erhaltenen Signals ist proportional zur Antigenkonzentration. Durch Wahl geeigneter Emissionsfilter sowie

einer zeitverzögerten Messung wird eine absolute spezifische Erfassung des Immunkomplexes erreicht.

Die Fluoreszenzsignale von Akzeptor und Donator werden simultan bei 665 nm bzw. 620 nm gemessen. Dadurch kann das Verhältnis der Intensitäten beider Wellenlängen (665/620) kalkuliert werden. Die Quotientenbildung erlaubt eine direkte Korrektur von Unterschieden in der optischen Transmission des Mediums.

Das zu messende NSE wird nach dem Sandwich-Prinzip zwischen beiden Antikörpern gebunden. Die Intensität des Signals ist proportional der NSE-Konzentration in der Probe und die Standardkurve zeigt einen für immunoanalytische Assays typischen Verlauf.

Mit Hilfe von 183 Parallelbestimmungen mit dem RIA-Prinzip von PHARMACIA und dem Cobas Core Gerät von Roche konnte nach dem gleichen mathematischen Prinzip wie für die zwei Methoden der CYFRA 21-1 Bestimmung eine Umrechnungsgleichung ermittelt werden. Die eingeschlossenen Werte lagen $< 20\text{ng/ml}$. Der Intercept ergab $-1,826$ und der Slope $1,520$. Folglich ergab sich eine Gleichung zur Umrechnung der NSE Werte, die durch das RIA-Prinzip ermittelt wurden, in die Wertlagen, die auf dem Cobas Core Gerät von Roche gemessen wurden: $\text{NSE Cobas Core} = 1,52 * \text{RIA} - 1,826$. Die Regressionsgerade ist in Abbildung 9 dargestellt.

In einem weiteren Schritt wurde eine Regressionsanalyse nach Bablok/Passing für $N=189$ Patienten mit parallel bestimmten Werten des Cobas Core von Roche und des KRYPTOR TRACE Testes durchgeführt. Die bestimmte Gleichung ergab:

$\text{KRYPTOR} = 0,769 * \text{Cobas} + 1,008$. Die Regressionsgerade ist in Abbildung 10 illustriert.

Aufgrund dieser mathematischen Umrechnung ist es im Folgenden möglich, die NSE Werte so zu benutzen, als ob sie immer mit dem gleichen Test bestimmt wurden.

Zuletzt führten wir einen Methodenvergleich zwischen dem NSE KRYPTOR TRACE-Test und dem NSE Test auf dem Elecsys Gerät durch, um ebenfalls die Ergebnisse aus Großhadern und Gauting vergleichen zu können (Abbildung 11).

Abbildung 9: Regressionsgerade für die zwei Methoden NSE Cobas Core und NSE RIA (PHARMACIA)

--- Winkelhalbierende __ Regressionsgerade nach Passing/Bablok

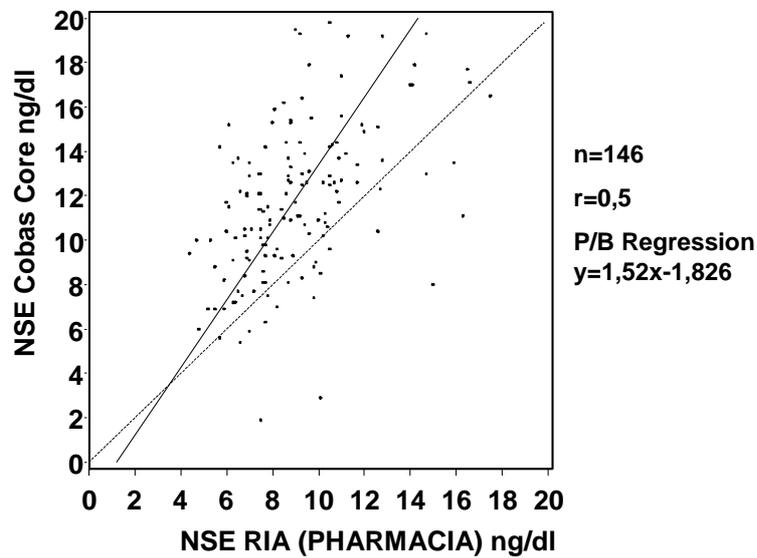


Abbildung 10: Regressionsgerade für die zwei Methoden NSE KRYPTOR und NSE Cobas Core

--- Winkelhalbierende __ Regressionsgerade nach Passing/Bablok

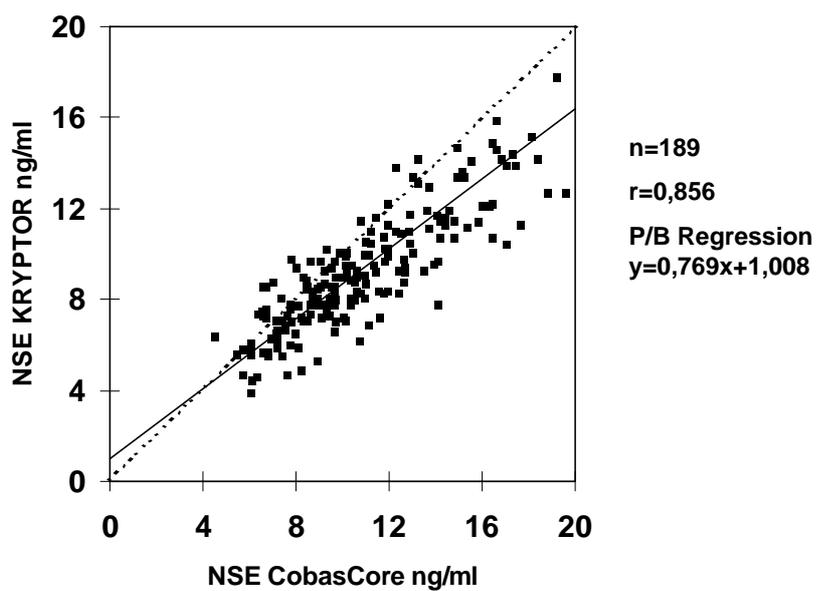
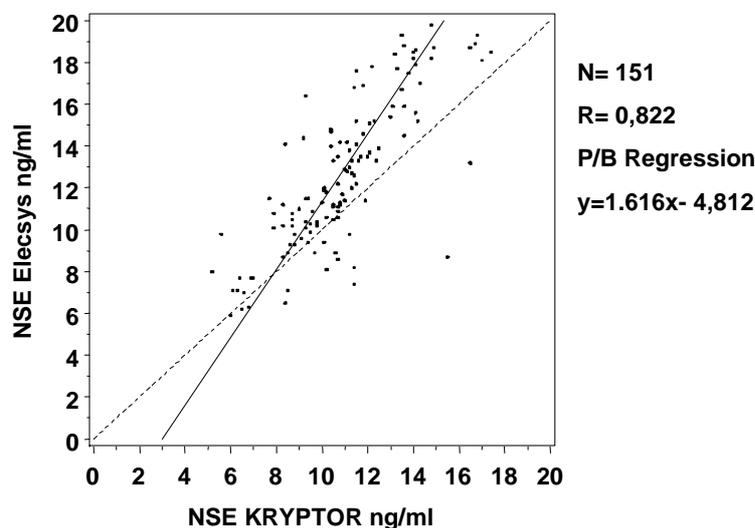


Abbildung 11: Regressionsgerade für die zwei Methoden NSE KRYPTOR und NSE Elecsys

--- Winkelhalbierende

— Regressionsgerade nach Passing / Bablock



3.4.4 Pro-Gastrin-Releasing Peptide (ProGRP)

Die Bestimmung des ProGRP erfolgte sowohl im Klinikum Großhadern als auch in der Asklepioslungenfachklinik Gauting mit dem ELISA Test von ALSI, Japan (IBL, Deutschland) (Aoyagi 1995).

Das Testprinzip beruht auf einem EIA zwei Phasen Sandwich-Assay. In der ersten Reaktion wird in eine Mikrotiterplatte, die mit Anti-ProGRP-Antikörpern beschichtet ist, das zu messende Serum hinzugegeben. Anschließend erfolgt die Zugabe von mit POD versetzten Anti-ProGRP-Antikörpern, eine zweite Reaktion findet statt. Nun wird eine Enzymreaktion ausgelöst, indem ein OPD Substrat beigemischt wird. Diese Lösung wird bei einer Wellenlänge von 490-495 nm im Photometer gemessen. Die Konzentrationen der Patientenproben werden direkt aus der Standardkurve abgelesen.

3.5 Statistik

Die Werteverteilungen der Tumormarker und sonstigen Laborparameter wurden als Einzelwerte in Dot plot-Grafiken, als Box plots (Median, Quartile, 5te und 95te Perzentile und Extremwerte als Punkte) sowie tabellarisch (Median, Wertebereich und 95te Perzentile) dargestellt. Zur Signifikanzprüfung wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

Um den Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Tumormarkerfreisetzung zu prüfen, wurde eine Varianzanalyse mit einem Test auf linearen Trend durchgeführt. Hierfür wurden die Daten in Ränge transformiert.

Korrelationen zwischen den verschiedenen Tumormarkern wurden mit dem Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet.

Relevante Diagnosegruppen, die betrachtet wurden, waren:

- benigne versus alle malignen Lungenerkrankungen
- primäres Lungenkarzinom versus Lungenmetastasen
- kleinzelliges versus nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Zum Vergleich der Diskriminationsfähigkeit der Tumormarker wurden Sensitivität und Spezifität berechnet und als Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Kurven dargestellt. Als quantitatives Maß wurde die Fläche unter der ROC Kurve (Area under the Curve = AUC) zusammen mit dem 95% Konfidenzintervall angegeben (Hanley 1982). Zusätzlich wurde die Sensitivität bei einem Cut-off mit 95% tiger Spezifität dargestellt.

Um den voneinander unabhängigen Beitrag verschiedener Variablen zur Diskriminierung zu ermitteln bzw. um eine diagnostische Verbesserung durch Kombination mehrerer Variablen zu erreichen, wird üblicherweise das logistische Regressionsmodell verwendet (Collett 1999).

Da es für jeden Tumormarker Wertlagen gibt, die mit einer benignen Erkrankung nicht mehr vereinbar sind und somit Patienten mit extrem hohen Wertlagen schon aufgrund eines einzelnen Tumormarkers gut zugeordnet werden können, wurden diese Patienten aus der logistischen Regression ausgeschlossen. Als Extremwert galten

dabei alle Werte oberhalb des 10-fachen Referenzwertes, das sind in Großhadern 30 ng/ml für CEA, 20 ng/ml für CYFRA 21-1, 125 ng/ml für NSE und 300 pg/ml für ProGRP; für Gauting differieren die Werte für CEA (50ng/ml) und NSE (152 ng/ml). Das logistische Modell wurde nur für Patienten, die nicht auf diese Weise schon eindeutig zuzuordnen waren, berechnet.

Für ein Regressionsmodell muss zunächst festgelegt werden, wie die Variablen skaliert werden, z. B. stetig, logarithmiert oder mit Cut-off.

Hierzu wurde zunächst eine Stetigkeitsprüfung vorgenommen, d. h. es wurde analysiert, ob das relative Risiko für Malignität in Abhängigkeit von der Tumormarkerkonzentration stetig anstieg. Die Variablen wurden in Quintile eingeteilt und die Werte auf einer logarithmischen Skala gegen die ebenfalls logarithmierte Odds ratio grafisch dargestellt. Zeigte ein Tumormarker Stetigkeit, so ging er in logarithmierter Form in die multivariate Analyse ein.

Konnte kein stetiger Anstieg der Odds ratio ermittelt werden, so ging der Tumormarker mit einem Cut-off in das logistische Regressionsmodell ein.

Um einen geeigneten Cut-off zu finden, wurden alle Werte zwischen der 5ten und der 95ten Perzentile mittels χ^2 - Test auf Signifikanz überprüft. Diese χ^2 -Werte wurden zusammen mit Sensitivität und Spezifität grafisch dargestellt. Gemäß den Empfehlungen von Altman et al wurde das Signifikanzniveau auf einen P-Wert von 0.0017 ($\chi^2 = 9.85$) adjustiert (Altman 1994). Dieser Wert ist als horizontale Linie in die Grafik eingezeichnet.

Für die Variable Alter wurde zusätzlich ein quadratischer Term im Modell geprüft.

Die endgültige Variablen-Selektion im Modell erfolgte vorwärts und rückwärts, also durch sukzessives Hinzufügen der nächst besten Variablen und durch sukzessives Weglassen der unwichtigsten Variablen jeweils zum Signifikanzniveau von 5%. Beide Methoden führten zum gleichen Ergebnis. Für diese endgültigen Variablen wurden dann auch Interaktionen geprüft.

Aus den Koeffizienten des logistischen Modells lässt sich ein Score berechnen. Die dargestellten Scores sind mit leave-one out Validierung berechnet, d. h. für jeden Patienten werden Koeffizienten benutzt, die aus einem Modell kommen, das ohne diesen Patienten berechnet wurde.

Alle statistischen Analysen wurden mit SAS-Software [SAS V8.2, SAS Institute Inc., Cary, NC] berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Tumormarkerverteilung

4.1.1 Werteverteilung von CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP

Die Werteverteilung der Tumormarker CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP wurde anhand von Dot plots, Box plots, Median, Range und 95ter Perzentile analysiert und im folgenden Kapitel beschrieben. Hierfür wurde das Gesamtkollektiv sowohl aus Großhadern als auch aus Gauting in die Gruppen benigne und maligne Lungenerkrankungen unterteilt. Die Gruppe der malignen Lungenerkrankungen beinhaltete die Lungenmetastasen ausgehend von einem anderen Primärtumor und das primäre Lungenkarzinom mit dessen Untergruppen SCLC und NSCLC. Zur weiteren histologischen Differenzierung erfolgte eine Unterteilung der Gruppe mit NSCLC in Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und großzellige Karzinome (Abbildung 12). Die Ergebnisse aus den beiden Kliniken Großhadern und Gauting wurden zunächst getrennt betrachtet und dann miteinander verglichen.

Einen einführenden Überblick über die Werteverteilung der Tumormarker sowohl in Großhadern als auch in Gauting bietet Tabelle 17 und 18 mit der Darstellung von Median, Range und 95ter Perzentile.

Abbildung 12: Einteilung des Kollektivs nach den verschiedenen Diagnosen und Histologien

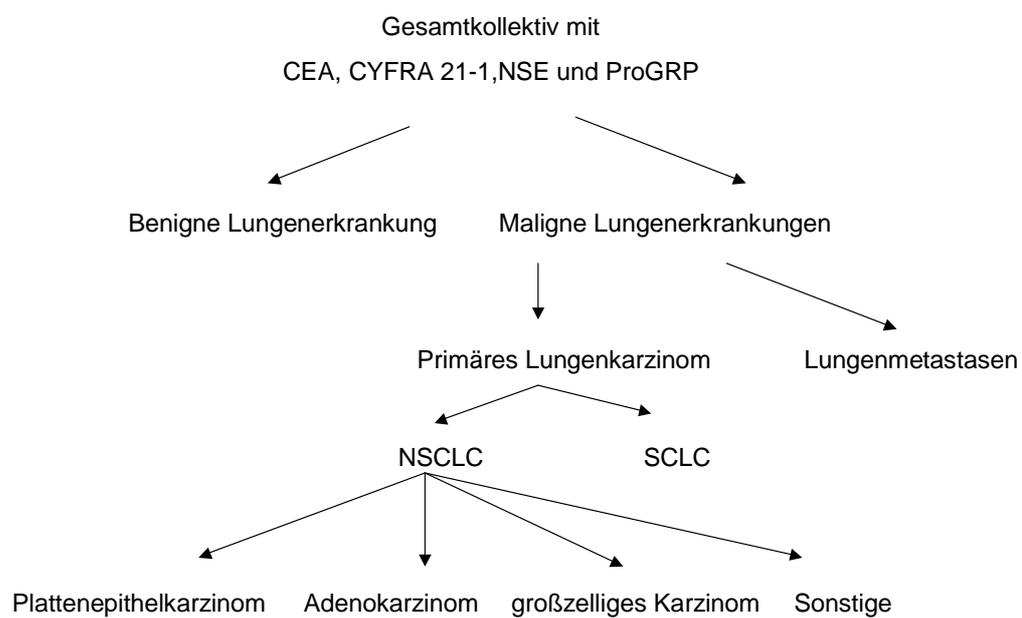


Tabelle 17: Verteilung der Serumwerte der Tumormarker CEA und CYFRA 21-1 aus Großhadern (GH) und Gauting (Gau)

		CEA ng/ml				CYFRA 21-1 ng/ml			
		N	Med	p95	Range	N	Med	p95	Range
BLK	GH	318	1.5	7.6	<1.0-17	318	0.9	3.9	0.1-37
	Gau	211	2.2	8.2	0.2-19	209	0.9	5.0	0.1-13
LMAP	GH	94	2.2	87.8	<1.0-2861	44	1.5	15.6	0.1-30
	Gau	37	4.2	524.9	0.2-766	37	2.2	148.6	0.0-353
Gesamtkollektiv LC	GH	1325	3.4	72.9	<1.0-15918	1325	2.3	22.8	0.1-875
	Gau	700	4.7	172.5	0.2-77695	693	3.4	30.9	0.1-1123
NSCLC	GH	1015	3.5	72.6	<1.0-15918	1015	2.5	25.5	0.1-875
	Gau	515	5.0	213	0.2-77695	510	4.1	39.2	0.1-1123
PE	GH	449	3.0	23.2	<1.0-1276	449	3.0	29.0	0.1-133
	Gau	171	4.0	24.7	0.3-188	169	5.3	57.7	0.1-408
AD	GH	361	4.6	135.0	<1.0-15918	361	1.8	16.0	0.1-334
	Gau	205	7.9	422.5	0.2-2039	203	3.7	29.7	0.1-239
GZ	GH	138	3.9	155.0	<1.0-990	138	2.9	23.7	0.1-95
	Gau	26	5.2	40.4	1.0-42	26	2.9	26.1	0.1-36
Sonstige	GH	67	2.9	46.7	1.0-2015	67	4.0	57.6	0.5-875
	Gau	113	6.0	190.0	0.2-77695	112	3.8	42.7	0.4-1123
SCLC	GH	194	3.5	88.0	<1.0-631	194	1.8	14.3	0.1-88
	Gau	181	3.9	113.4	0.3-3643	179	2.1	18.4	0.1-252

Tabelle 18: Verteilung der Serumwerte der Tumormarker NSE und ProGRP aus Großhadern (GH) und Gauting (Gau)

	NSE ng/ml				ProGRP pg/ml			
	N	Med	p95	Range	N	Med	p95	Range
BLK	GH	9.4	18.1	1.8-41	171	19.7	60.1	1.0-244
	Gau	200	12.6	20.7	183	18.0	56.0	1.0-84
LMAP	GH	37	10.7	36.6	29	18.8	51.4	1.0-55
	Gau	33	14.0	35.4	33	17.0	40.0	2.0-45
Gesamtkollektiv LC	GH	1325	10.6	54.2	612	22.1	80	0.3-33099
	Gau	678	15.6	114.0	636	20.0	2324	0.1-109316
NSCLC	GH	1015	10.2	24.6	439	20.6	54.6	1.0-2610
	Gau	496	14.1	36.8	469	16.0	55.0	0.1-1270
PE	GH	449	10.0	20.5	175	22.5	51.6	1.0-257
	Gau	166	13.8	36.0	148	15.8	59.0	1.0-1270
AD	GH	361	10.0	20.5	157	19.9	51.8	3.6-51.8
	Gau	196	14.4	36.8	193	16.0	50.0	1.0-100
GZ	GH	138	11.1	40.2	57	18.4	66.0	2.4-329
	Gau	25	12.5	26.7	23	19.0	53.0	3.0-62
Sonstige	GH	67	13.3	49.6	50	21.7	671.0	1.0-2610
	Gau	109	15.0	65.1	105	15.0	50.0	0.1-822
SCLC	GH	194	25.4	195.6	109	185	5457	0.3-33099
	Gau	178	40.9	282.0	163	341	9150	3.0-109316

4.1.1.1 Werteverteilung von CEA

In den folgenden Abbildungen (13 und 14) sind die Werteverteilungen von CEA in den verschiedenen Untergruppen der benignen Lungenerkrankungen anhand von Dot plots dargestellt. Es sei nochmals erwähnt, dass die Wertlagen aufgrund der unterschiedlichen Bestimmungsverfahren an den beiden Kliniken nicht eins zu eins miteinander verglichen werden können.

Betrachtet man Abbildung 13, so wird deutlich, dass in keiner der Untergruppen der benignen Lungenerkrankungen aus Großhadern CEA Werte über 12 ng/ml erreicht wurden. Die höchsten Werte wurden bei Lungenfibrose und Lungengerüsterkrankungen (max=11,8 ng/ml) sowie bei Tuberkulose, Asthma bronchiale und COPD und bei akut entzündlichen Lungenerkrankungen (Pneumonie, Pleuritis und Bronchitis) freigesetzt.

Die höchsten Werte für CEA wurden in Gauting in der Gruppe der Pleuraergüsse gemessen, wobei im Gesamtkollektiv kein Wert über 20 ng/ml bestimmt wurde. Darauf folgte wie in Großhadern die Gruppe der Lungenfibrose und akuten entzündlichen Lungenerkrankungen (Abbildung 14).

Bereits aus der Abbildung 13 und 14 geht hervor, dass CEA ab einem Wert von 20ng/ml 100% Spezifität für Malignität im Vergleich zu benignen Lungenerkrankungen erreichte. CEA wurde sowohl bei Lungenmetastasen eines anderen Primärtumors als auch beim Lungenkarzinom freigesetzt, allerdings wurde ein Wert über 200 ng/ml in der Gruppe der Lungenmetastasen nur in wenigen Ausnahmefällen erreicht. Diese Beobachtung macht deutlich, dass CEA auch von anderen Primärtumoren neben dem Lungenkarzinom freigesetzt wird, z.B. aus dem Gastrointestinaltrakt (Abbildung 15 und 16). Außerdem zeigte sich, dass in der Gruppe des NSCLC höhere Werte erreicht wurden als in der Gruppe des SCLC. In der Untergruppierung des NSCLC wiederum wurden die höchsten Werte in der Gruppe des Adenokarzinoms ermittelt, was vor allem in Abbildung 16 zu sehen ist.

Abbildung 15: Dot plots des Gesamtkollektivs für CEA aus Großhadern

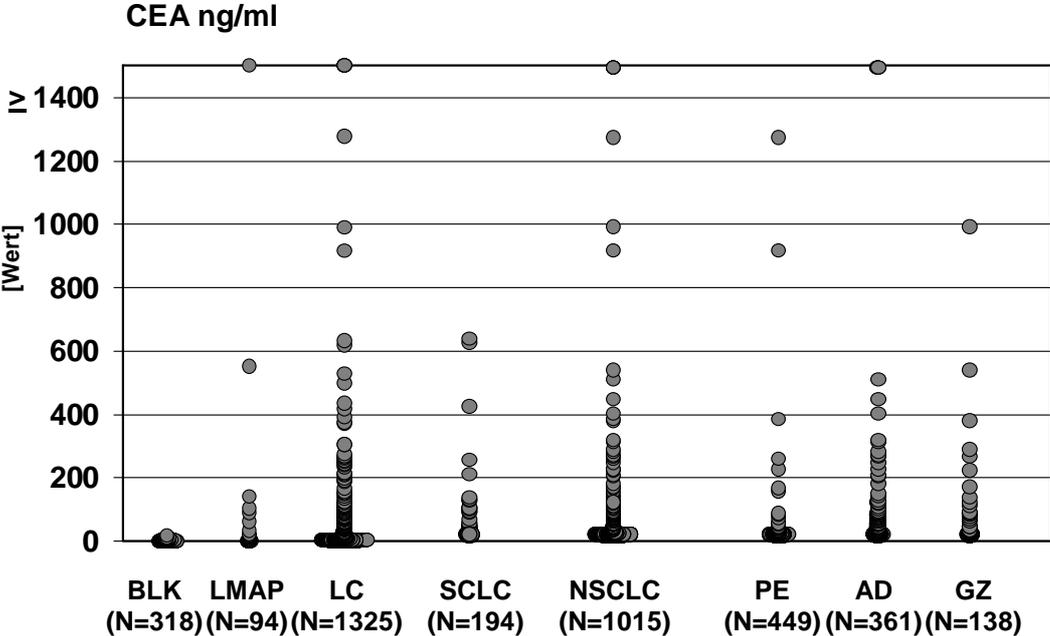
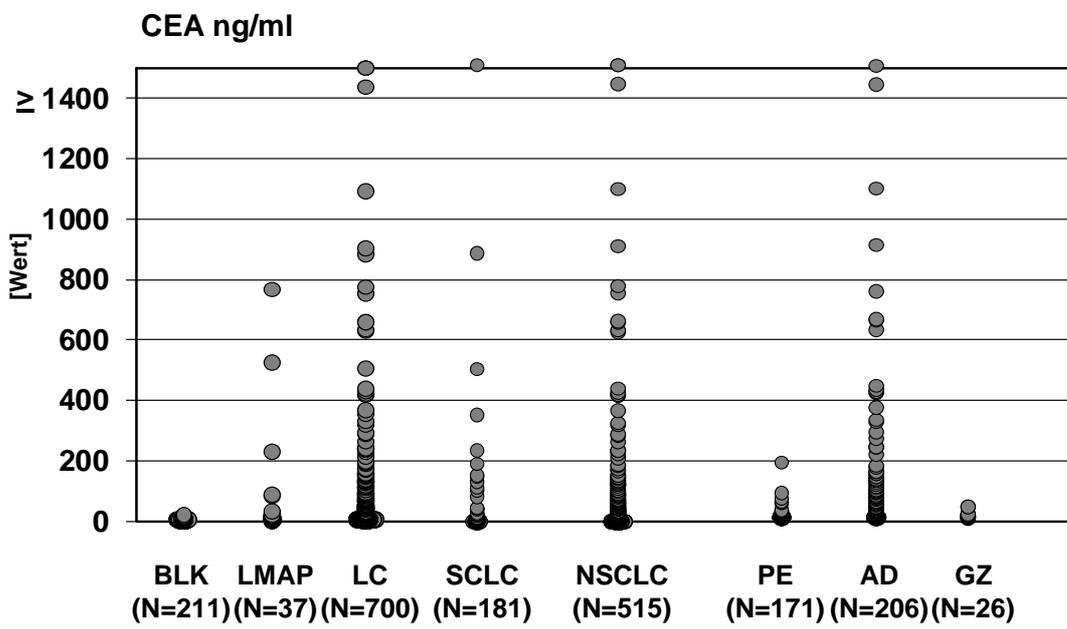


Abbildung 16: Dot plots des Gesamtkollektivs für CEA aus Gauting



CEA unterschied für die Berechnung aus Großhadern signifikant zwischen benignen Lungenerkrankungen und primärem Lungenkarzinom ($p=0.000$), zwischen Lungenmetastasen und primärem Lungenkarzinom ($p=0.0003$) sowie zwischen benignen Lungenerkrankungen und Lungenmetastasen ($p=0.001$) (Abbildung 17).

In Gauting ergab sich ebenfalls eine signifikante Unterscheidung zwischen benignen Lungenerkrankungen und Lungenkarzinom ($p=0.0000$) sowie zwischen benignen Lungenerkrankungen und Lungenmetastasen ($p=0.0061$), jedoch nicht zwischen Lungenmetastasen und primärem Lungenkarzinom ($p=0.2034$) (Abbildung 18). Dies könnte an der geringen Fallzahl der Lungenmetastasen in diesem Kollektiv liegen.

Abbildung 17: Box plots für CEA aus Großhadern

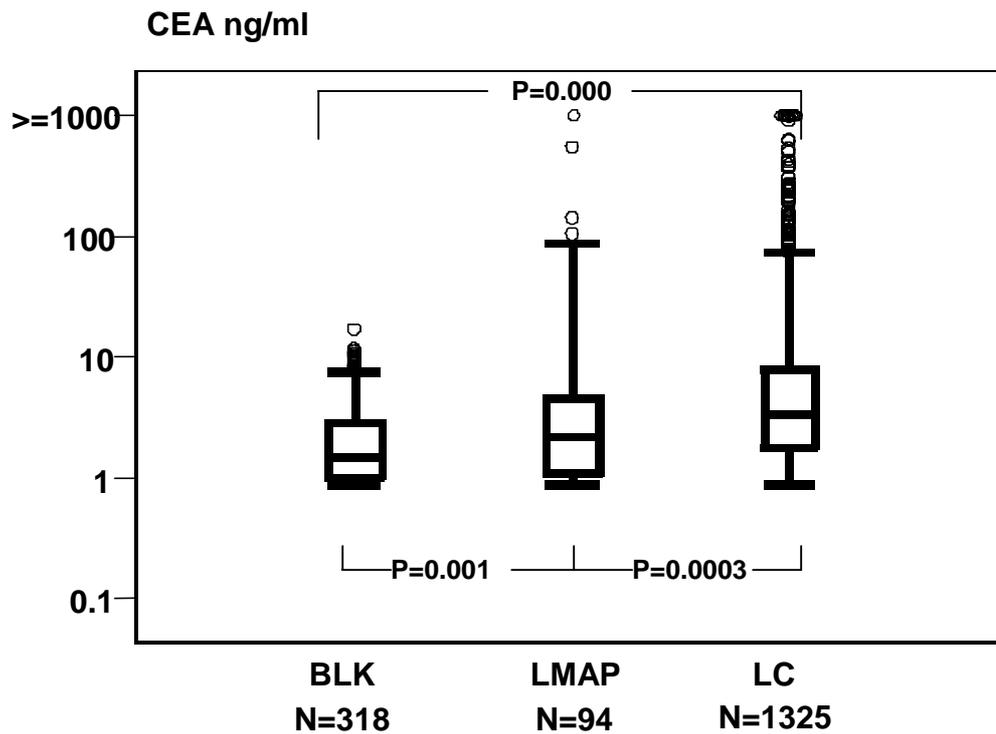
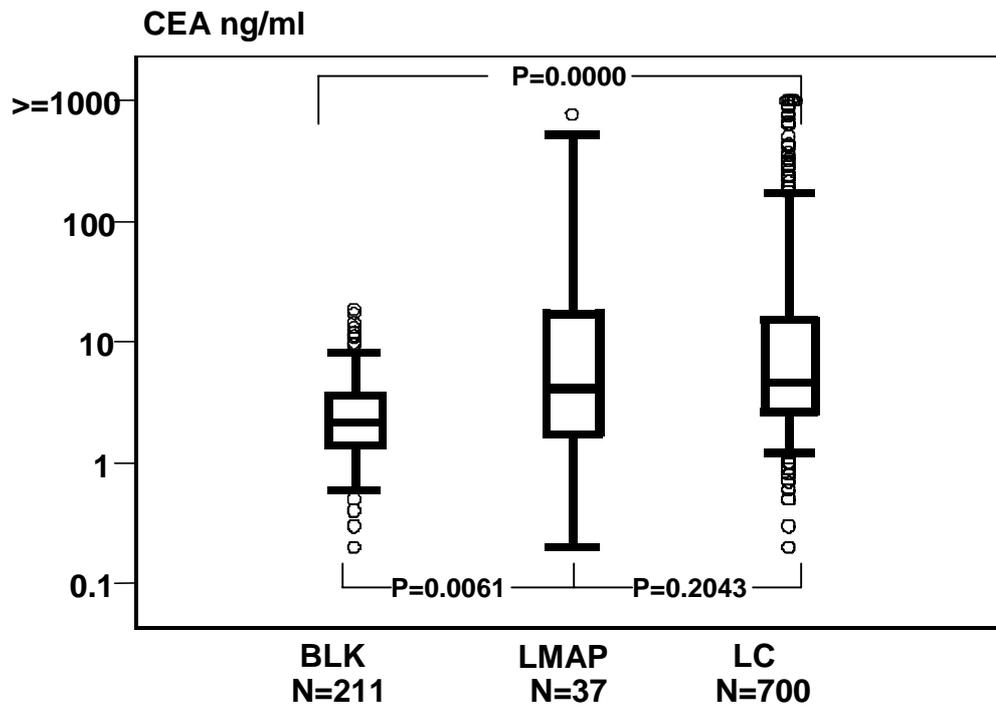


Abbildung 18: Box plots für CEA aus Gauting



Die Aufteilung in SCLC und NSCLC zeigte, dass CEA in Großhadern nicht signifikant zwischen den beiden histologischen Gruppen unterscheiden konnte (Abbildung 19). Auch der Median für beide Untergruppen war identisch (NSCLC: Großhadern: 3.5ng/ml und SCLC Großhadern: 3.5 ng/ml), (Tabelle 17).

Anders verhielt es sich in Gauting (Abbildung 20): dort unterschied CEA signifikant zwischen NSCLC und SCLC ($p=0.0000$), der Median lag für NSCLC bei 5.0 ng/ml, für SCLC bei 3.9 ng/ml (Tabelle 17). Diese beiden unterschiedlichen Ergebnisse ergaben sich vermutlich aus der Zusammensetzung der beiden Kollektive in Hinblick auf die Tumorstadien. Wie bereits in Kapitel 3.3.4 dargestellt, gingen in die Berechnung aus Gauting insgesamt mehr Patienten mit den fortgeschrittenen Stadien T4 und M1 ein. In den Untergruppen des NSCLC zeigte sich allerdings an beiden Kliniken, dass der Median bei Adenokarzinomen deutlich höhere Wertlagen (Großhadern: 4.6 ng/ml; Gauting: 7.9 ng/ml) erreichte als in den anderen Untergruppen. Dies wurde vor allem in Gauting sichtbar (Tabelle 17).

Abbildung 19: Box plots für CEA aus Großhadern

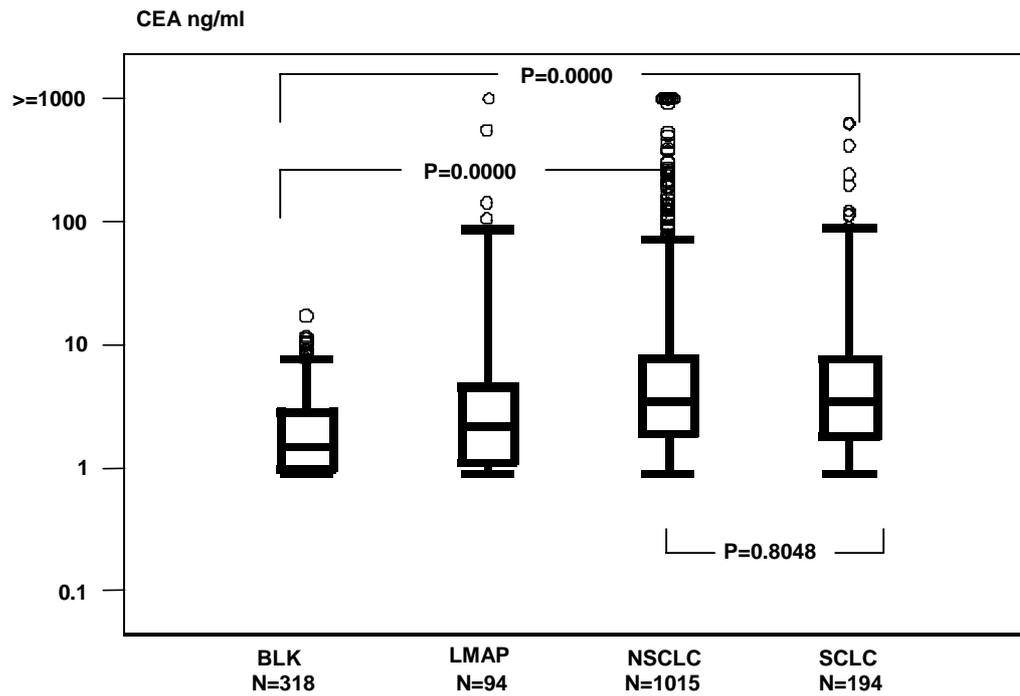
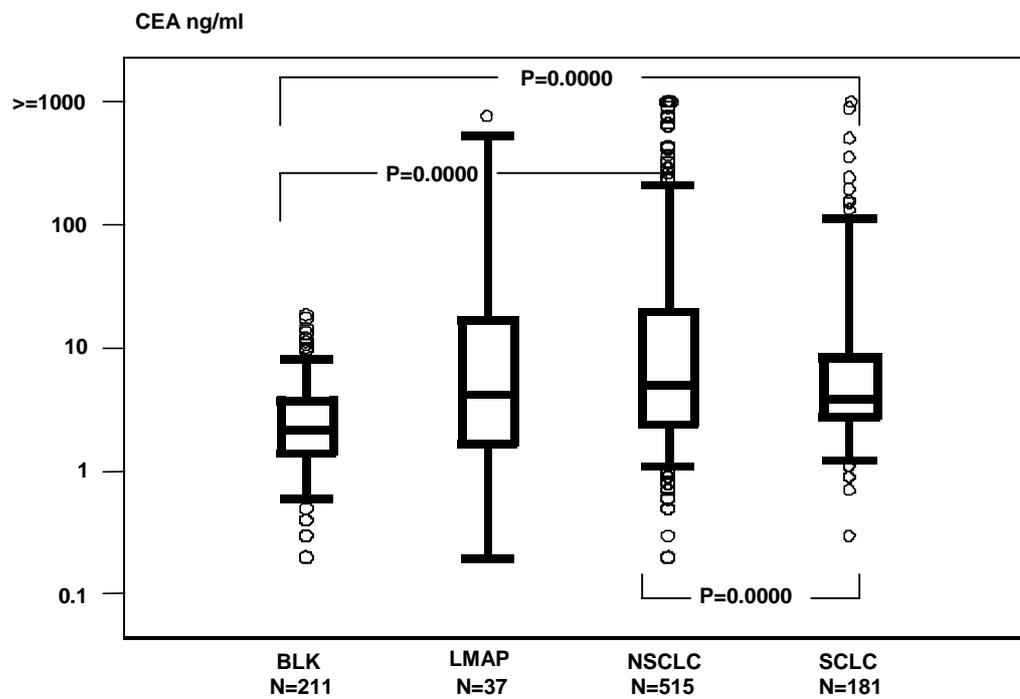


Abbildung 20: Box plots für CEA aus Gauting



Betrachtet man die Spezifität und die Sensitivität, so erreichte CEA in Bezug auf die Differenzierung zwischen malignen und benignen Lungenerkrankungen 100% Spezifität mit einer Sensitivität von 14% für Großhadern und mit einer Sensitivität von 22,4% für Gauting. Die dazugehörige Area under the curve (AUC) war 0,722 in Großhadern und 0,740 in Gauting. Hierbei zeigte sich kein Unterschied in der Berechnung benigner Lungenerkrankungen versus maligner Lungenerkrankungen oder versus Lungenkarzinom allein. Die Frage nach einer Lungenmetastase oder nach einem Lungenkarzinom war mit einer AUC von 0,609 für Großhadern bzw. von 0,564 für Gauting anhand von CEA nicht zu beantworten (Abbildungen 21-22).

Auch die AUC der ROC Kurven bestätigte, dass anhand von CEA keine gute Differenzierung der beiden histologischen Hauptgruppen vorgenommen werden konnte: Großhadern AUC=0,494; Gauting: AUC=0,456. Die 100% Spezifität lag für diese Fragestellung bei 0%.

Abbildung 21: ROC Kurven für CEA aus Großhadern

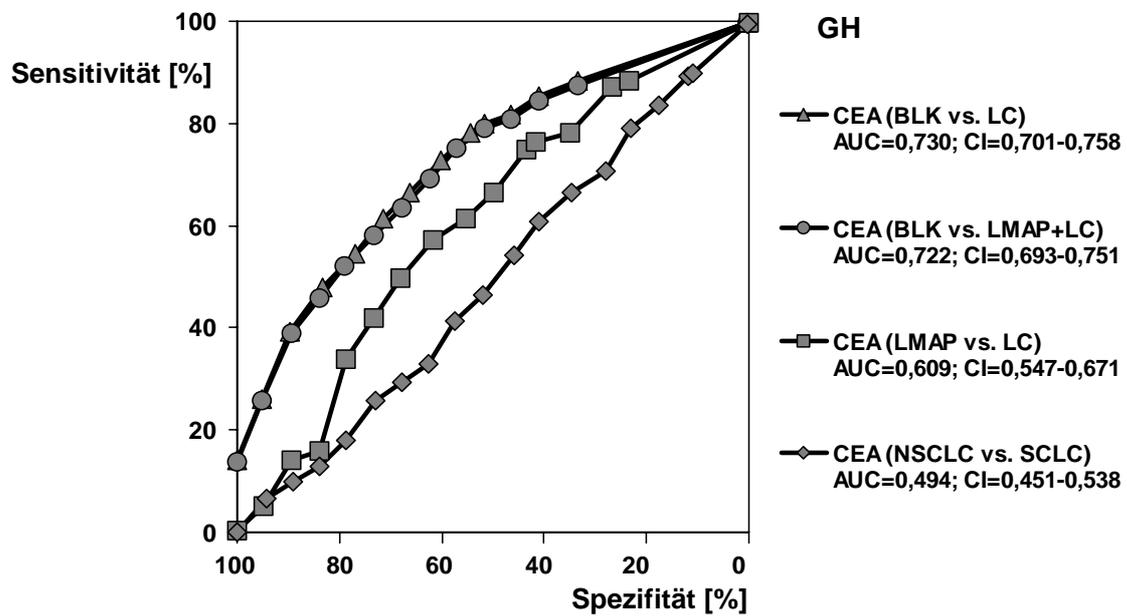
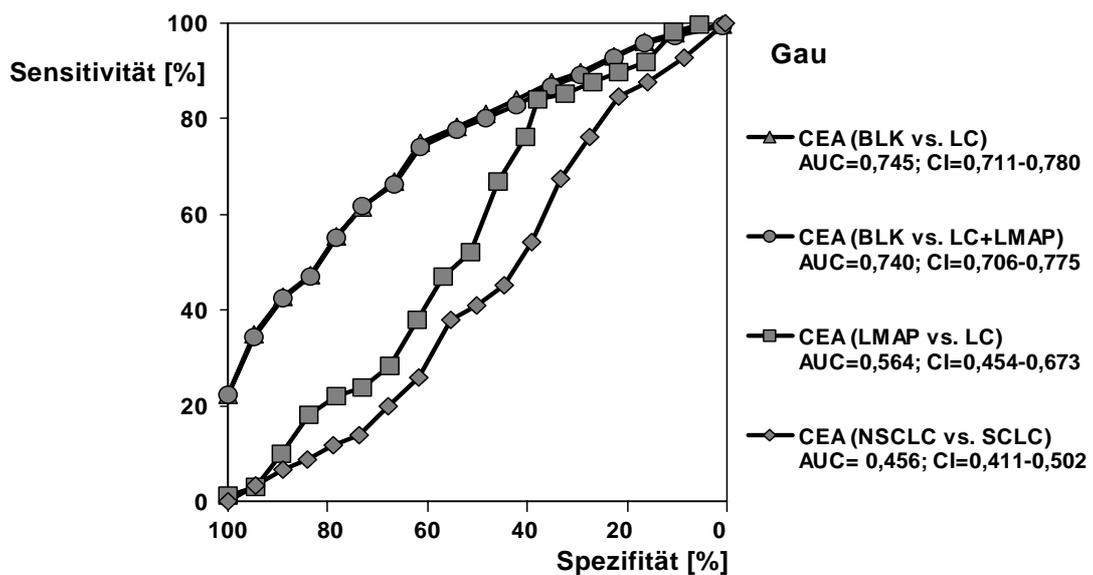


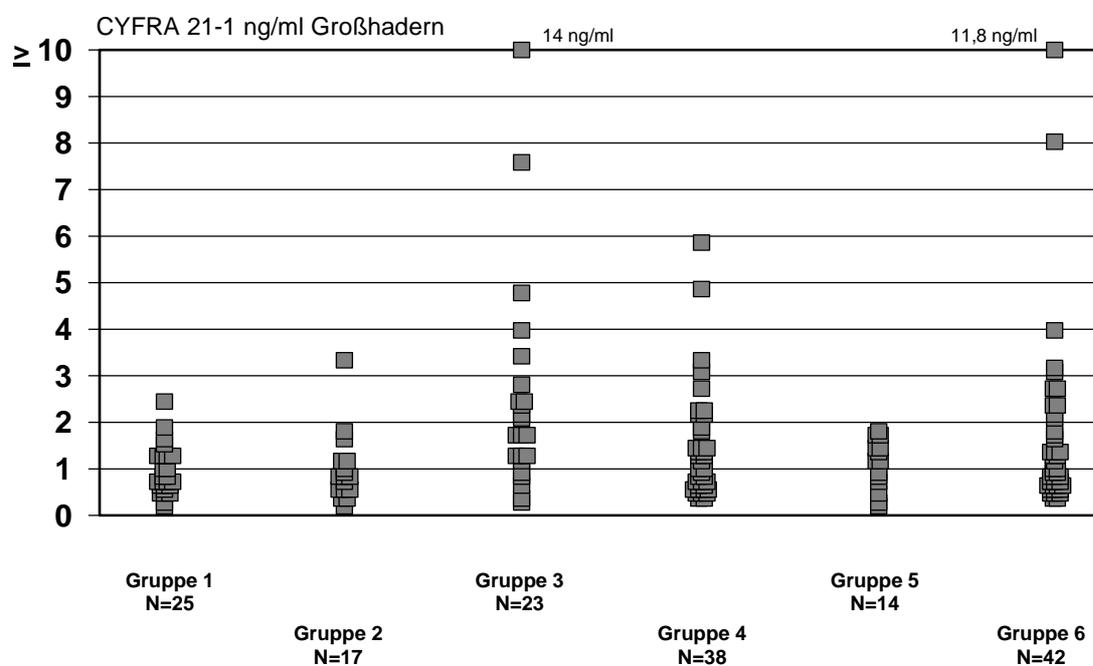
Abbildung 22: ROC Kurven für CEA aus Gauting



4.1.1.2 Werteverteilung von CYFRA 21-1

In den Abbildungen 23 und 24 ist die Werteverteilung von CYFRA 21-1 für die Untergruppen der benignen Kollektive aus Großhadern und Gauting anhand von Dot plots dargestellt. Man erkennt, dass die höchsten Werte in der Untergruppe mit Lungenfibrose und Lungengerüsterkrankungen sowie in der Gruppe der akuten entzündlichen Lungenerkrankungen (Gruppe 6) freigesetzt wurden.

Abbildung 23: Werteverteilung von CYFRA 21-1 für die Untergruppen des benignen Kollektivs aus Großhadern



Gruppe 1= Tuberkulose

Gruppe 2= Sarkoidose

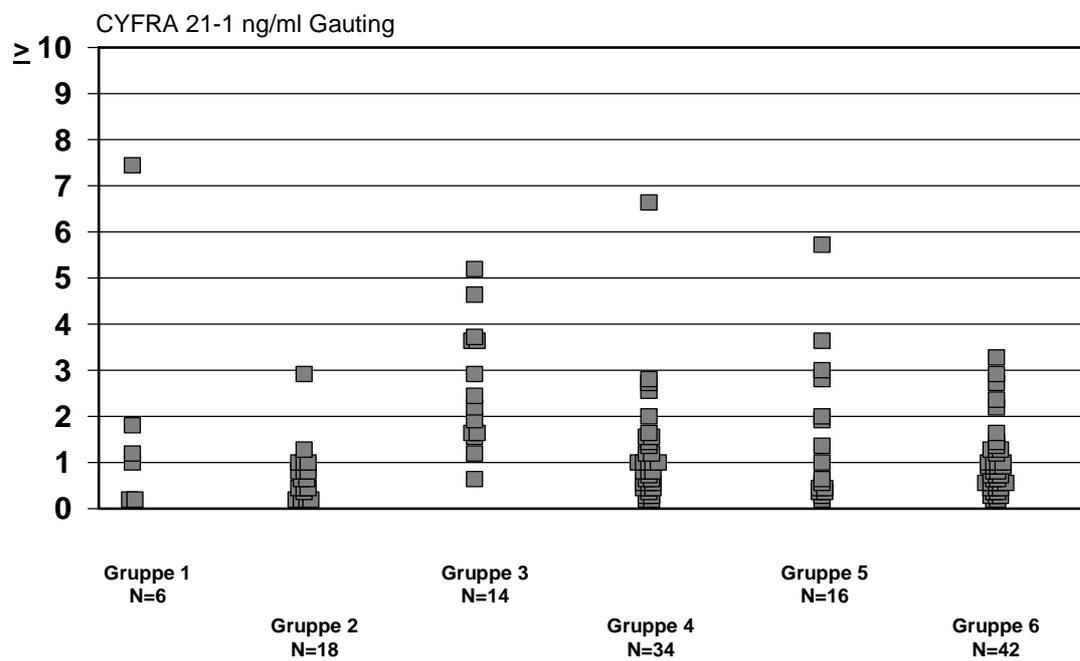
Gruppe 3= Lungenfibrose, Lungengerüsterkrankungen

Gruppe 4= COPD, Asthma bronchiale, Emphysem, interstitielle Lungenerkrankungen

Gruppe 5= Lungenzyste, Pleuraerguss

Gruppe 6= Pneumonie, Pleuritis, Bronchitis

Abbildung 24: Werteverteilung von CYFRA 21-1 für die Untergruppen des benignen Kollektivs aus Gauting



Gruppe 1= Tuberkulose

Gruppe 2= Sarkoidose

Gruppe 3= Lungenfibrose

Gruppe 4= Asthma bronchiale, Lungenemphysem

Gruppe 5= Pleuraerguss

Gruppe 6= Pleuraempyem, Pneumonie, Bronchitis

Wie in den Dot plots dargestellt (Abbildung 25 und 26), erreichten die CYFRA 21-1 Werte beim Lungenkarzinom deutlich höhere Werte als bei benignen Lungenerkrankungen oder bei Lungenmetastasen. In Großhadern wurde in diesen beiden Gruppen ein Wert über 50 ng/ml nicht erreicht, in Gauting lagen nur bei drei Patienten mit Lungenmetastasen die CYFRA 21-1 Werte über 50 ng/ml. Zusätzlich erkennt man, dass in der Gruppe des NSCLC deutlich höhere Werte für CYFRA 21-1 erreicht wurden als in der Gruppe des SCLC. In der Untergruppierung des NSCLC wurden in Gauting, wie in Abbildung 26 dargestellt, die höchsten Werte beim Plattenepithelkarzinom gemessen.

Abbildung 25: Dot plots für CYFRA 21-1 aus Großhadern

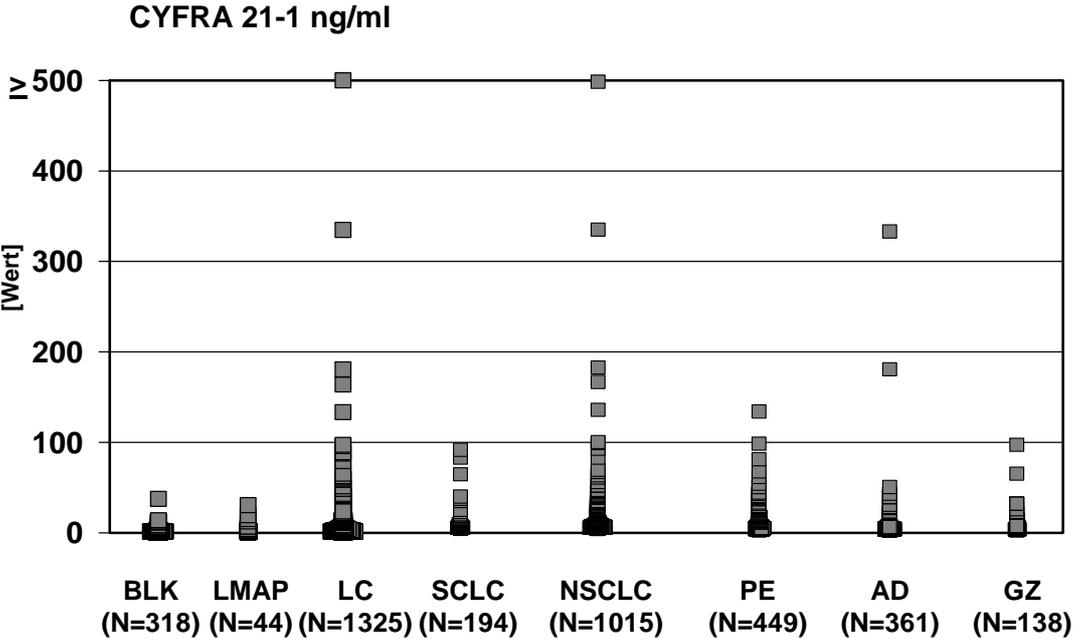
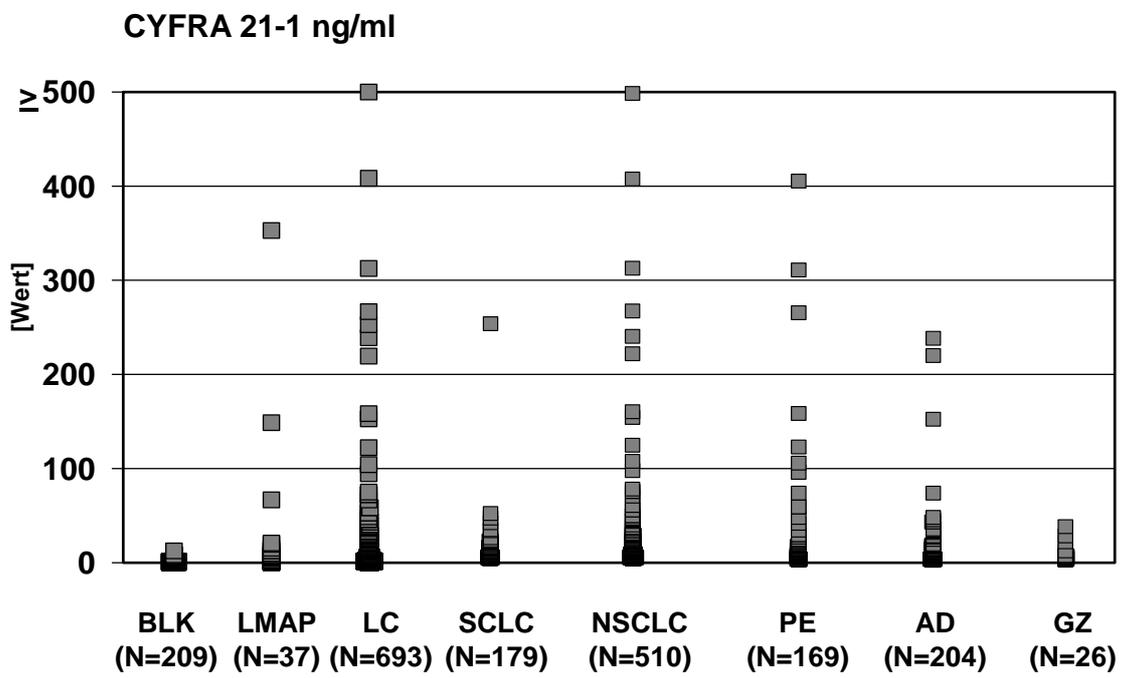


Abbildung 26: Dot plots für CYFRA 21-1 aus Gauting



CYFRA 21-1 unterschied wie CEA signifikant zwischen benignen Lungenerkrankungen und Lungenkarzinom ($p=0.0000$), zwischen Lungenmetastasen und benignen Lungenerkrankungen ($p=0.001$) sowie zwischen Lungenkarzinom und Lungenmetastasen ($p=0.0053$) am Klinikum Großhadern, siehe Abbildung 27.

In Gauting kam es ebenso wie bei CEA sowohl zu einer signifikanten Differenzierung zwischen benignen Lungenerkrankungen und Lungenkarzinom ($p=0.0000$) als auch zwischen benignen Lungenerkrankungen und Lungenmetastasen ($p=0.0000$), jedoch nicht zwischen Lungenmetastasen und Lungenkarzinom ($p=0.2717$) (Abbildung 28).

Abbildung 27: Box plots für CYFRA 21-1 aus Großhadern

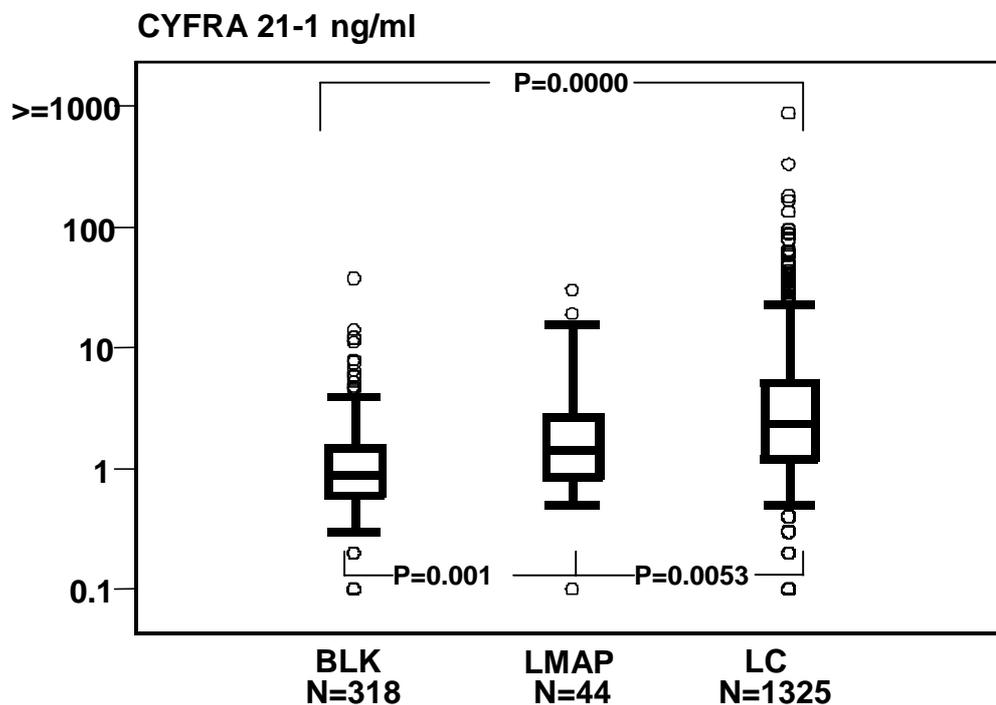
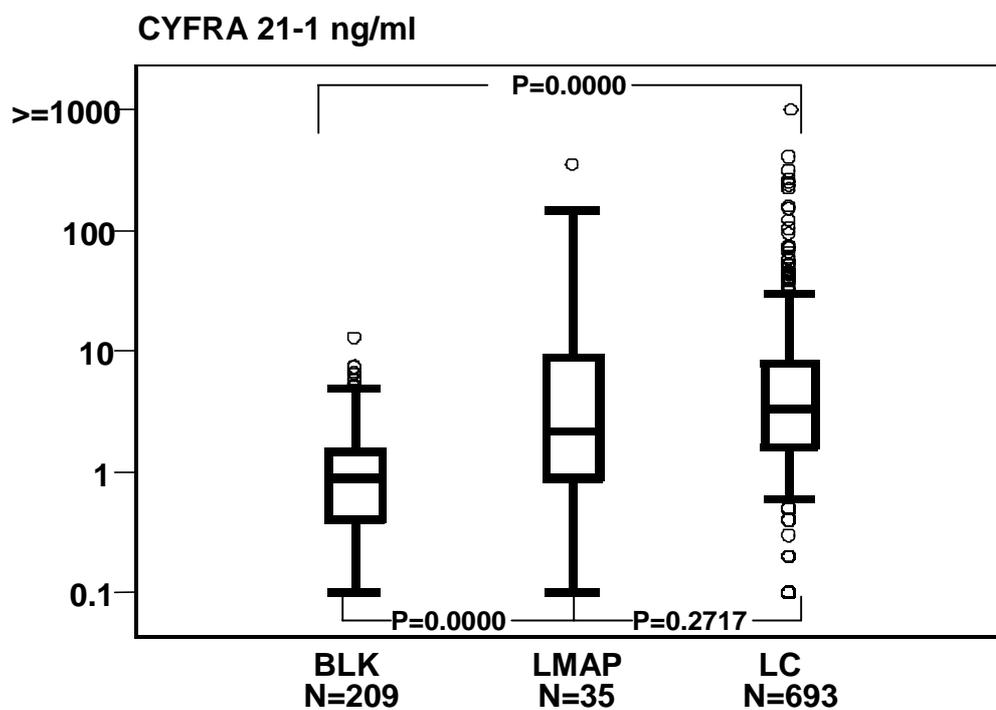


Abbildung 28: Box plots für CYFRA 21-1 aus Gauting



Die Unterteilung des primären Lungenkarzinoms in SCLC und NSCLC zeigte eindeutig (Abbildungen 29 und 30), dass CYFRA 21-1 ein Marker des NSCLC ist. Sowohl in Großhadern als auch in Gauting kam es zu einem signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen (Großhadern: $p=0.0027$; Gauting: $p=0.0000$). In der Gruppe des SCLC wurde in Großhadern ein Wert > 100 ng/ml nicht erreicht, in Gauting nur einmal (Abbildung 25 und 26).

Betrachtet man die Mediane der einzelnen Untergruppen des NSCLC, zeigte die Gruppe der Plattenepithelkarzinome die höchsten Werte für CYFRA 21-1 (Großhadern: Median=3.0 ng/ml; Gauting: Median=5.3 ng/ml), siehe Tabelle 17.

Abbildung 29: Box plots für CYFRA 21-1 aus Großhadern

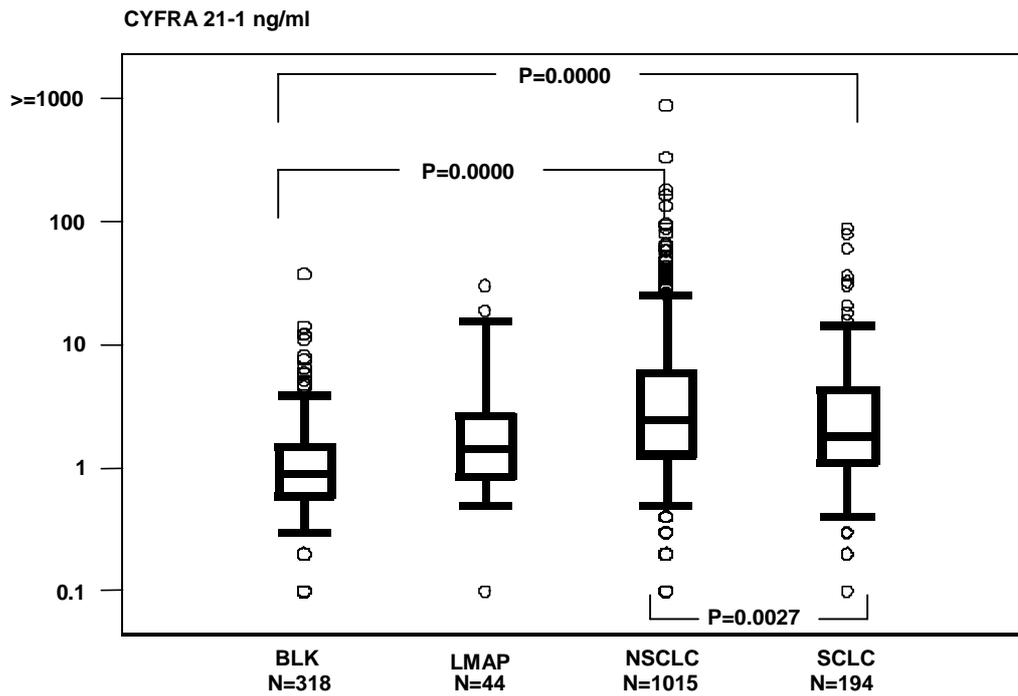
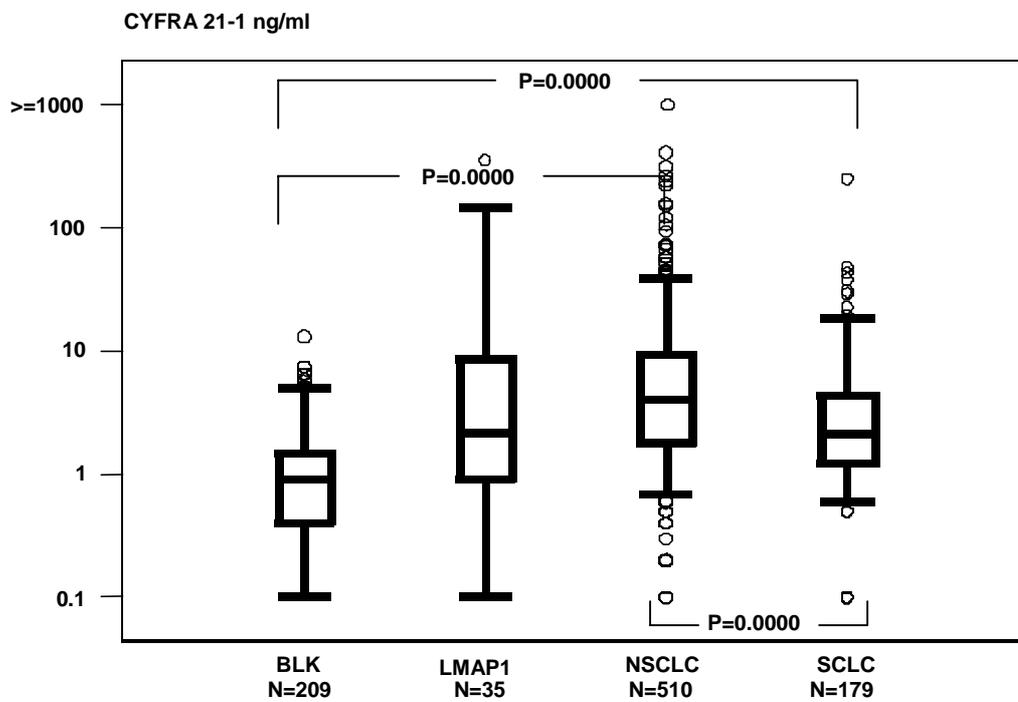


Abbildung 30: Box plots für CYFRA 21-1 aus Gauting



CYFRA 21-1 war für die Differenzierung zwischen benignen Lungenerkrankungen und malignen Lungenerkrankungen mit einer AUC von 0,777 in Großhadern und einer AUC von 0,830 in Gauting der geeignetste der vier Marker. Wie schon bei CEA erwähnt, bestand kein Unterschied zwischen der ROC Kurve mit der Fragestellung benigne Lungenerkrankungen versus maligne Lungenerkrankungen oder versus Lungenkarzinom allein (Abbildungen 31 und 32).

Abbildung 31: ROC Kurven für CYFRA 21-1 aus Großhadern

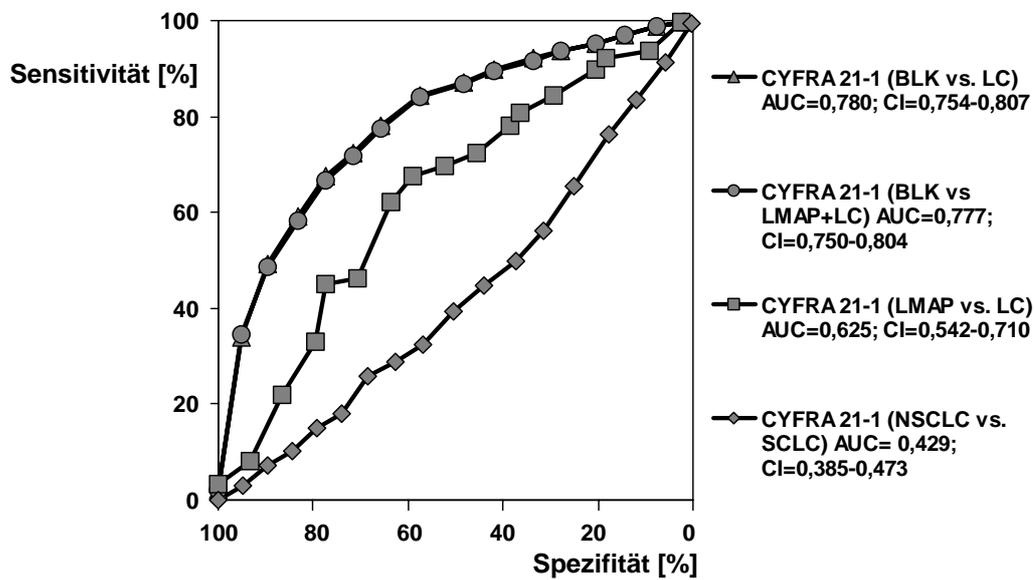
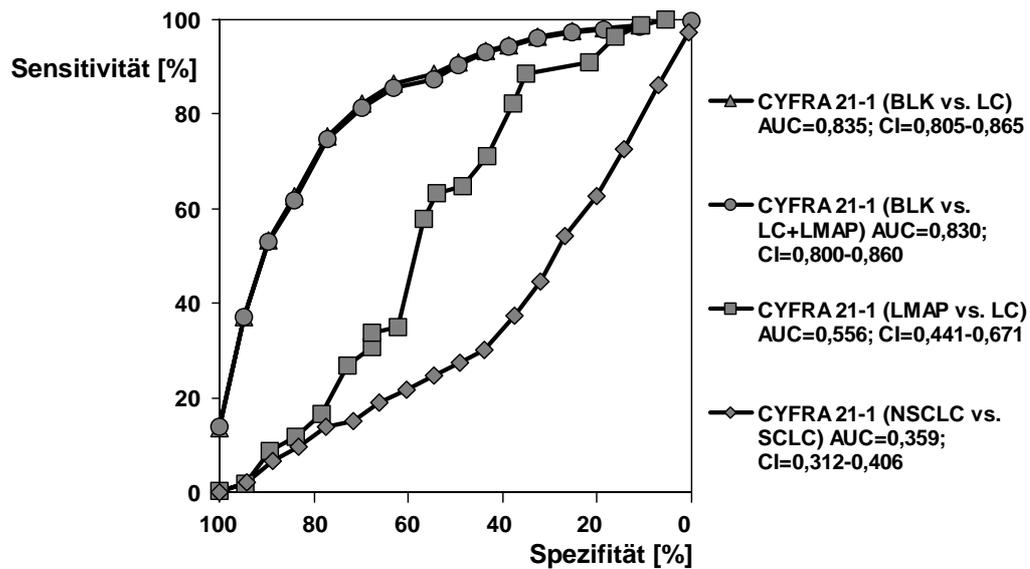


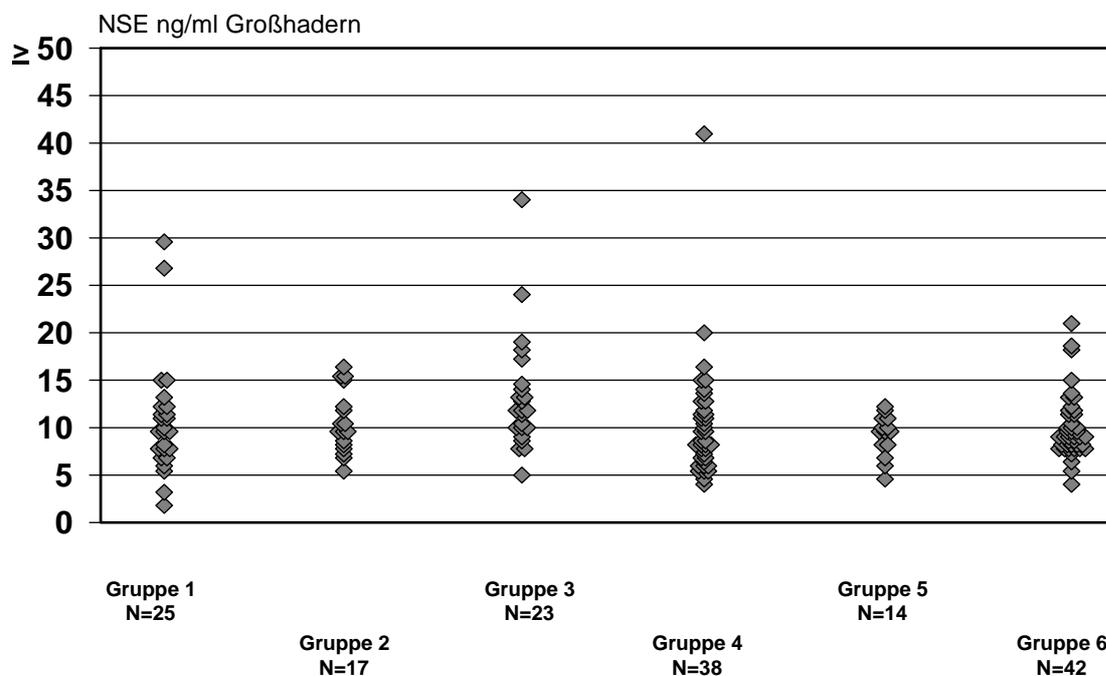
Abbildung 32: ROC Kurven für CYFRA 21-1 aus Gauting



4.1.1.3 Werteverteilung von NSE

Sowohl in Abbildung 33 als auch in Abbildung 34 wird deutlich, dass in der Gruppe der benignen Lungenerkrankungen mit deren Untergruppen Werte über 35 ng/ml sowohl in Großhadern als auch in Gauting nur einmal erreicht wurden. Ansonsten wurden in den Untergruppen nahezu gleiche Wertlagen gemessen.

Abbildung 33: Werteverteilung von NSE für die Untergruppen des benignen Kollektivs aus Großhadern



Gruppe 1= Tuberkulose

Gruppe 2= Sarkoidose

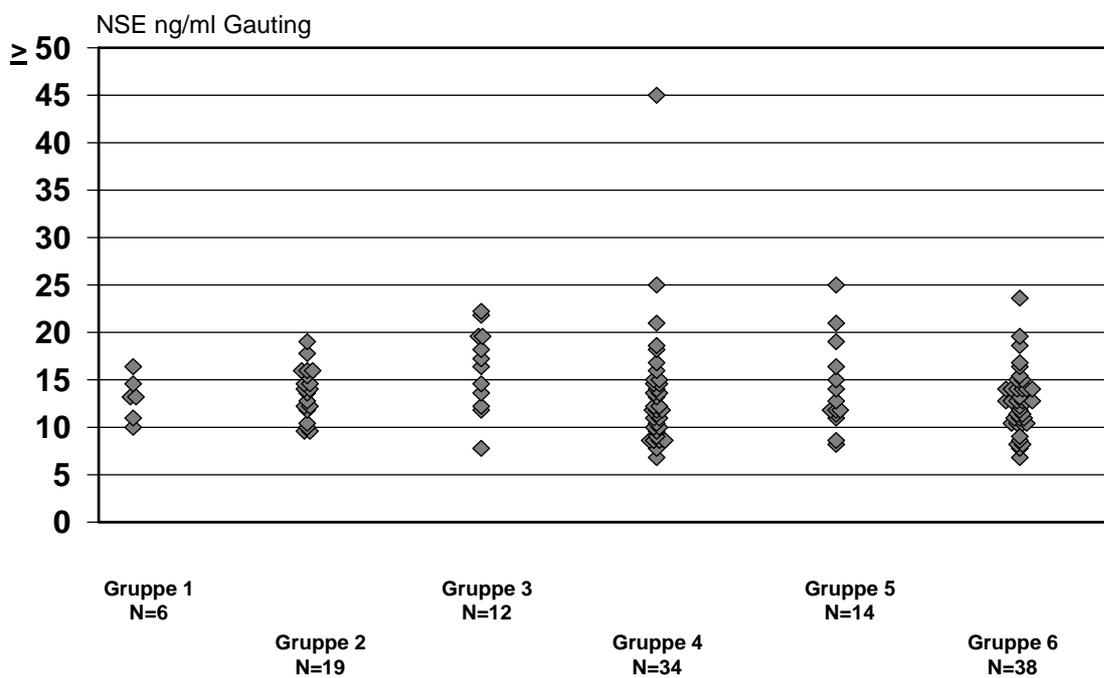
Gruppe 3= Lungenfibrose, Lungengerüsterkrankungen

Gruppe 4= COPD, Asthma bronchiale, Emphysem, interstitielle Lungenerkrankungen

Gruppe 5= Lungenzyste, Pleuraerguss

Gruppe 6= Pneumonie, Pleuritis, Bronchitis

Abbildung 34: Werteverteilung von NSE für die Untergruppen des benignen Kollektivs aus Gauting



Gruppe 1= Tuberkulose

Gruppe 2= Sarkoidose

Gruppe 3= Lungenfibrose

Gruppe 4= Asthma bronchiale, Lungenemphysem

Gruppe 5= Pleuraerguss

Gruppe 6= Pleuraempyem, Pneumonie, Bronchitis

Die Werteverteilungen anhand der Dot plots (Abbildung 35 und 36) zeigen, dass ab einem Wert von 50 ng/ml 100% Spezifität für das primäre Lungenkarzinom bestand. Eine Differenzierung zwischen benignen Lungenerkrankungen und Lungenmetastasen eines anderen Primärtumors schien mit Hilfe der NSE nicht möglich. Vergleicht man die Wertlagen der NSE in der Gruppe des NSCLC mit denen des SCLC, erkennt man, dass ein Wert von über 200 ng/ml bis auf eine Ausnahme nur in der Gruppe des SCLC gemessen wurde.

Abbildung 35: Dot plots für NSE aus Großhadern

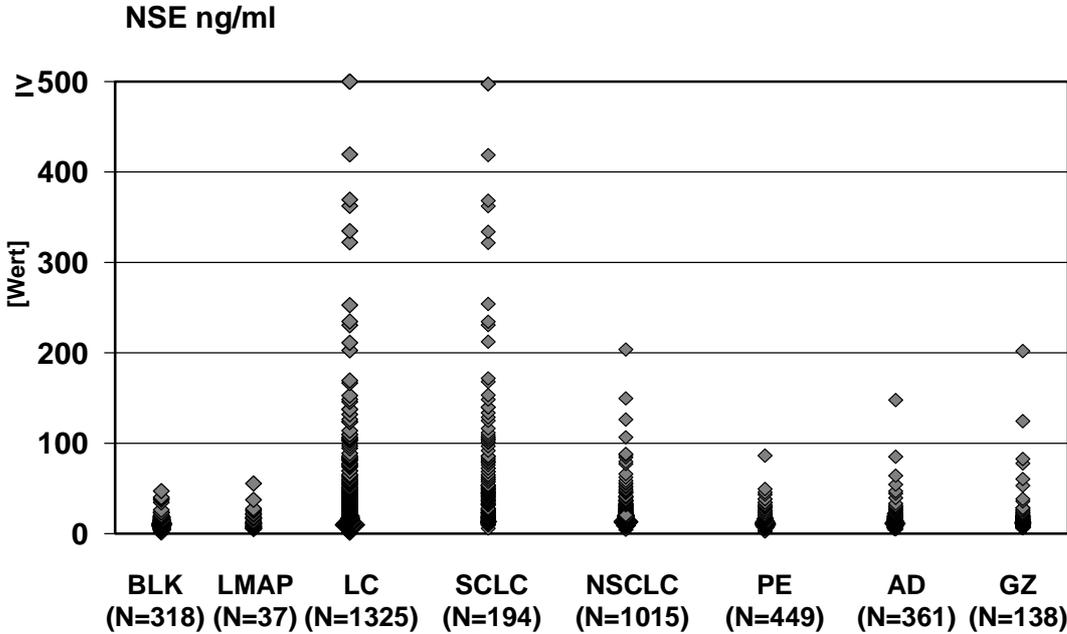
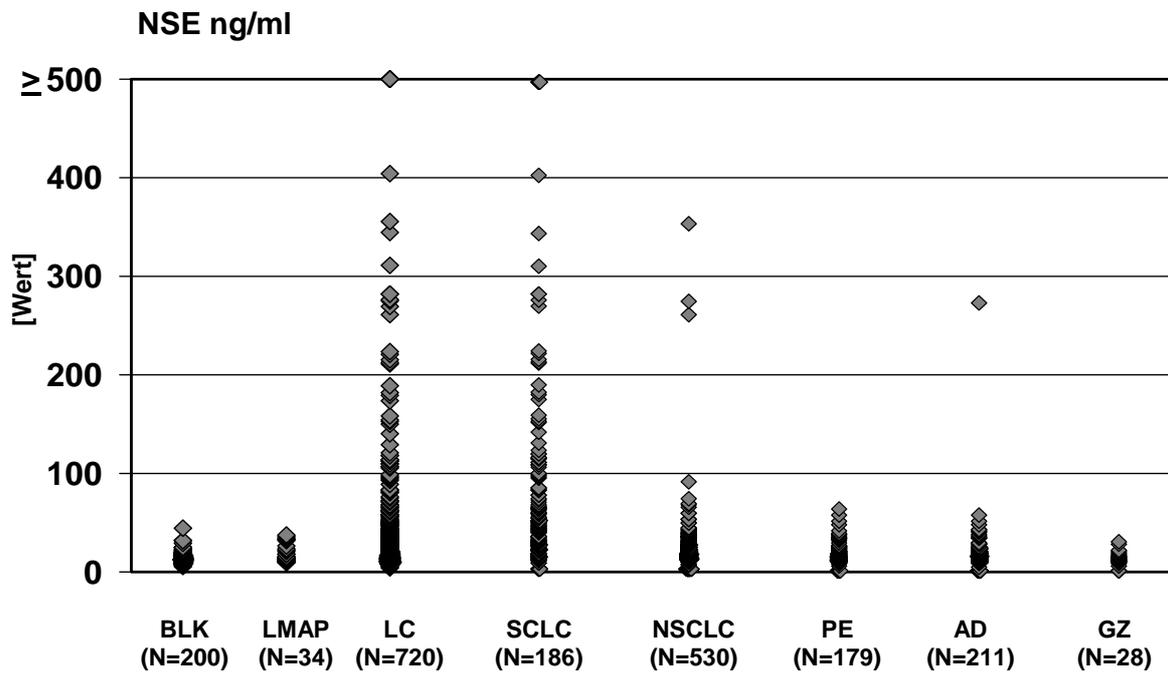


Abbildung 36: Dot plots für NSE aus Gauting



Ebenso wie CEA und CYFRA 21-1 unterschied die NSE signifikant zwischen benignen Lungenerkrankungen und Lungenkarzinom (Großhadern: $p=0.0000$; Gauting: $p=0.0000$) und zwischen benignen Lungenerkrankungen und Lungenmetastasen (Großhadern: $p=0.0396$; Gauting: $p=0.0269$), allerdings nicht zwischen Lungenmetastasen und Lungenkarzinom (Großhadern: $p=0.8911$; Gauting: $p=0.2160$) (Abbildungen 37 und 38).

Abbildung 37: Box plots für NSE aus Großhadern

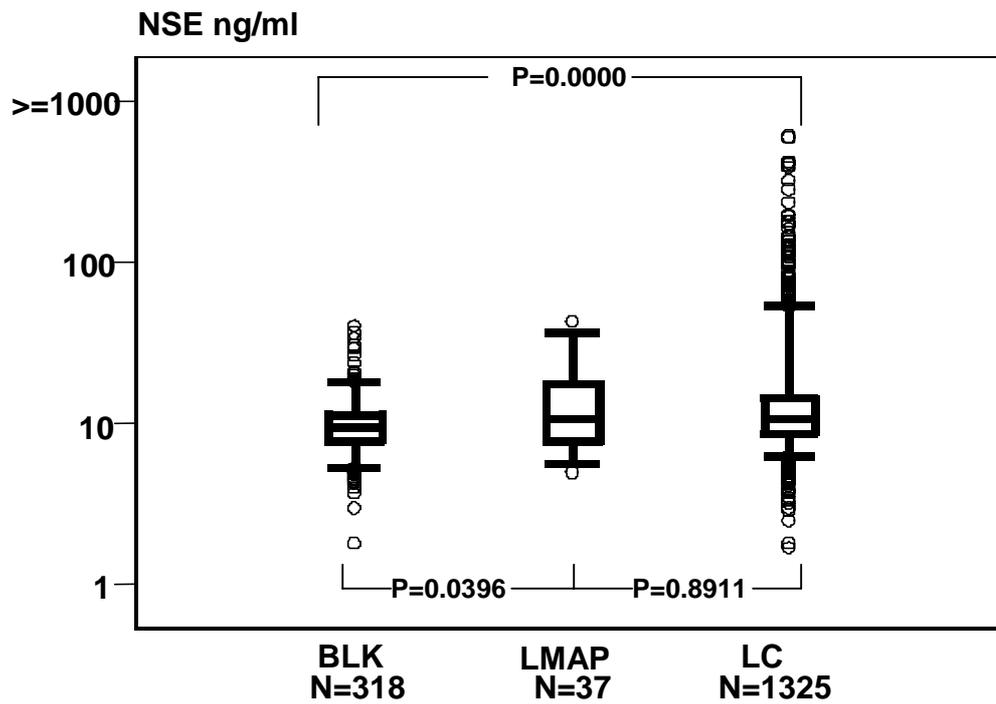
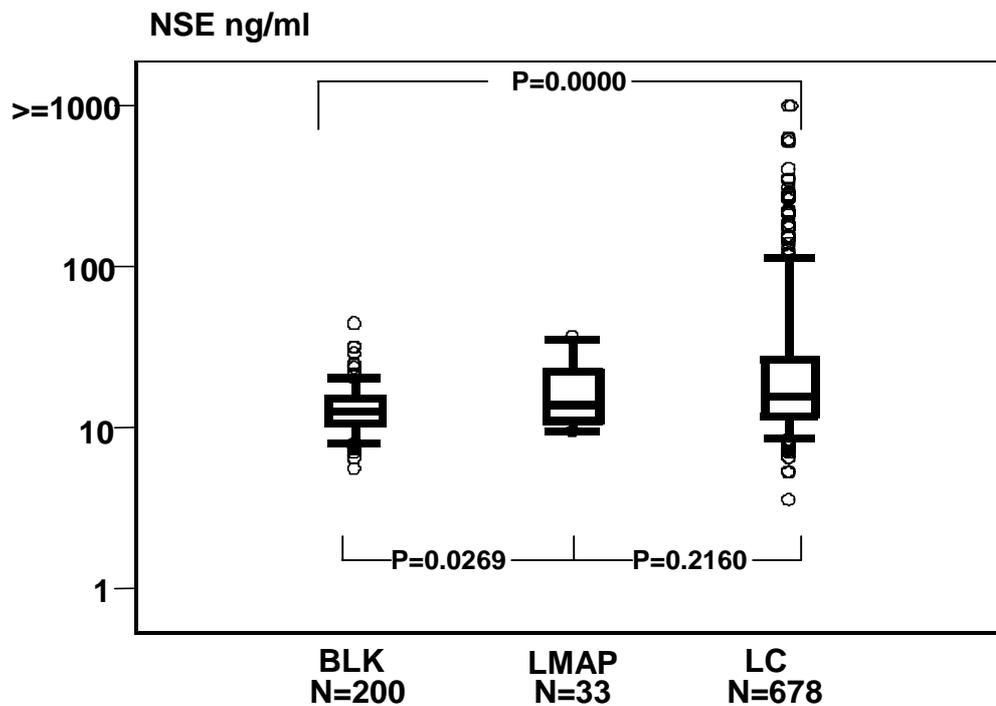


Abbildung 38: Box plots für NSE aus Gauting



Im Vergleich zu NSCLC erreichte die NSE in der Gruppe der Patienten mit SCLC signifikant höhere Werte ($p=0.0000$ für Großhadern und Gauting), wie in den Abbildungen 39 und 40 dargestellt.

Auch die Berechnung der Mediane bestätigte diese Beobachtung für das SCLC: Großhadern: Median=25.4 ng/ml; Gauting: Median=40.9 ng/ml; NSCLC: Großhadern: Median=10.2 ng/ml; Gauting: Median=14.1 ng/ml (Tabelle 18). Eine histologische Subtypisierung des NSCLC war mit Hilfe der NSE nicht möglich, die Wertlagen verhielten sich identisch.

Abbildung 39: Box plots für NSE aus Großhadern

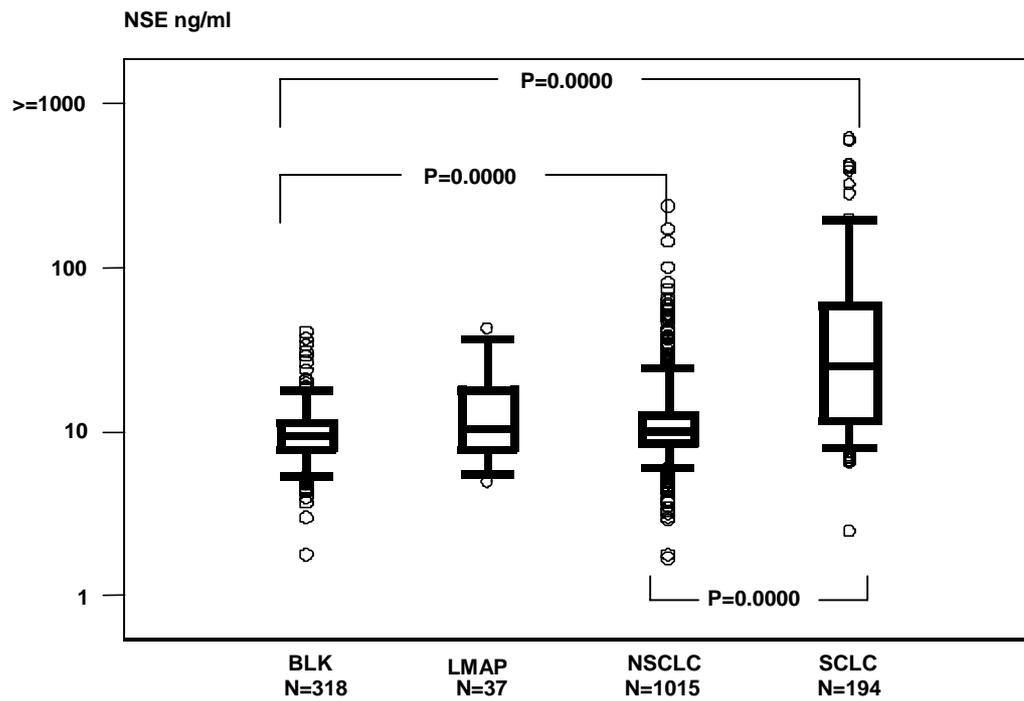
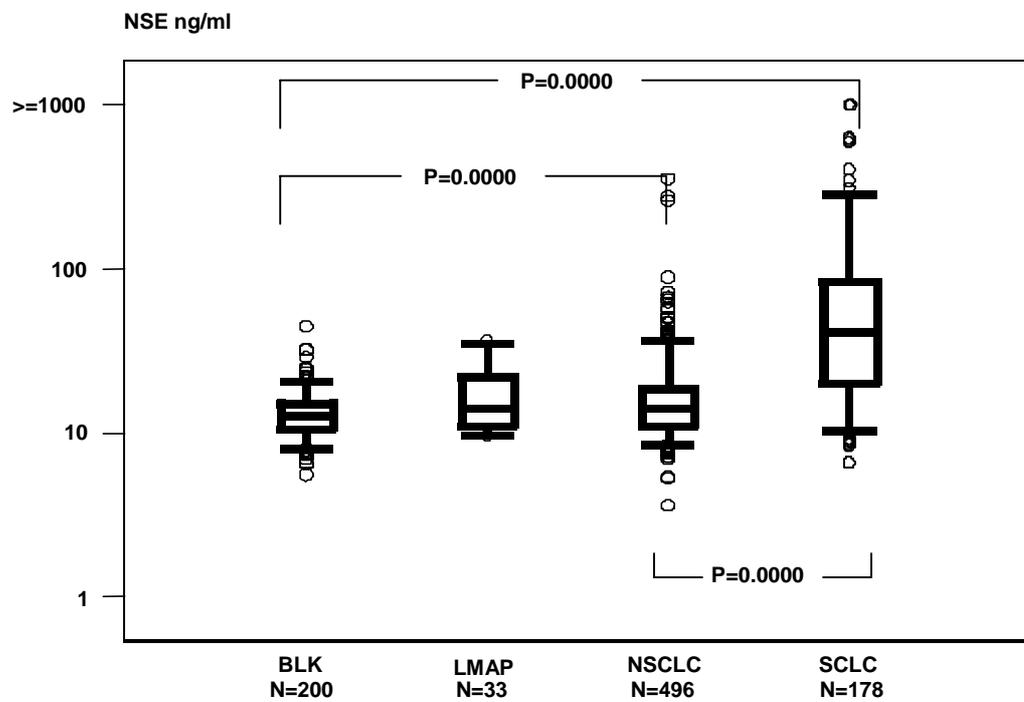


Abbildung 40: Box plots für NSE aus Gauting



Betrachtet man die Area under the curve in den Abbildungen 41 und 42 und vergleicht die einzelnen Berechnungen der verschiedenen Gruppierungen untereinander, so wurde die höchste AUC beim Vergleich zwischen NSCLC und SCLC erreicht (Großhadern: $AUC=0,802$; Gauting: $AUC=0,829$). Die Sensitivität bei 95% Spezifität lag sowohl in Großhadern als auch in Gauting bei über 50%.

Abbildung 41: ROC Kurven für NSE aus Großhadern

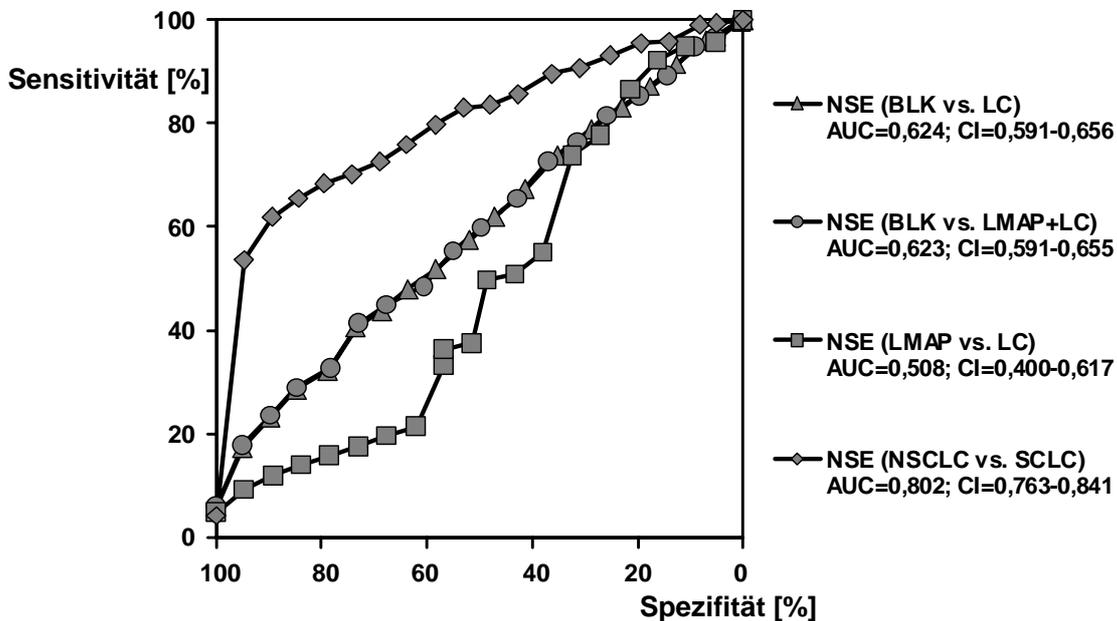
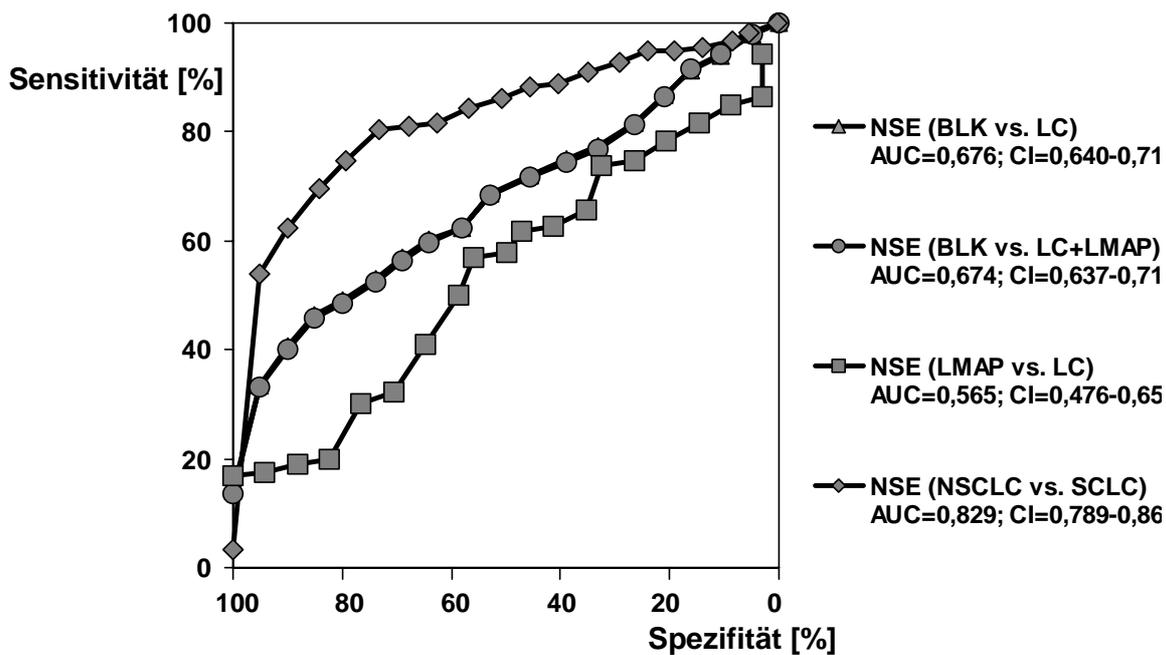


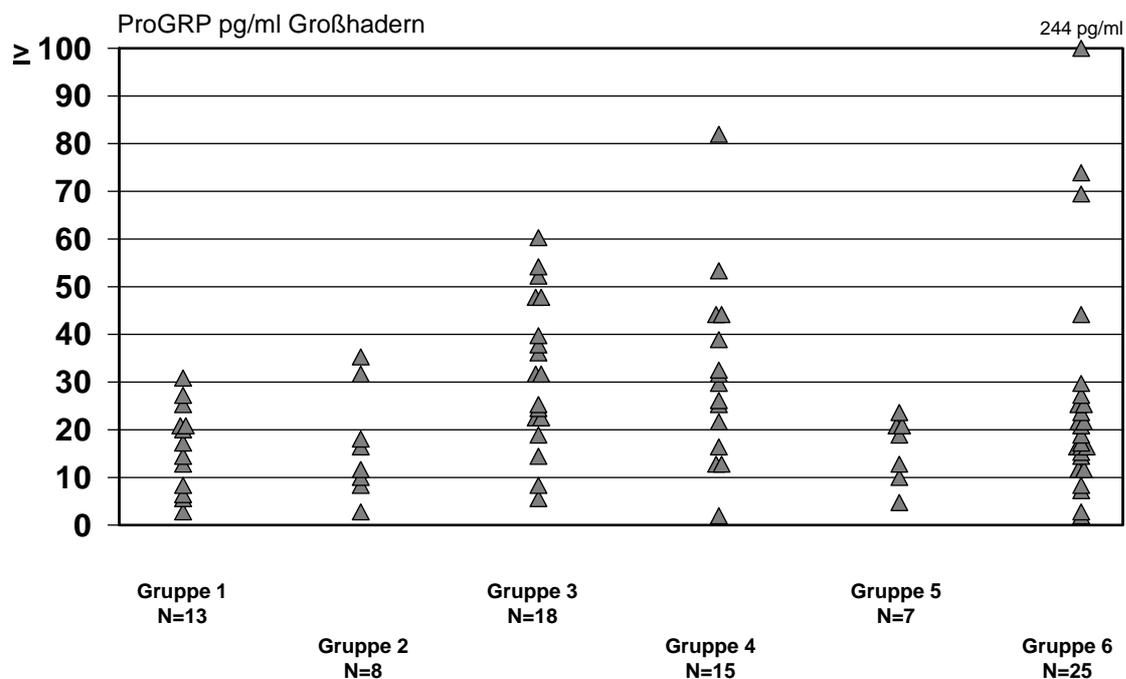
Abbildung 42: ROC Kurven für NSE aus Gauting



4.1.1.4 Werteverteilung von ProGRP

In den Untergruppen des Kollektivs der benignen Lungenerkrankungen wurden ProGRP Werte über 60 pg/ml nur in einzelnen Fällen in der Gruppe der chronischen Lungenerkrankungen mit COPD, Asthma bronchiale, Lungenemphysem und interstitieller Lungenerkrankung (Gruppe 4, Abbildung 43 und 44) gemessen. Ansonsten wurden noch hohe Werte in der Gruppe der akuten Lungenerkrankungen (Pneumonie, Pleuraerguss, Bronchitis) erreicht.

Abbildung 43: Werteverteilung von ProGRP für die Untergruppen des benignen Kollektivs aus Großhadern



Gruppe 1= Tuberkulose

Gruppe 2= Sarkoidose

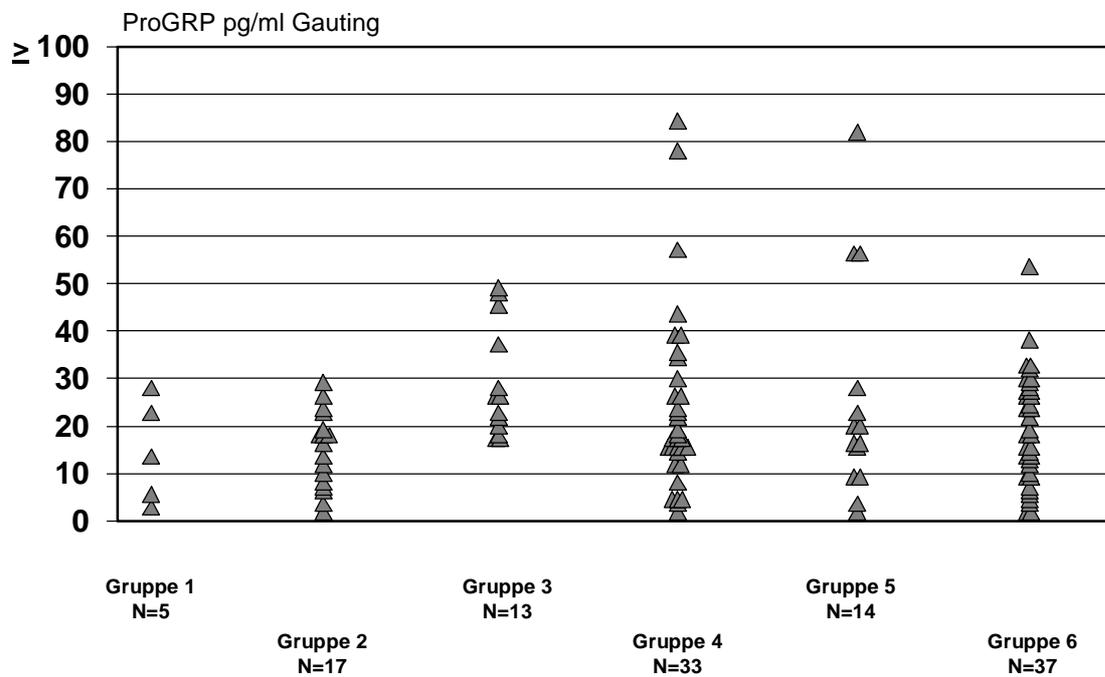
Gruppe 3= Lungenfibrose, Lungengerüsterkrankungen

Gruppe 4= COPD, Asthma bronchiale, Emphysem, interstitielle Lungenerkrankungen

Gruppe 5= Lungenzyste, Pleuraerguss

Gruppe 6= Pneumonie, Pleuritis, Bronchitis

Abbildung 44: Werteverteilung von ProGRP für die Untergruppen des benignen Kollektivs aus Gauting



- Gruppe 1= Tuberkulose
- Gruppe 2= Sarkoidose
- Gruppe 3= Lungenfibrose
- Gruppe 4= Asthma bronchiale, Lungenemphysem
- Gruppe 5= Pleuraerguss
- Gruppe 6= Pleuraempyem, Pneumonie, Bronchitis

Der Wert, ab dem nur noch maligne Erkrankungen auftraten, lag in Gauting für ProGRP bei 85 pg/ml, während in Großhadern bei einem Patient mit benigner Lungenerkrankung ein Wert von 250 pg/ml gemessen wurde (Abbildungen 45 und 46). Zusätzlich wurden in der Gruppe des SCLC vermehrt höhere Werte registriert als in der Gruppe der NSCLC.

Eine Subtypisierung des NSCLC schien anhand der Wertelagen des ProGRP nicht möglich. Sowohl bei der Berechnung der Dot plots aus Großhadern als auch aus Gauting erkannte man, dass in der Gruppe der Patienten mit NSCLC bei 2 Patienten hohe Wertlagen für ProGRP gemessen wurden, die jedoch in keiner Untergruppe des NSCLC vorkamen. Diese Patienten wurden als NSCLC ohne weitere Spezifikation klassifiziert. Diese Beispiele legten die Vermutung nahe, dass es sich hierbei nicht um ein reines NSCLC handelte, sondern auch Anteile eines SCLC gefunden werden konnten. Hier muss erwähnt werden, dass eine histologische Untersuchung eines Tumors immer nur einen kleinen Ausschnitt eines Karzinoms erfasst, der Tumormarker hingegen für das gesamte, spezifische Freisetzungsmuster eines Tumors spricht.

Abbildung 45: Dot plots für ProGRP aus Großhadern

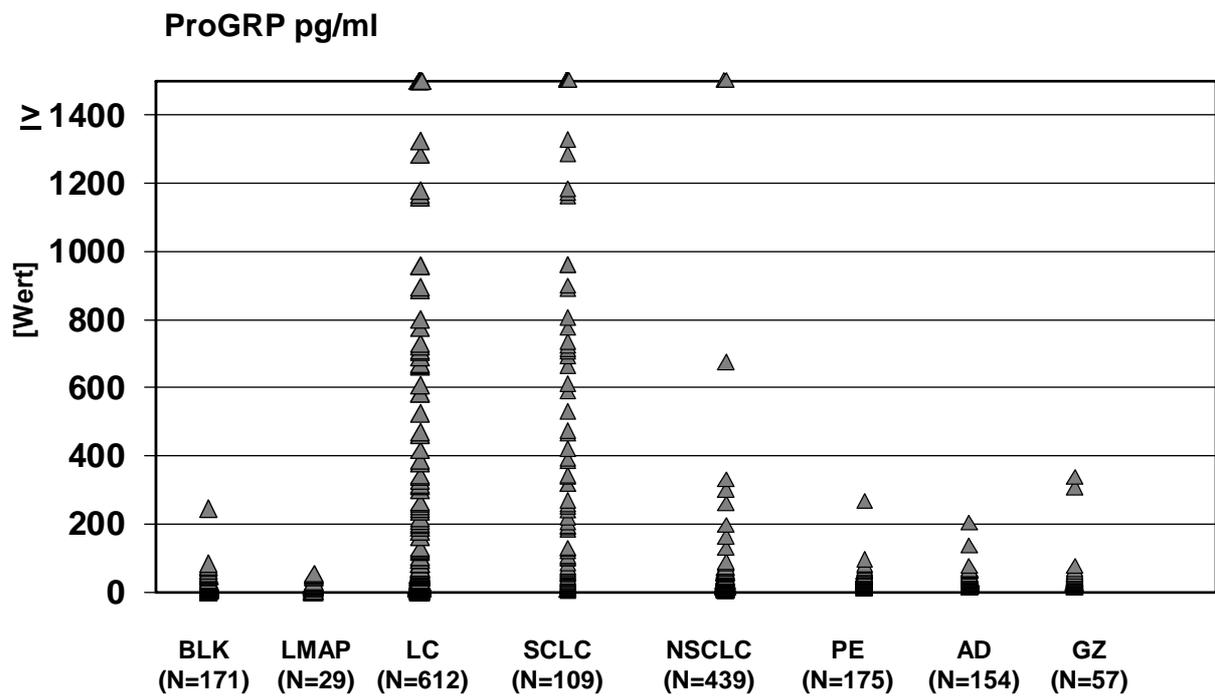
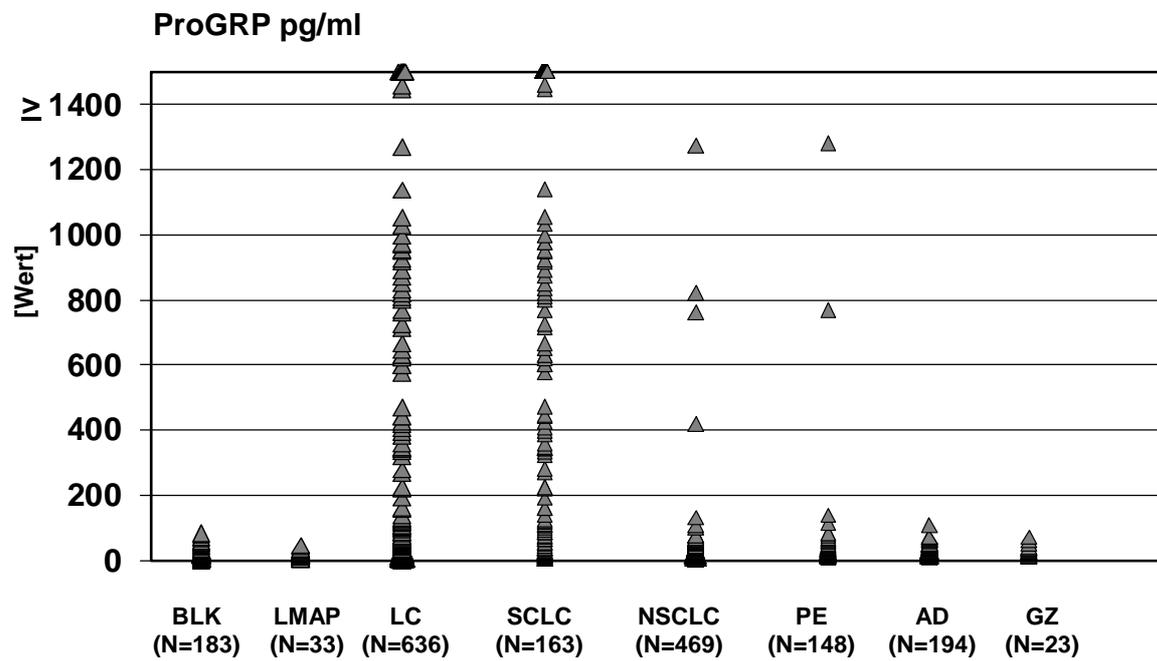


Abbildung 46: Dot plots für ProGRP aus Gauting



Wie die drei anderen Marker war auch ProGRP fähig, signifikant zwischen benignen Lungenerkrankungen und Lungenkarzinom zu unterscheiden (Großhadern: $p=0.0041$; Gauting: $p=0.0522$). Im Gegensatz dazu konnte mit Hilfe von ProGRP nicht signifikant zwischen Lungenmetastasen und Lungenkarzinom (Großhadern: $p=0.1048$; Gauting: $p=0.1755$) oder zwischen benignen Lungenerkrankungen und Lungenmetastasen (Großhadern: $p=0.7273$; Gauting: $p=0.5141$) unterschieden werden (Abbildungen 47 und 48).

Abbildung 47: Box plots für ProGRP aus Großhadern

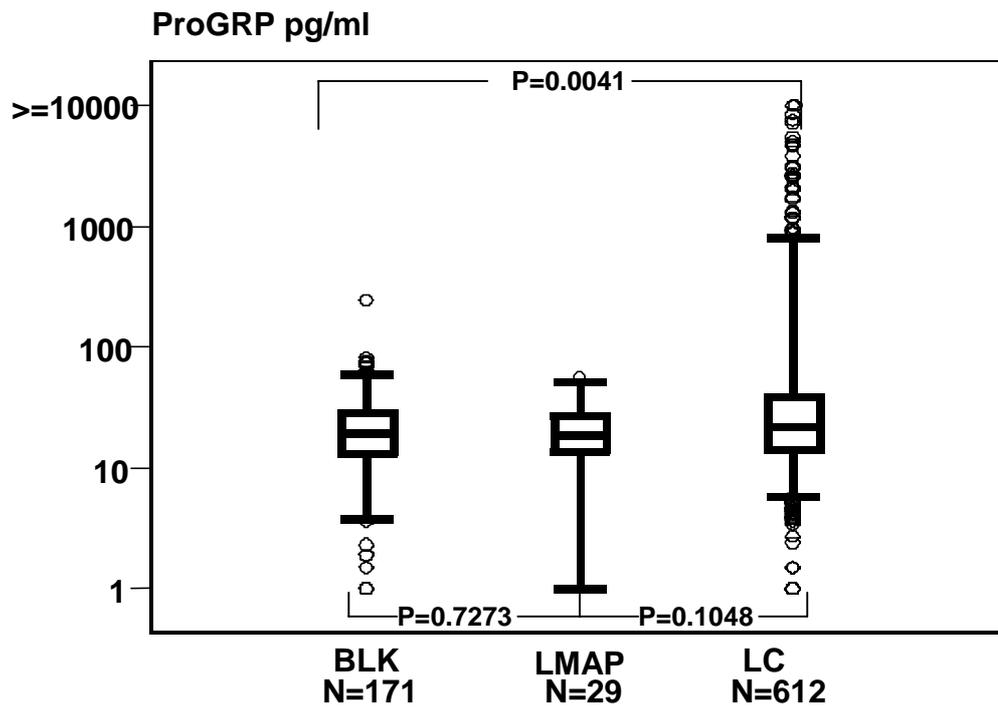
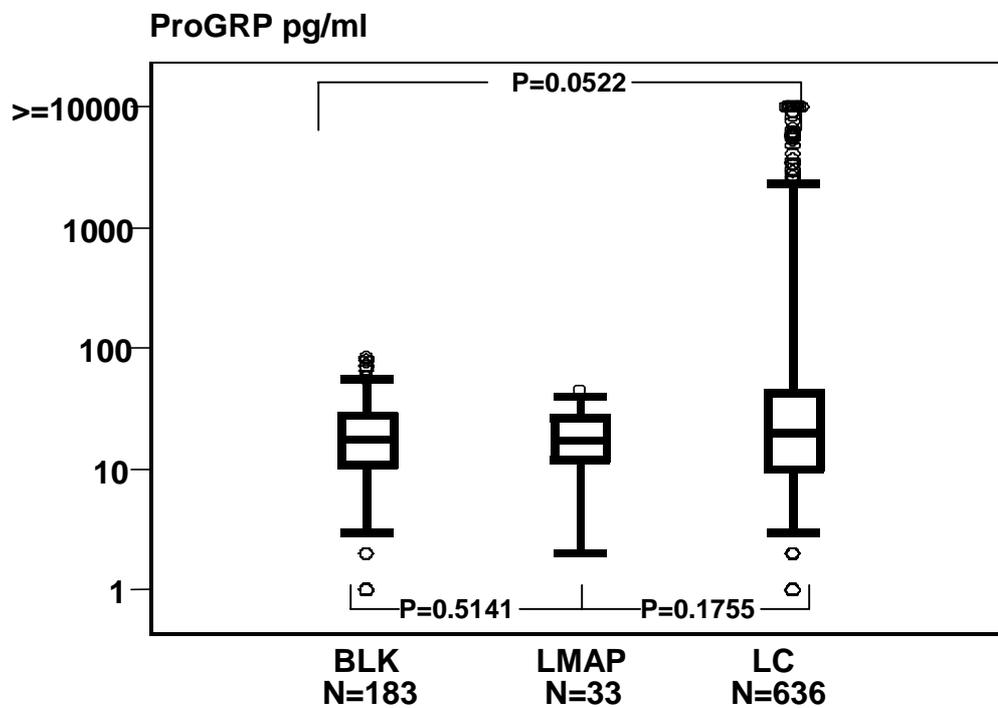


Abbildung 48: Box plots für ProGRP aus Gauting



Die Unterscheidung in SCLC und NSCLC gelang mit ProGRP signifikant (Großhadern: $p=0.0000$; Gauting: $p=0.0351$) (Abbildungen 49 und 50). Auch die AUC bestätigte mit 0,759 in Großhadern und 0,851 in Gauting dieses Ergebnis und trug zusammen mit der NSE am meisten zur Differenzierung in diese beiden histologischen Untergruppen bei (Abbildungen 51 und 52).

Abbildung 49: Box plots für ProGRP aus Großhadern

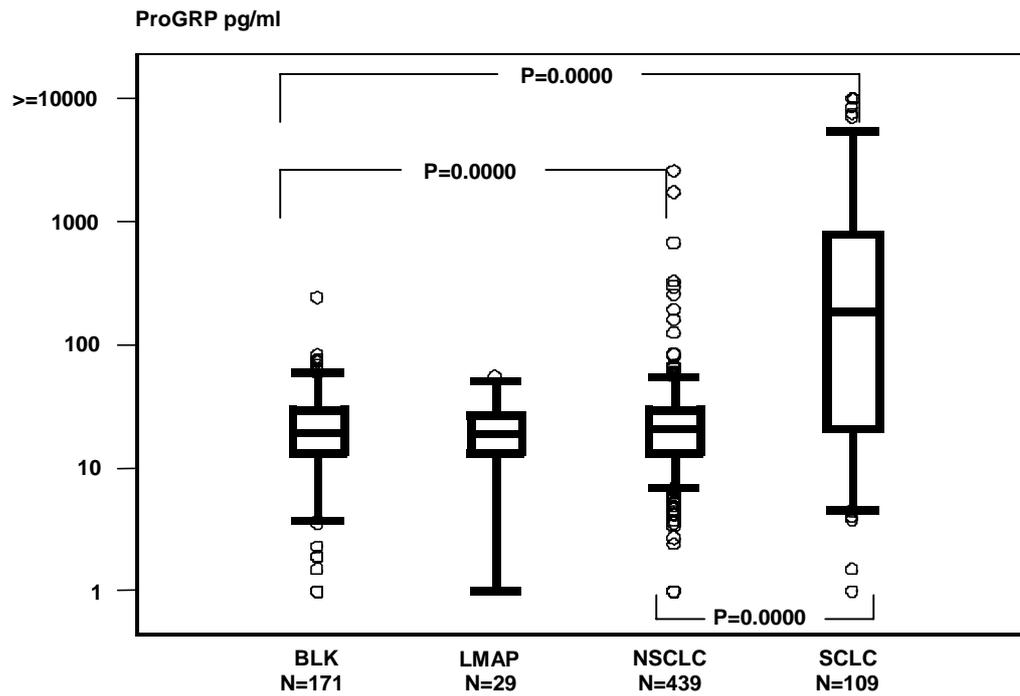


Abbildung 50: Box plots für ProGRP aus Gauting

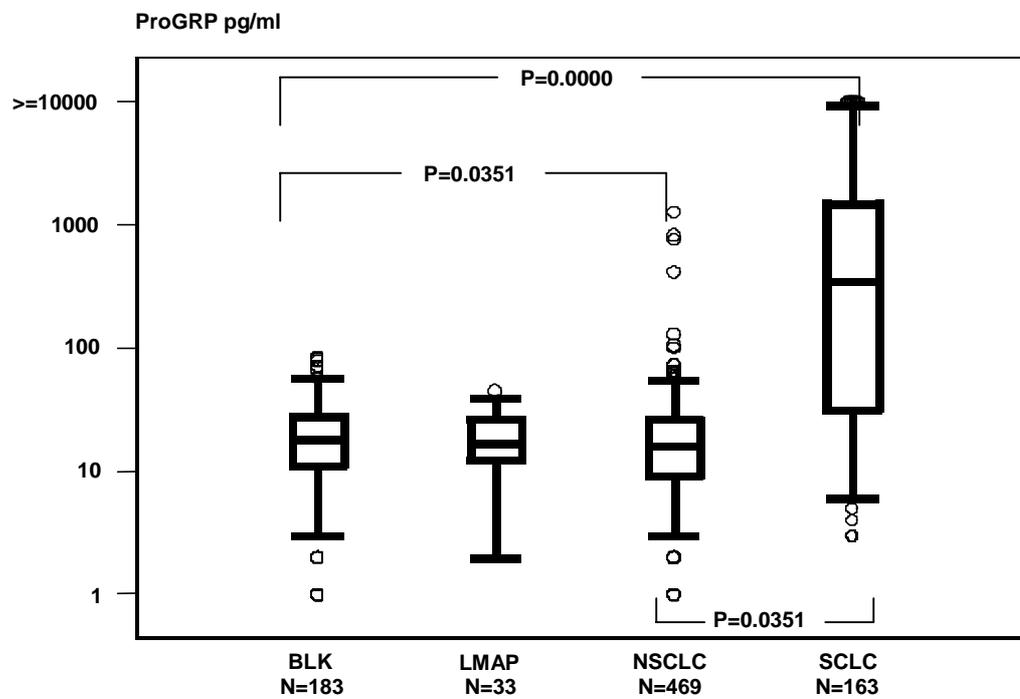


Abbildung 51: ROC Kurven für ProGRP aus Großhadern

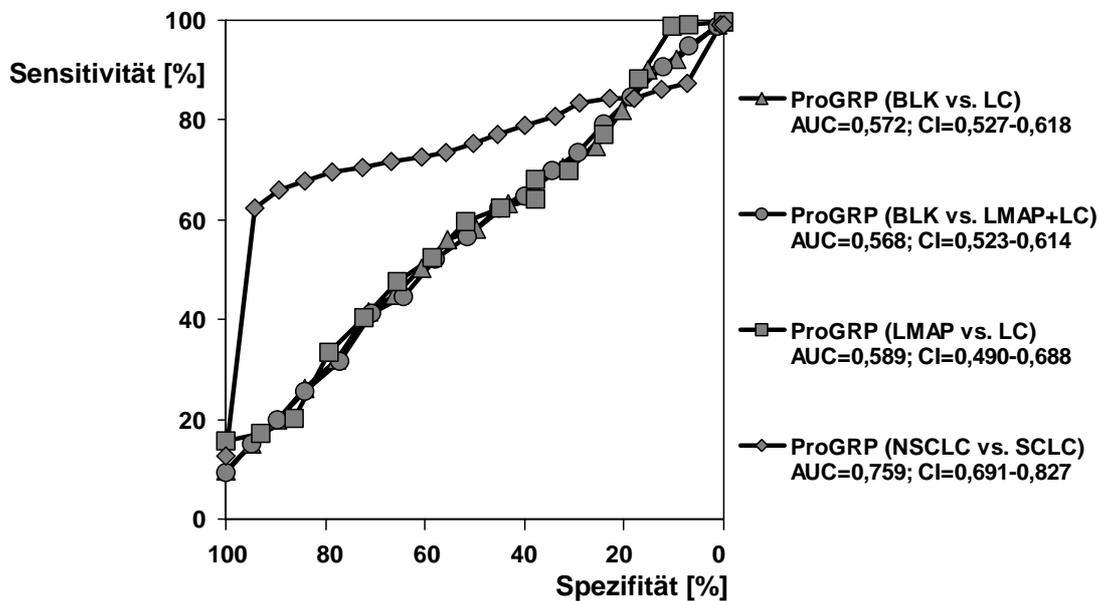
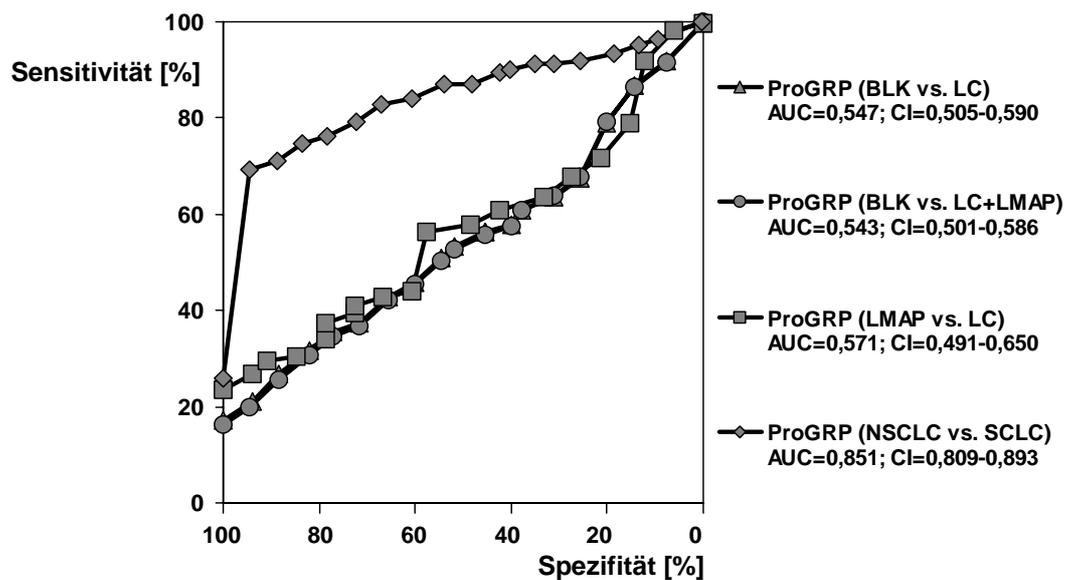


Abbildung 52: ROC Kurven für ProGRP aus Gauting



4.1.1.5 Zusammenfassung aller vier Tumormarker

In den Abbildungen 53 und 54 sind alle vier Tumormarker sowohl für Großhadern als auch für Gauting zusammen dargestellt, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen. Hierfür wurden die einzelnen Werte durch einen Cut-off geteilt. Als Cut-off wurde der Median der Gesunden des jeweiligen Tumormarkers benutzt.

Beim Vergleich der Sensitivität bei 95% Spezifität für alle vier Tumormarker erreichte CYFRA 21-1 mit 34% für Großhadern und 37% für Gauting die höchste Sensitivität für die Differenzierung zwischen benignen und malignen Lungenerkrankungen, wobei der Unterschied zwischen Lungenmetastasen und Lungenkarzinom marginal war (Tabelle 19). Im Unterschied zu Großhadern fand man in Gauting auch ähnlich hohe Sensitivitäten für CEA (Großhadern: 26%, Gauting: 34%) und NSE (Großhadern: 18%, Gauting: 33%) (Abbildung 55 und 57). In Bezug auf die Unterscheidung zwischen Lungenmetastasen und Lungenkarzinom war ProGRP mit einer Sensitivität von 17% für Großhadern bzw. 27% für Gauting bei einer Spezifität von 95% am hilfreichsten (CEA: Großhadern: 5%, Gauting: 3%; CYFRA 21-1: Großhadern: 8%, Gauting: 2%; NSE: Großhadern: 9%, Gauting: 17%) (Abbildung 56 und 59, Tabelle 19).

Betrachtet man die Area under the curve (AUC), dann war CYFRA 21-1 (Großhadern: AUC= 0,777, Gauting: AUC=0,830) der sensitivste Marker zur Differenzierung von benignen und malignen Lungenerkrankungen (Großhadern AUC: CEA=0,722, NSE=0,623, ProGRP=0,568; Gauting AUC: CEA=0,740, NSE=0,674, ProGRP=0,543). Die Ergebnisse für die Frage nach benigner Lungenerkrankung oder Lungenkarzinom waren vergleichbar (Großhadern AUC: CEA=0,730, CYFRA 21-1=0,780, NSE=0,624, ProGRP=0,572; Gauting AUC: CEA=0,745, CYFRA 21-1=0,835, NSE=0,676, ProGRP=0,547). Eine Unterscheidung zwischen Lungenmetastasen und Lungenkarzinom konnte nur ungenügend getroffen werden. Hierbei zeigten CEA (Großhadern AUC=0,609, Gauting AUC=0,564) und CYFRA 21-1 (Großhadern AUC=0,625, Gauting AUC=0,556) die besten Ergebnisse.

Anders verhielt es sich in Bezug auf die histologische Differenzierung in SCLC oder NSCLC. Mittels NSE bzw. ProGRP ließ sich eine AUC von 0,802 bzw. 0,759 für Großhadern und eine AUC von 0,829 bzw. 0,851 für Gauting berechnen.

Abbildung 53: Dot plots der Tumormarker CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP aus Großhadern

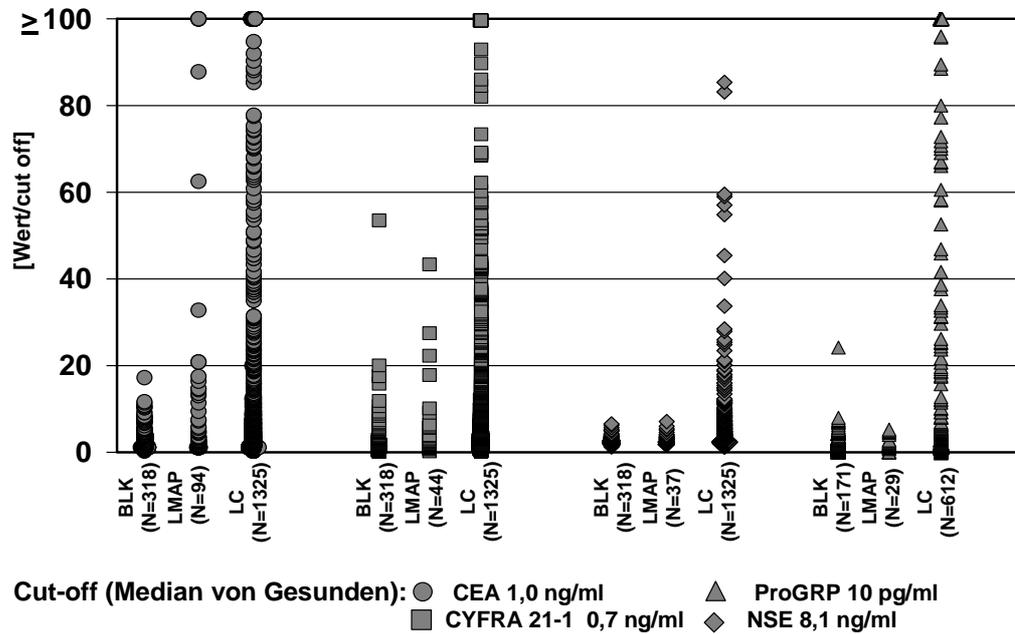


Abbildung 54: Dot plots der Tumormarker CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP aus Gauting

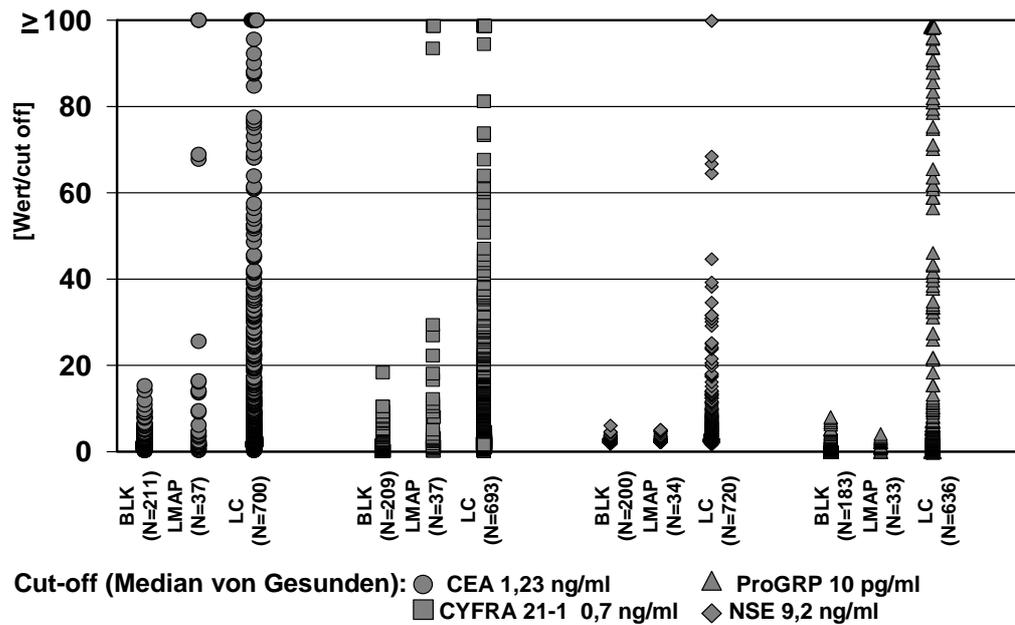


Abbildung 55: Sensitivität bei 95% Spezifität der Tumormarker CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP für BLK vs. LC und BLK vs. LMAP aus Großhadern

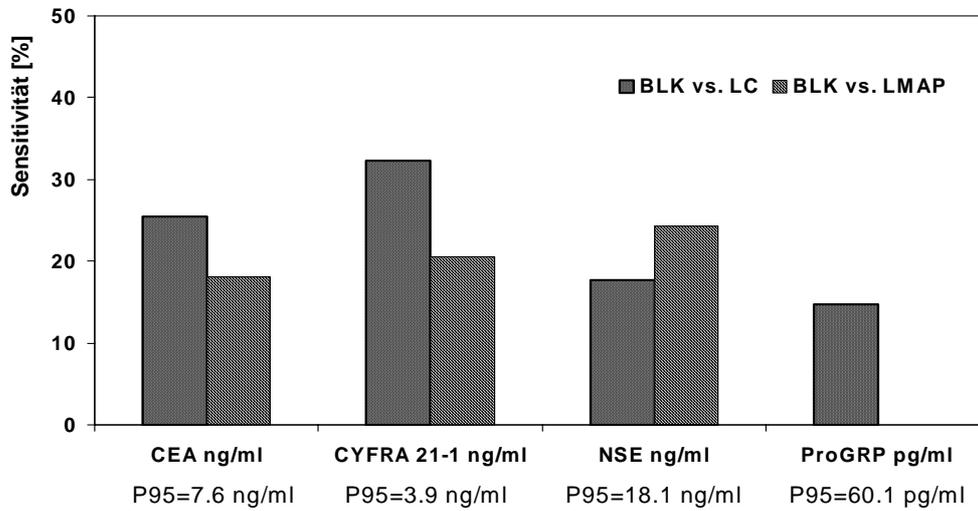


Abbildung 56: Sensitivität bei 95% Spezifität der Tumormarker CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP für LMAP vs. LC aus Großhadern

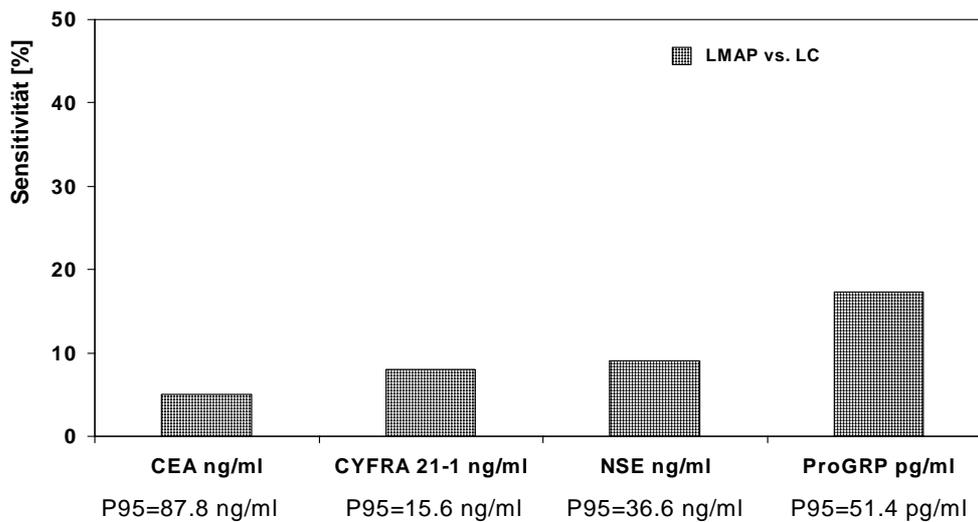


Abbildung 57: Sensitivität bei 95% Spezifität der Tumormarker CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP für BLK vs. LC und BLK vs. LMAP aus Gauting

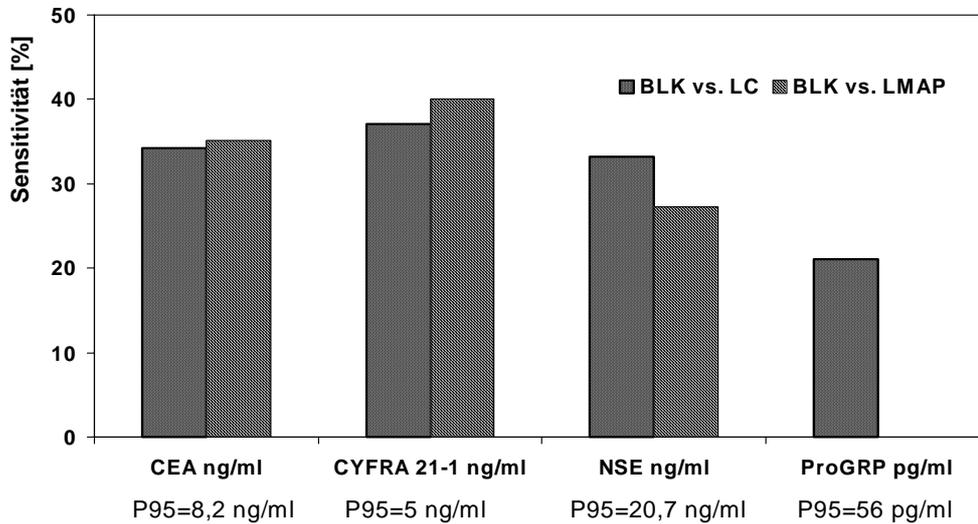


Abbildung 58: Sensitivität bei 95% Spezifität der Tumormarker CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP für LMAP vs. LC aus Gauting

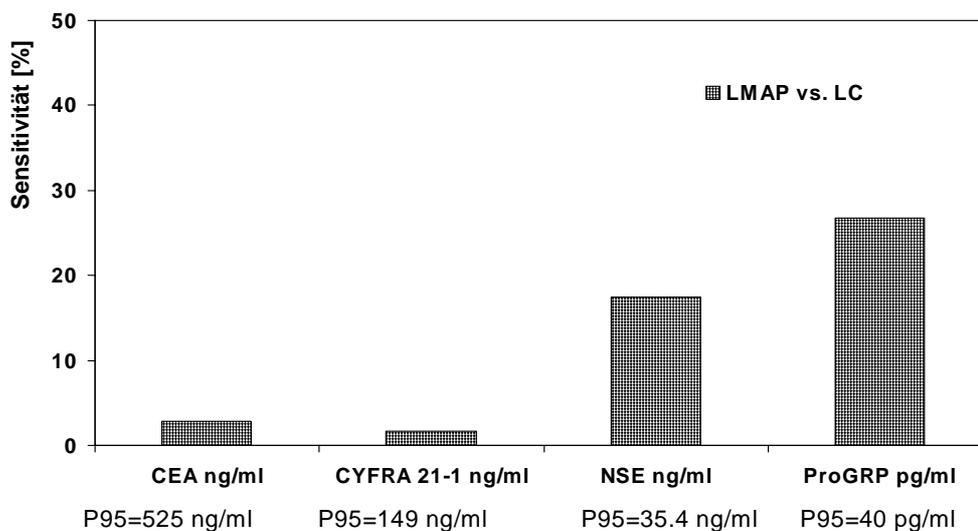


Tabelle 19: Sensitivität bei 95%iger Spezifität

		CEA ≥ 8 ng/ml (GH) ≥ 8,2 ng/ml (Gau)	CYFRA 21-1 ≥ 4,5 ng/ml (GH) ≥ 5 ng/ml (Gau)	NSE ≥ 19 ng/ml (GH) ≥ 21 ng/ml (Gau)	ProGRP ≥ 60 pg/ml (GH) ≥ 56 pg/ml (Gau)
BLK	GH	4,4	4,4	3,5	5,3
	Gau	5,2	5,2	5	5,4
LMAP	GH	18	16	22	0
	Gau	35	40	27	0
Gesamtkollektiv LC					
	GH	24	28	16	15
	Gau	34	37	33	21
NSCLC	GH	25	31	8	4
	Gau	37	42	19	5
PE	GH	15	37	6	3
	Gau	20	53	17	7
AD	GH	36	17	6	2
	Gau	49	35	19	4
GZ	GH	28	35	15	5
	Gau	31	19	8	4
SCLC	GH	23	23	60	61
	Gau	25	23	74	67

4.1.2 Werteverteilung der Routinelaborparameter für das Kollektiv aus Gauting

Zusätzlich zu den vier Tumormarkern wurden in Gauting die Routinelaborparameter Leukozyten (LEUK), Erythrozyten (ERY), Hämoglobin (HB), Thrombozyten (THR), CRP, LDH, Glucose (GLUC), Albumin (ALB), Natrium (NA), Kalium (K), Calcium (CA), Chlorid (CL), Kreatinin (KREA), Harnstoff (HST), Triglyceride (TG), Cholesterin (CHOL), Bilirubin (BILI), GOT, GPT, γ -GT und alkalische Phosphatase (AP) betrachtet. Die Werteverteilung nach Median und der 95ten Perzentile ist in Tabelle 20 aufgeführt.

4.1.2.1 *Blutbild, CRP, Glucose, Albumin und LDH*

Sowohl das Blutbild (Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Thrombozyten) als auch das CRP, die Glucose, das Albumin und die LDH unterschieden signifikant zwischen benignen und malignen Lungenerkrankungen. Im Vergleich zu benignen Lungenerkrankungen kam es bei malignen Lungenerkrankungen zu einer signifikanten Erhöhung von Leukozyten, Thrombozyten, CRP, Glucose und LDH und zu einer Erniedrigung von Erythrozyten, Hämoglobin und Albumin. Diese Ergebnisse sind in den Abbildungen 59-74 anhand von Dot plots und Box plots dargestellt.

Eine signifikante Unterscheidung in NSCLC und SCLC konnte mit Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, CRP, Albumin und LDH getroffen werden. Dabei sprach eine Erhöhung des Hämoglobins, des Albumins und der LDH für ein SCLC, während eine Erhöhung der Leukozyten, der Thrombozyten und des CRP Hinweise für ein NSCLC gaben.

4.1.2.2 *Elektrolyte*

Weder zur Differentialdiagnose benigner oder maligner Lungenerkrankungen noch zur histologischen Differenzierung konnten die Elektrolyte Natrium, Kalium, Calcium oder Chlorid einen signifikanten Beitrag leisten (Abbildung 75-82).

4.1.2.3 *Leberwerte, Nierenwerte und Fette*

Von den Nierenwerten Kreatinin und Harnstoff sowie von den Fetten Triglyceride und Cholesterin war kein Parameter fähig, signifikant zwischen benignen und malignen Lungenerkrankungen zu unterscheiden. Anders bei den Leberwerten. Hier unterschied Bilirubin, GOT, alkalische Phosphatase und γ -GT signifikant zwischen benignen und malignen Lungenerkrankungen. Eine Erhöhung des Bilirubin, der alkalischen Phosphatase und der γ -GT sowie eine Erniedrigung der GOT sprachen für einen malignen Befund (Abbildung 83-100).

Tabelle 20: Werteverteilung der Routineparameter nach Median und p 95 aus Gauting

	BLK			LWAP			LC Alle			SCLC			NSCLC		
	N	Med	p95	N	Med	p95	N	Med	p95	N	Med	p95	N	Med	p95
LEUK Giga/l	242	8.5	15.9	33	8.7	14.1	703	9.6	17.8	180	9.3	16.2	519	9.7	19.3
ERY Tera/l	243	4.6	5.5	33	4.4	5.2	703	4.5	5.3	180	4.5	5.3	519	4.5	5.3
HB g/dl	242	13.9	16.8	33	13.2	15.8	703	13.6	16.0	180	13.8	16.4	519	13.5	15.8
THR Giga/l	240	275.5	533.5	33	286.0	524.0	702	298.5	584.0	180	283.0	497.5	518	306.0	605.0
CRP mg/l	237	9.0	176.0	32	18.5	151.0	699	20.0	169.0	180	14.0	138.0	515	22.0	180.0
LDH U/l	211	189.0	320.0	33	202.0	357.0	693	199.0	533.0	180	220.5	797.0	510	195.0	430.0
GLUC mg/dl	243	105.0	187.0	33	105.0	259.0	703	111.0	206.0	181	111.0	211.0	519	111.0	203.0
ALB g/dl	242	4.2	4.8	33	3.9	5.2	700	4.0	4.6	179	4.1	4.6	518	4.0	4.7
NA mmol/l	242	139.0	144.0	33	139.0	143.0	702	139.0	144.0	179	139.0	144.0	519	139.0	144.0
K mmol/l	242	4.4	5.0	33	4.4	4.7	702	4.4	5.1	179	4.4	5.2	519	4.4	5.1
CA mmol/l	242	2.4	2.6	33	2.4	2.6	702	2.4	2.6	179	2.4	2.6	519	2.4	2.6
CL mmol/l	242	104.0	109.0	33	103.0	109.0	702	104.0	109.0	180	103.0	109.0	519	104.0	109.0
KREA mg/dl	243	0.7	1.2	33	0.7	1.0	703	0.7	1.2	180	0.8	1.3	519	0.7	1.1
HST mg/dl	242	15.0	26.0	33	15.0	29.0	703	15.0	28.0	180	15.0	32.5	519	14.0	27.0
TG mg/dl	242	128.5	241.0	33	95.0	285.0	701	131.0	302.0	179	131.0	373.0	519	131.0	265.0
CHOL mg/dl	242	206.5	285.0	33	193.0	287.0	701	202.0	276.0	179	206.0	293.0	519	201.0	275.0
BLI mg/dl	242	0.5	1.4	33	0.5	1.1	702	0.5	1.1	180	0.5	1.2	519	0.4	1.0
GOT U/l	243	10.0	27.0	33	10.0	17.0	703	9.0	22.0	180	10.0	35.0	519	9.0	20.0
GPT U/l	243	11.0	34.0	33	9.0	25.0	703	11.0	33.0	180	12.0	41.5	519	10.0	31.0
y-GT U/l	242	20.0	108.0	33	20.0	132.0	703	24.0	123.0	180	27.0	230.5	519	24.0	104.0
AP U/l	243	118.0	255.0	33	133.0	241.0	703	128.0	289.0	180	121.0	379.5	519	130.0	266.0

Abbildung 59: Dot plots für Leukozyten

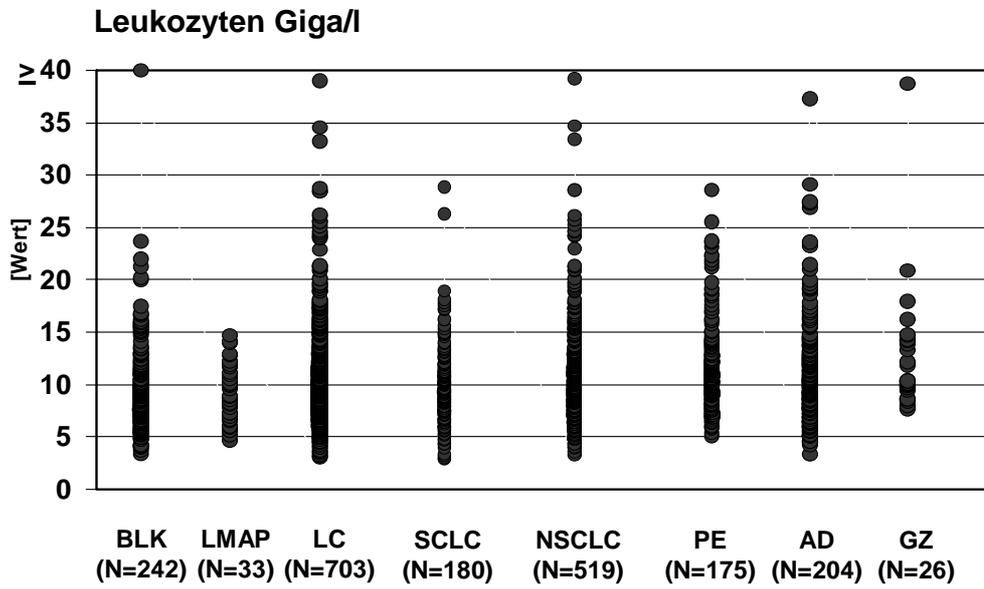


Abbildung 60: Box plots für Leukozyten

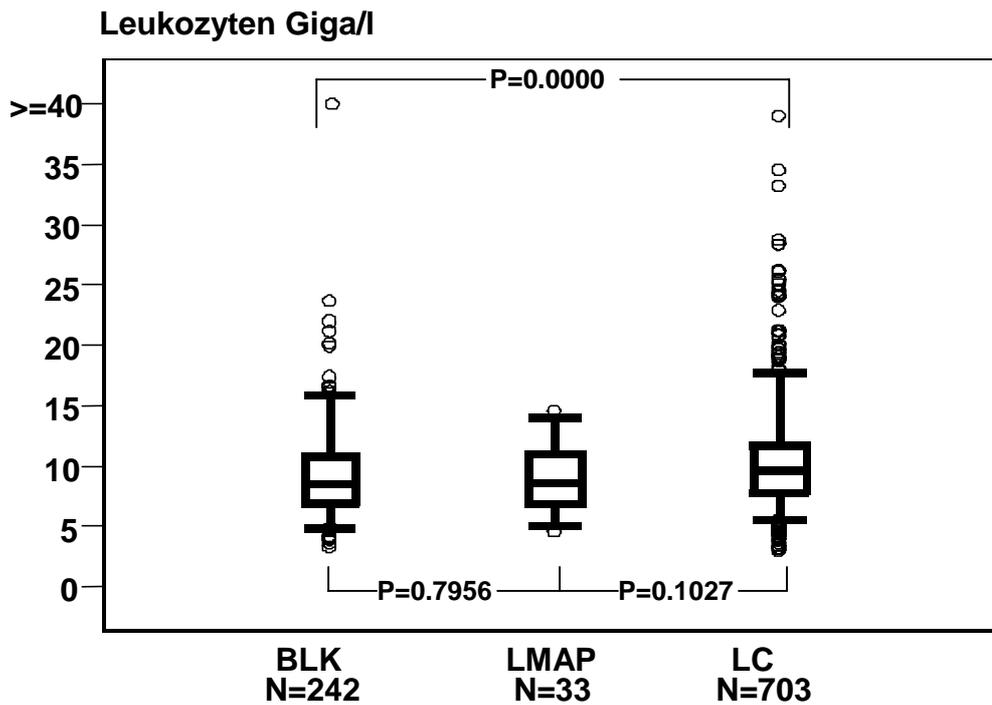


Abbildung 61: Dot plots für Erythrozyten

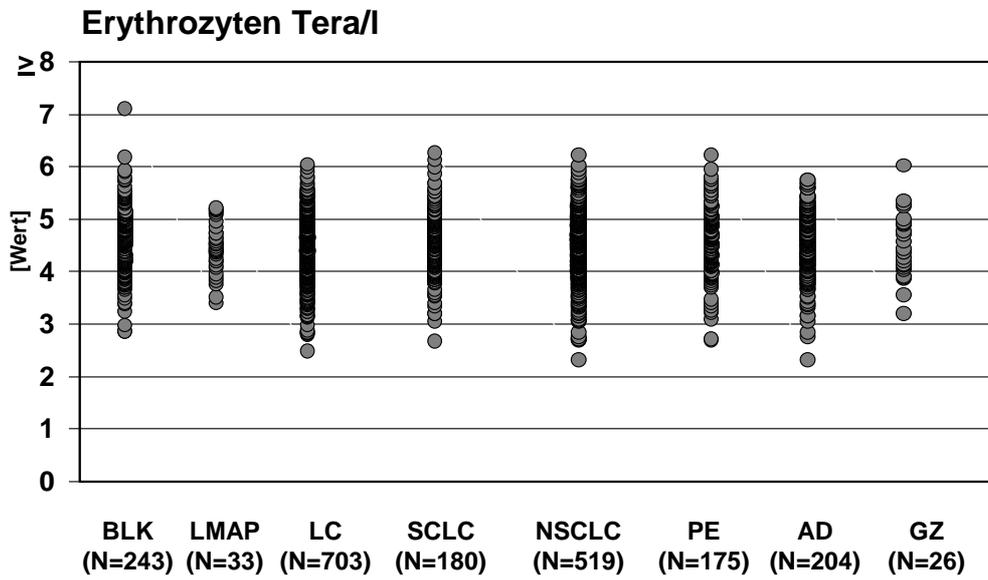


Abbildung 62: Box plots für Erythrozyten

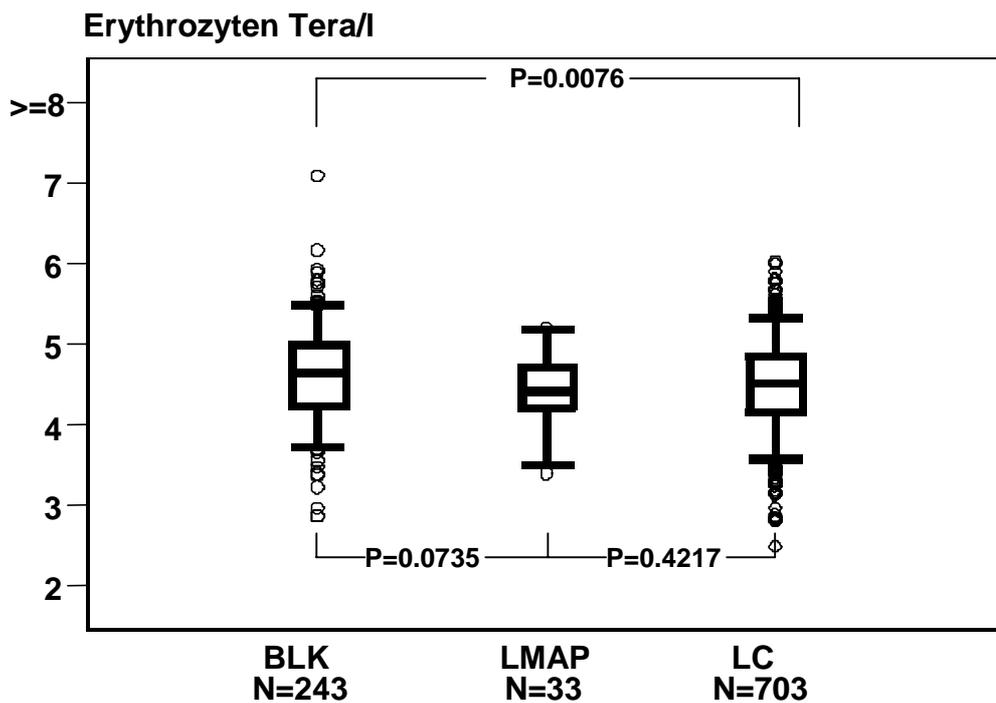


Abbildung 63: Dot plots für Hämoglobin

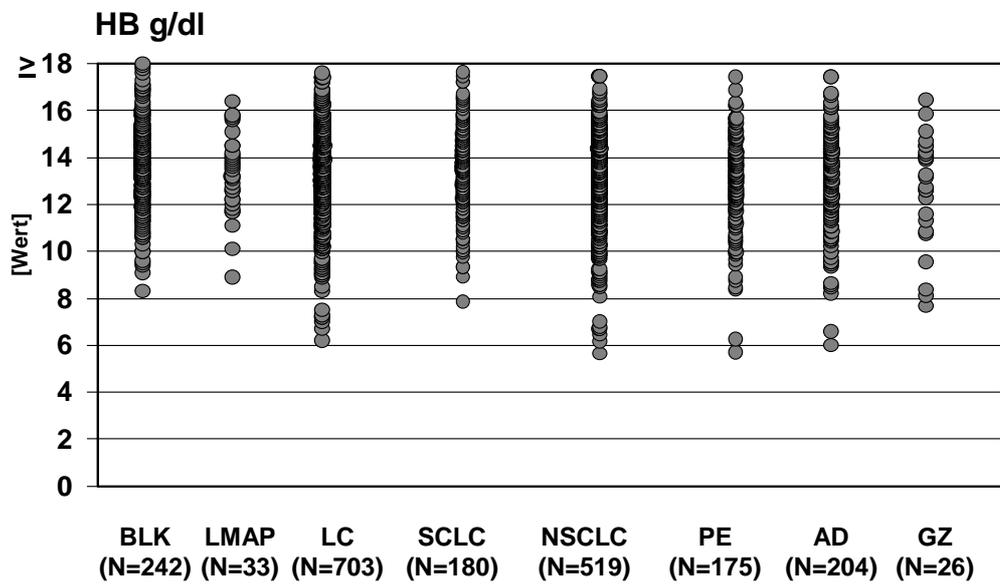


Abbildung 64: Box plots für Hämoglobin

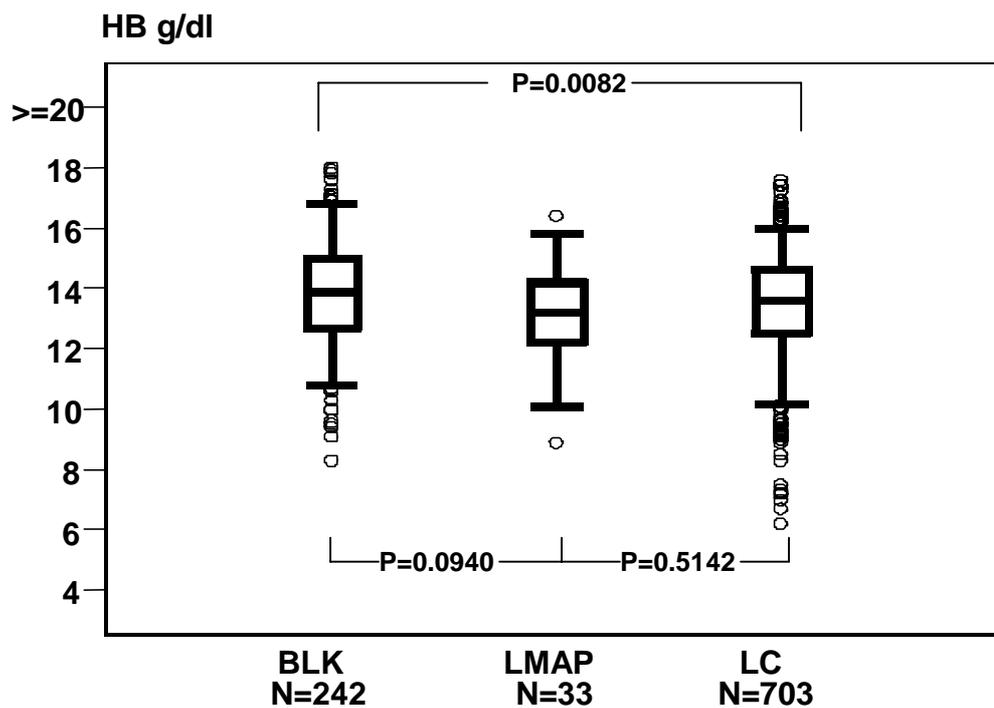


Abbildung 65: Dot plots für Thrombozyten

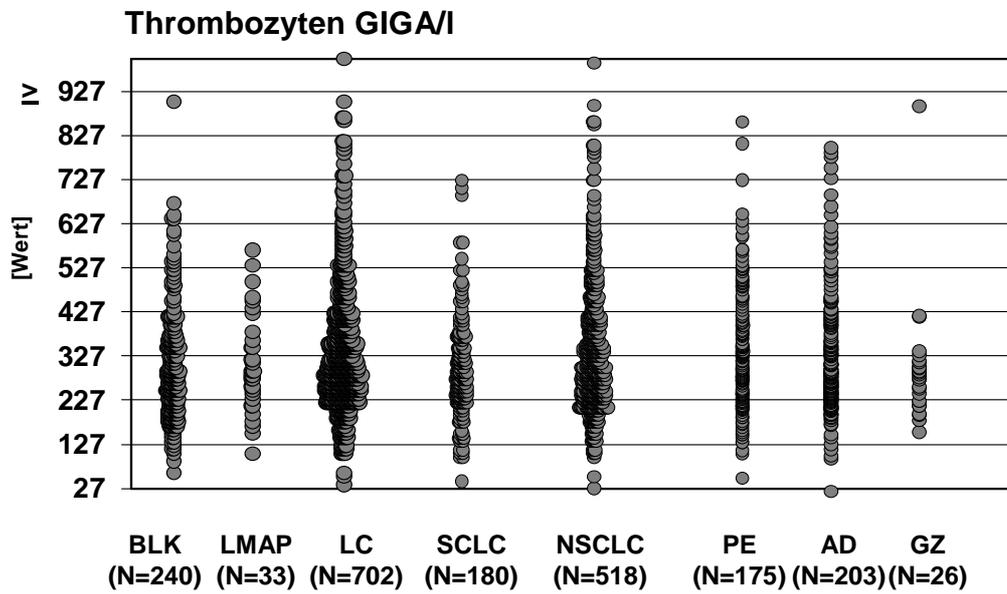


Abbildung 66: Box plots für Thrombozyten

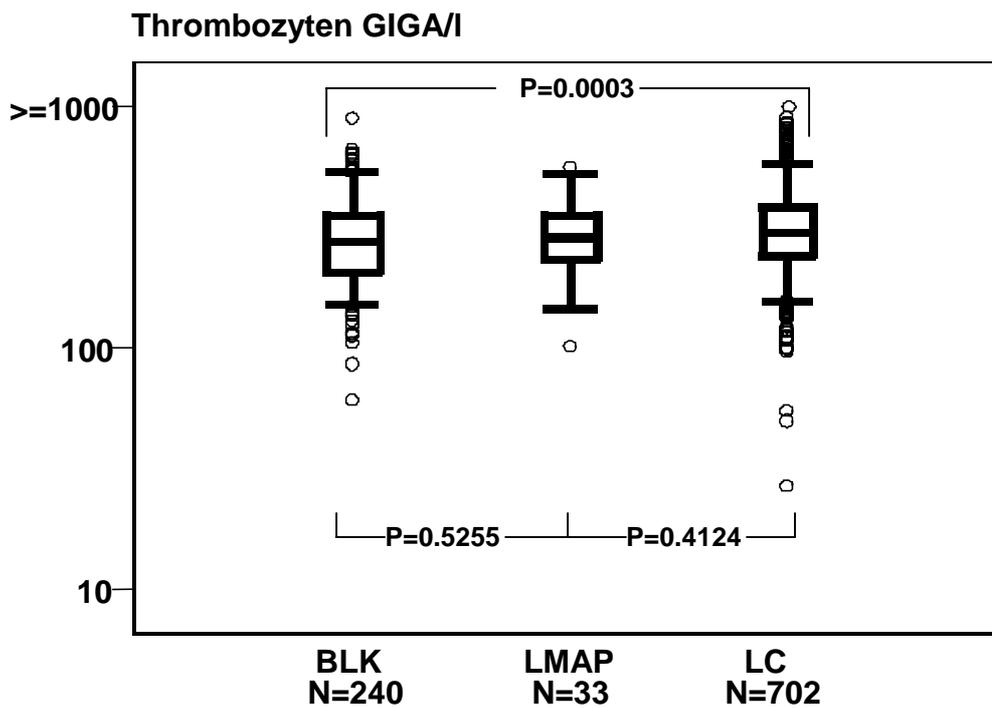


Abbildung 67: Dot plots für CRP

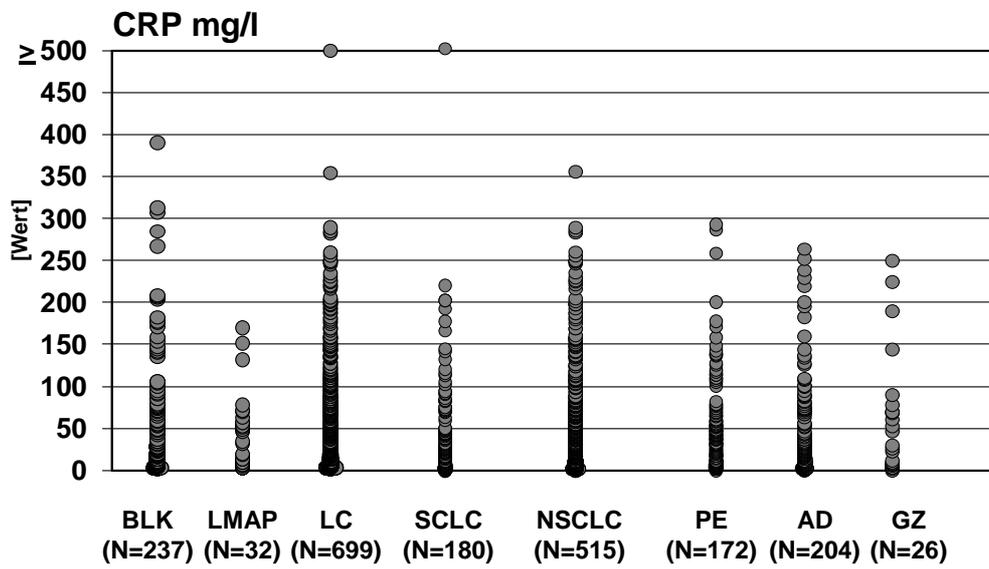


Abbildung 68: Box plots für CRP

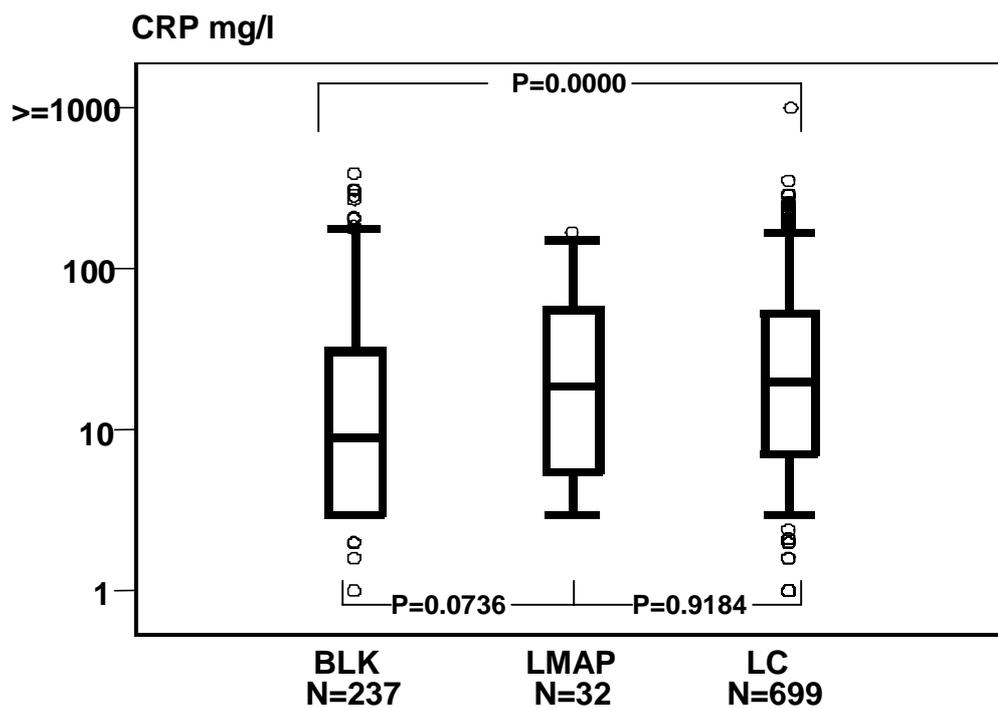


Abbildung 69: Dot plots für LDH

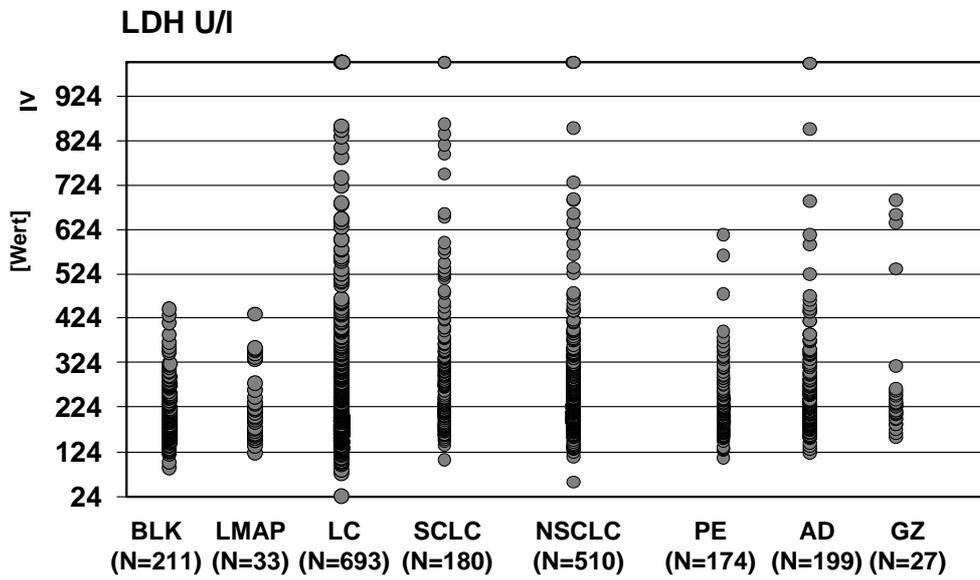


Abbildung 70: Box plots für LDH

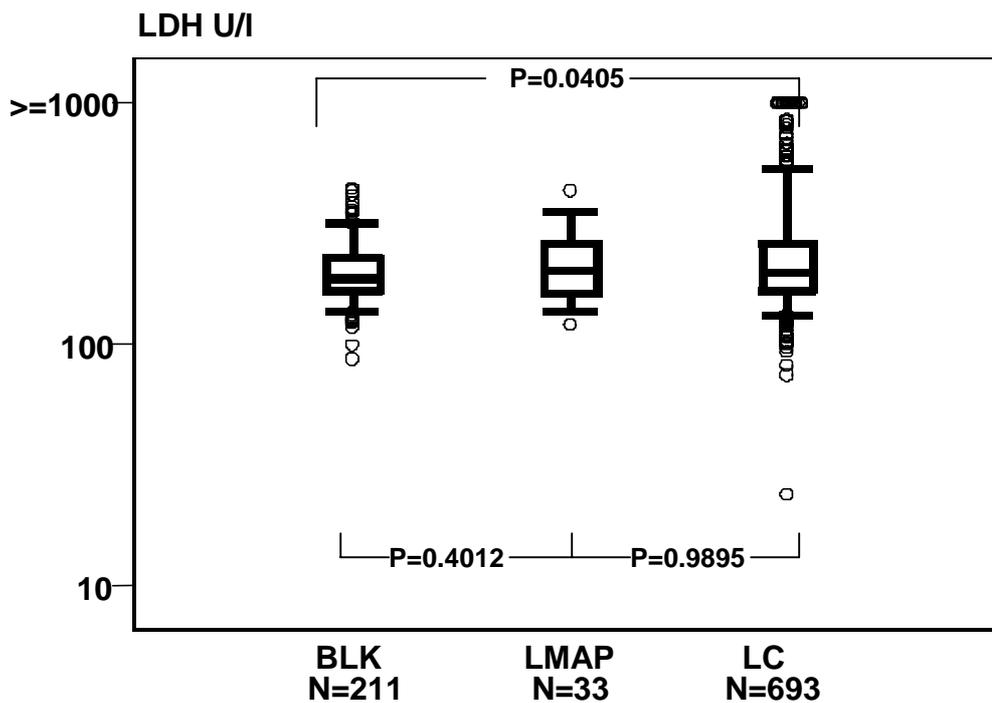


Abbildung 71: Dot plots für Glucose

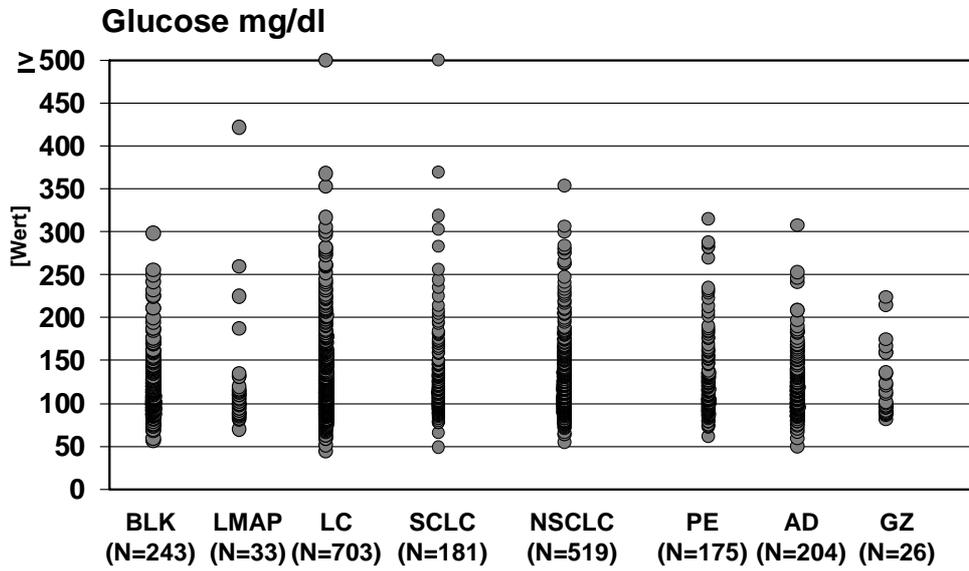


Abbildung 72: Box plots für Glucose

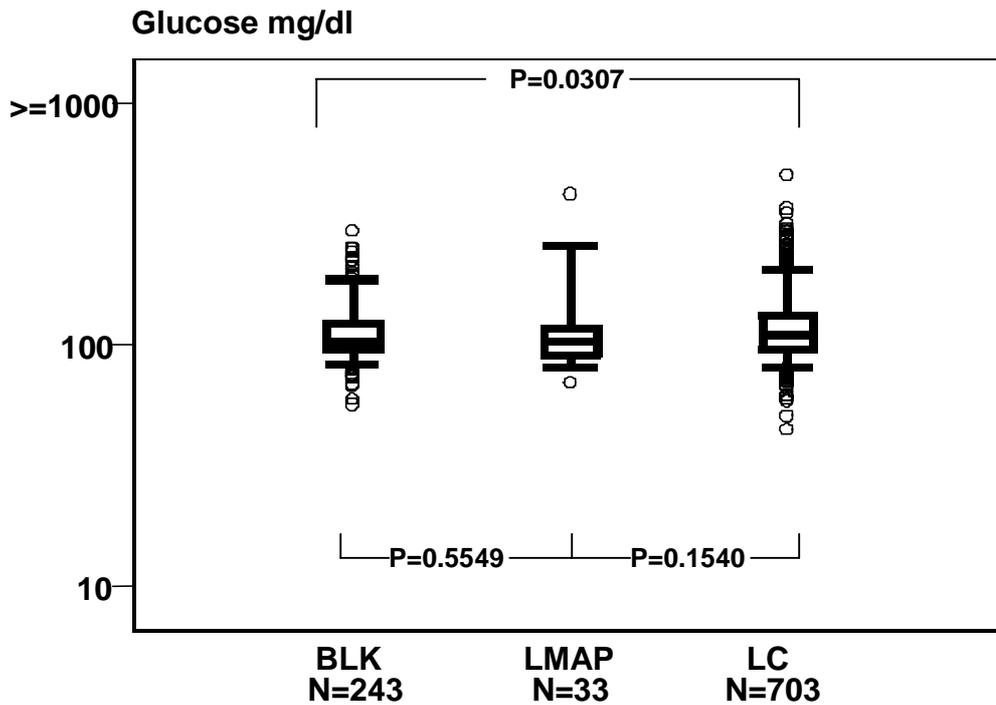


Abbildung 73: Dot plots für Albumin

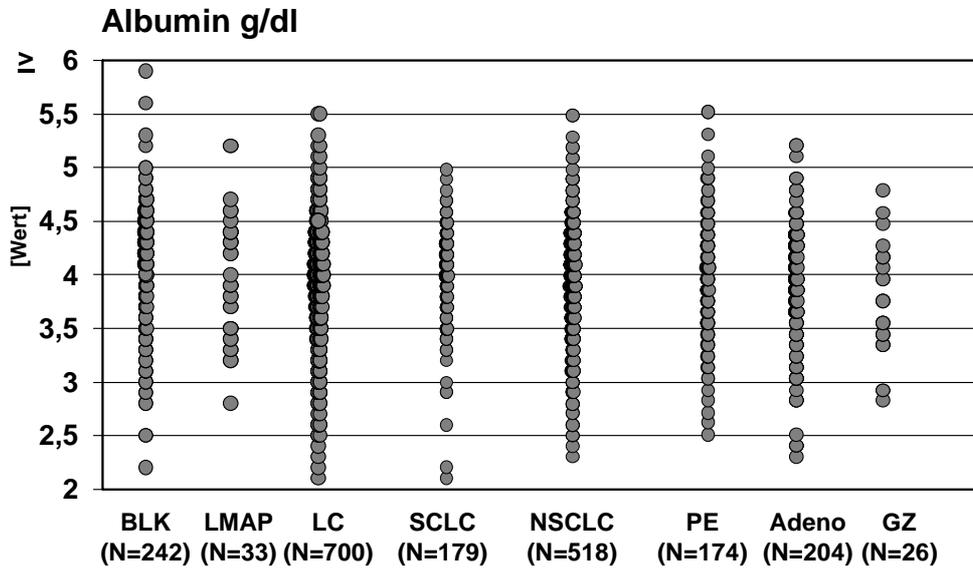


Abbildung 74: Box plots für Albumin

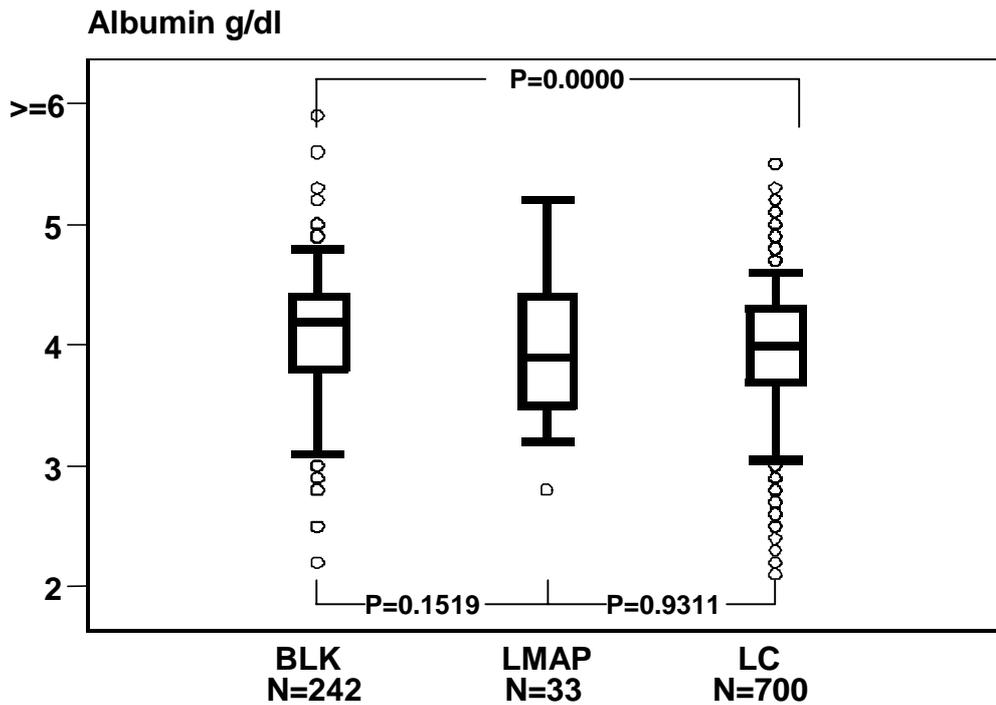


Abbildung 75: Dot plots für Natrium

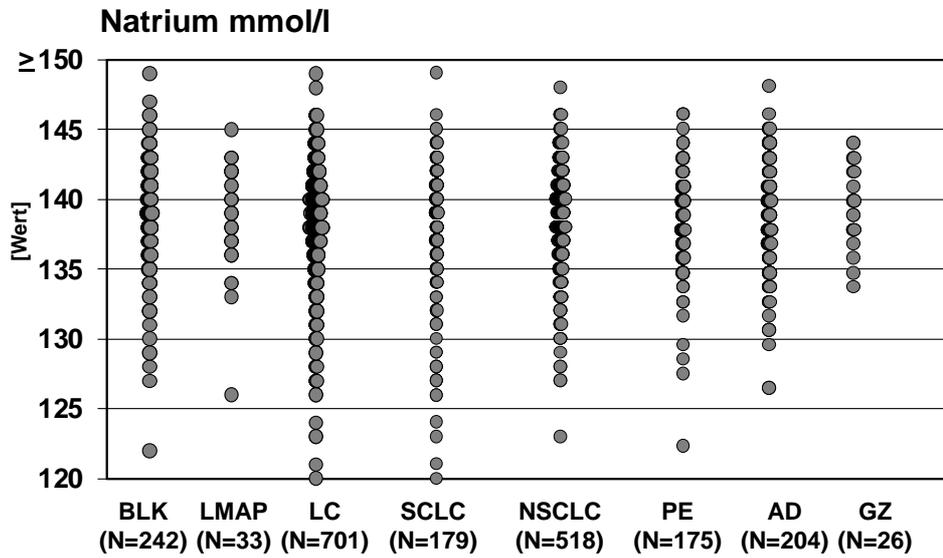


Abbildung 76: Box plots für Natrium

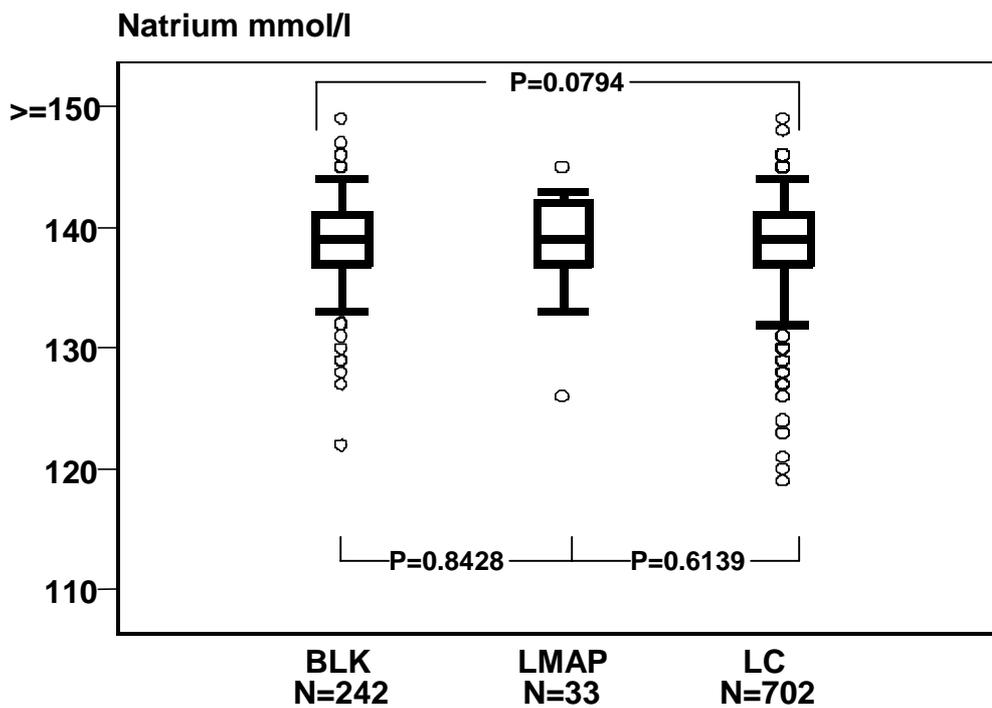


Abbildung 77: Dot plots für Kalium

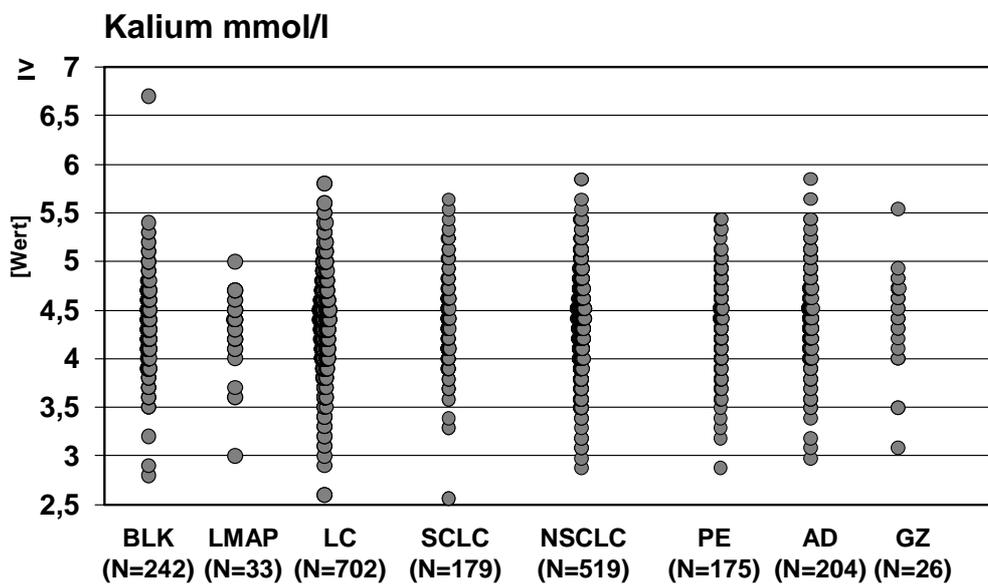


Abbildung 78: Box plots für Kalium

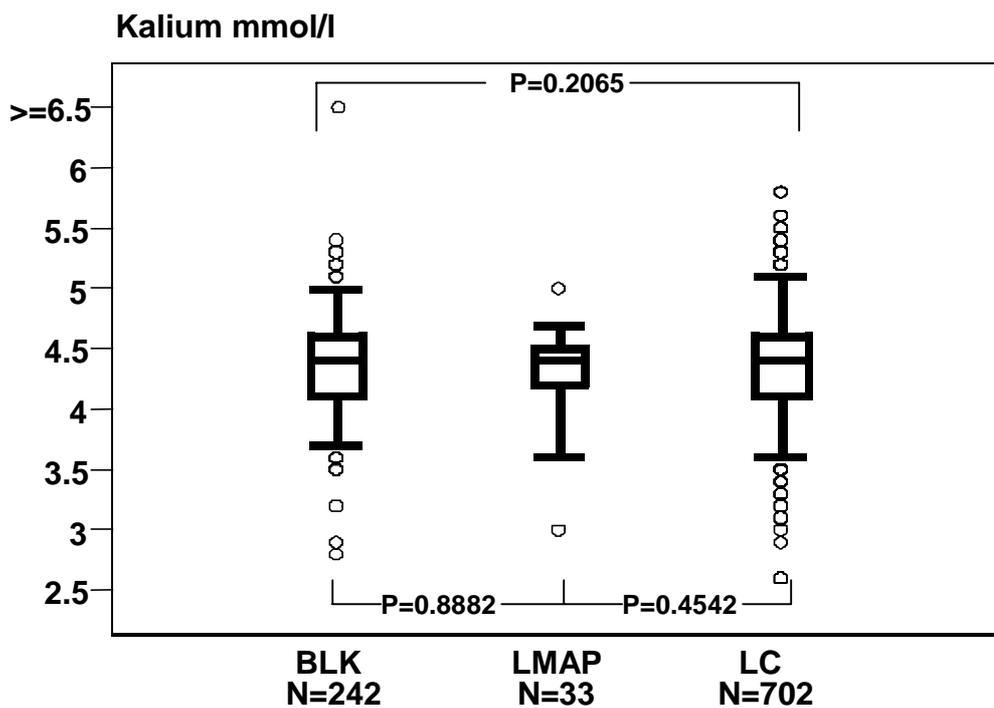


Abbildung 79: Dot plots für Calcium

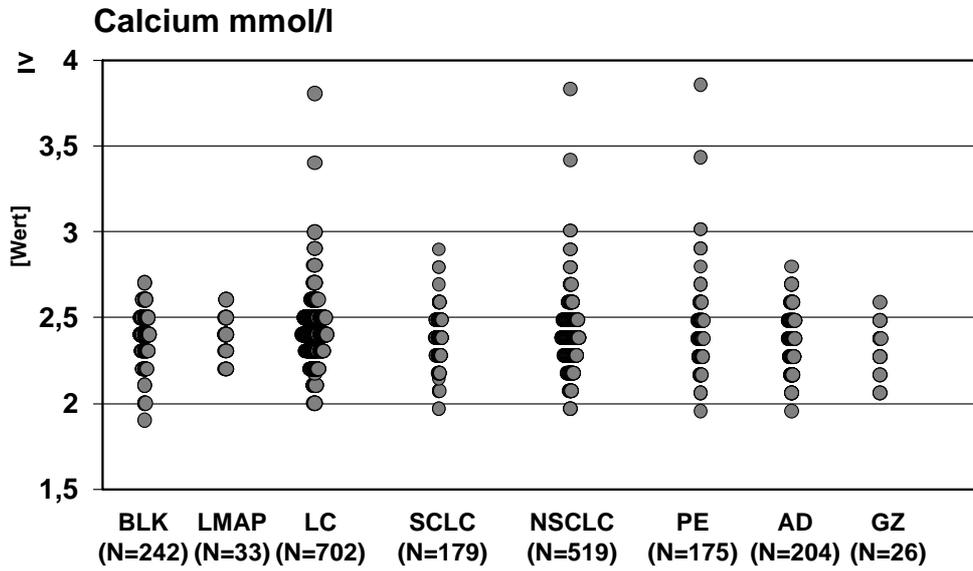


Abbildung 80: Box plots für Calcium

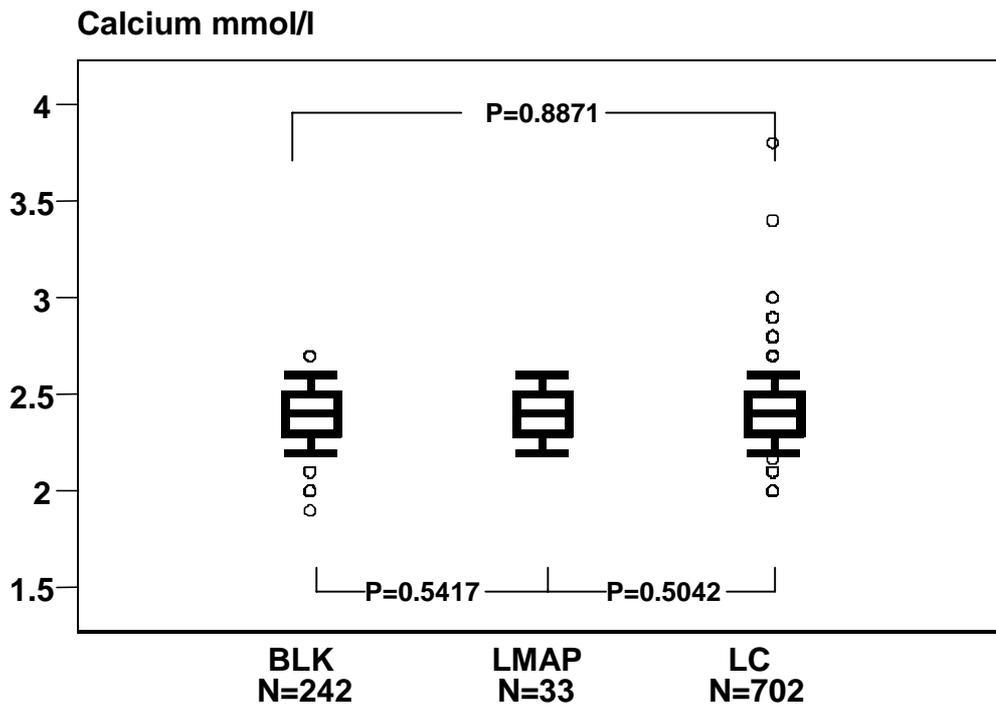


Abbildung 81: Dot plots für Chlorid

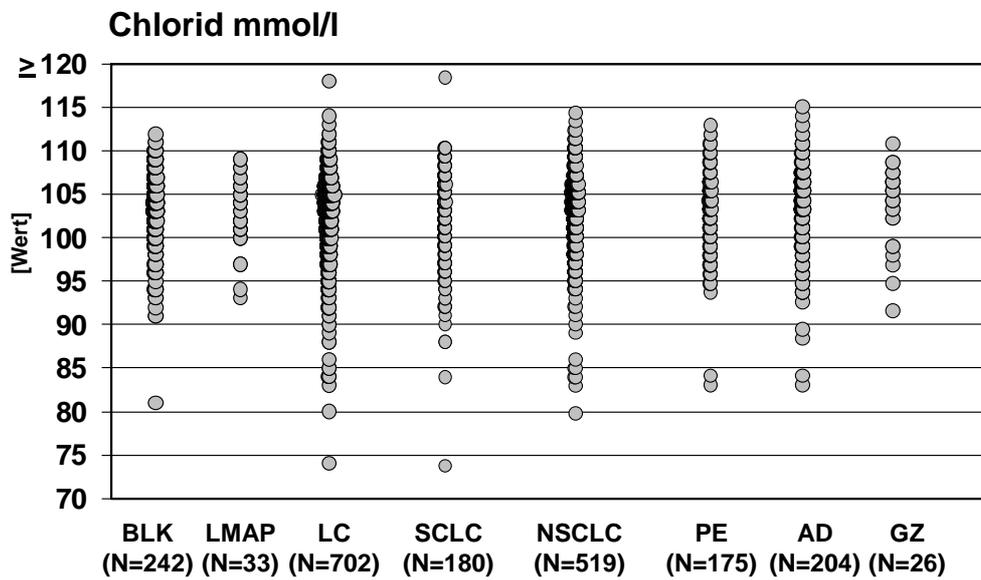


Abbildung 82: Box plots für Chlorid

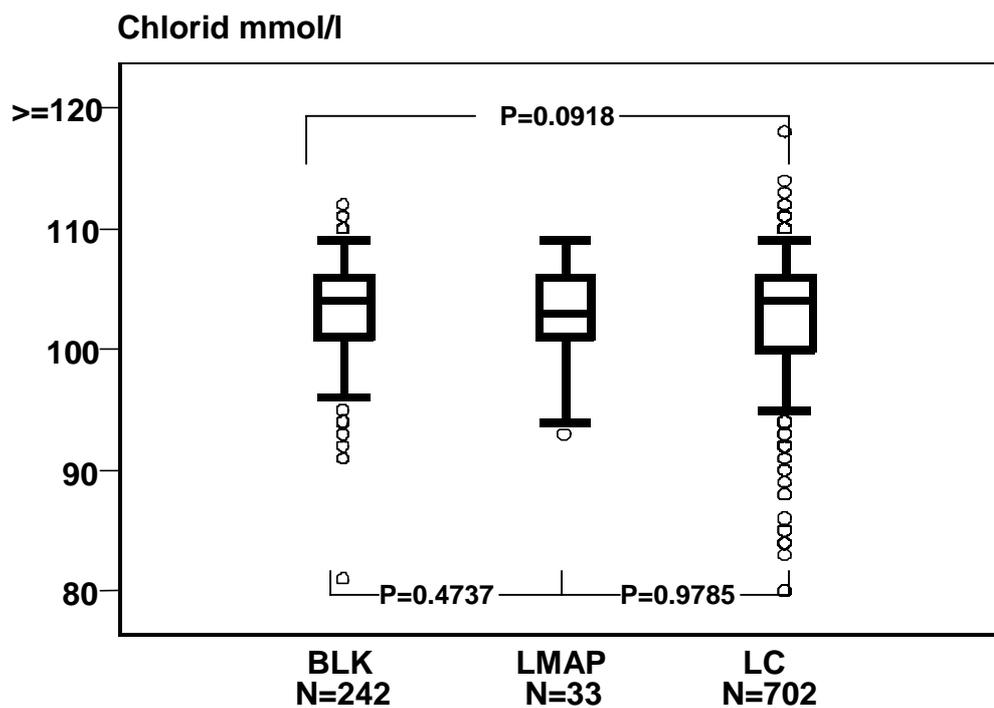


Abbildung 83: Dot plots für Kreatinin

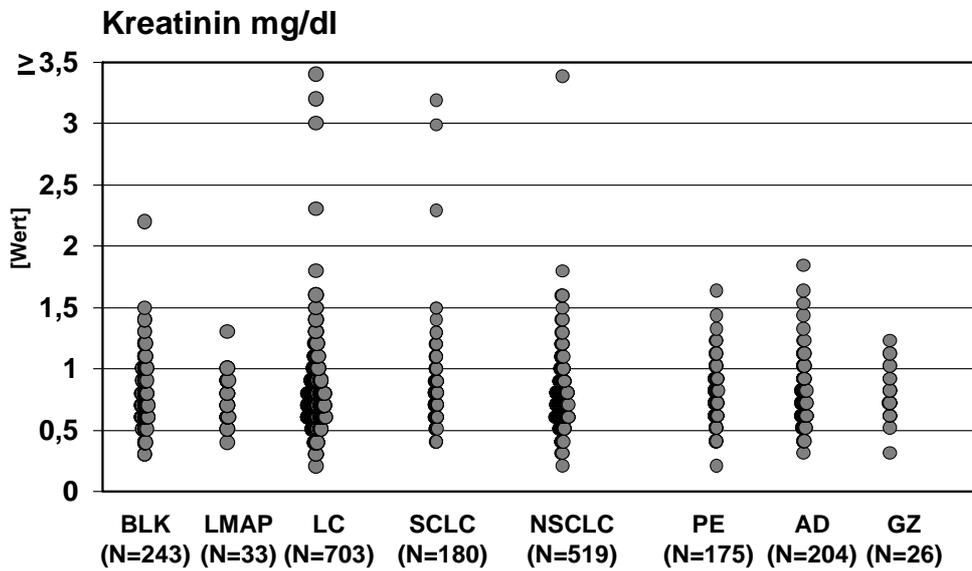


Abbildung 84: Box plots für Kreatinin

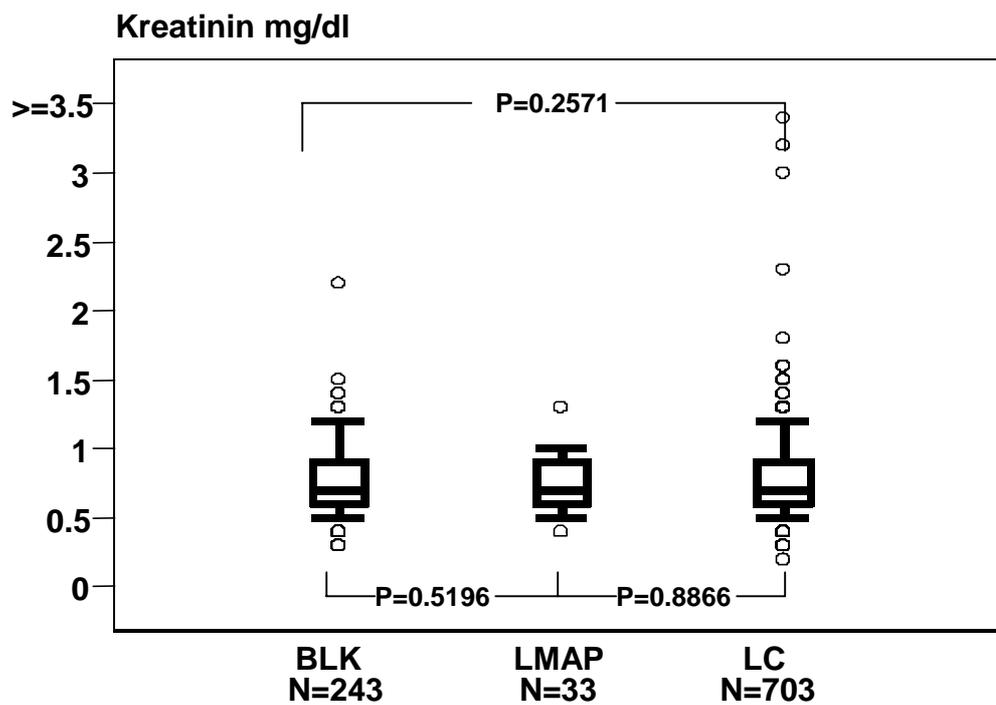


Abbildung 85: Dot plots für Harnstoff

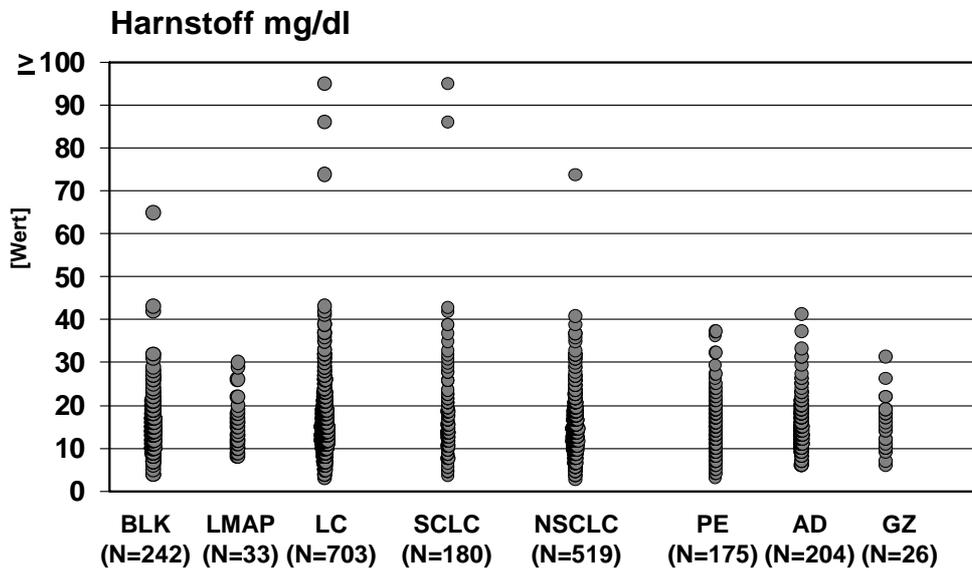


Abbildung 86: Box plots für Harnstoff

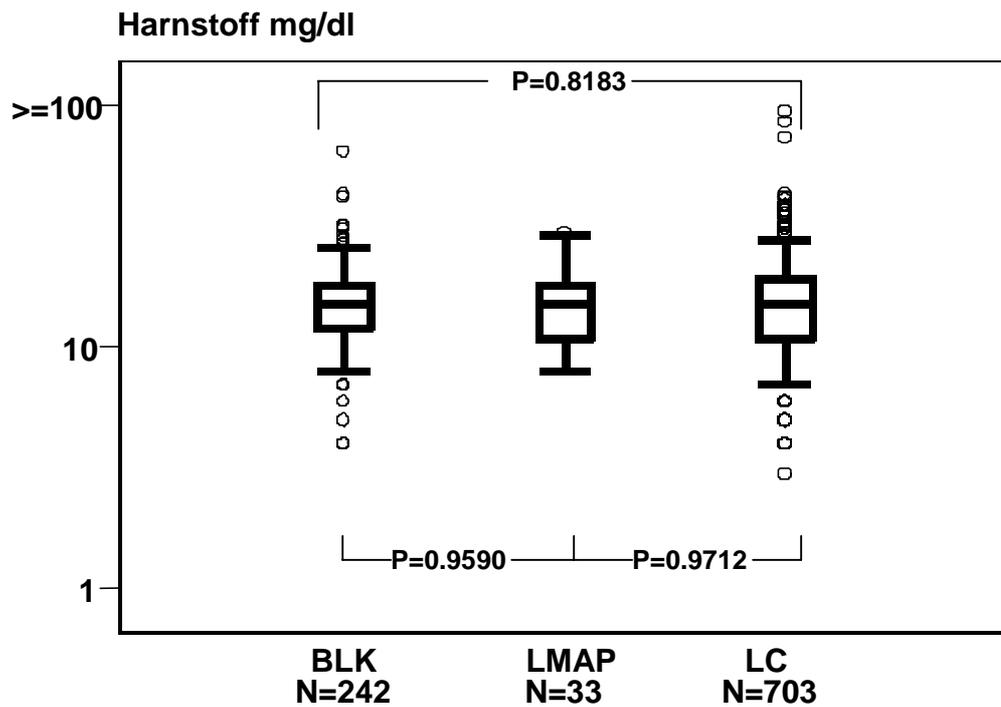


Abbildung 87: Dot plots für Bilirubin

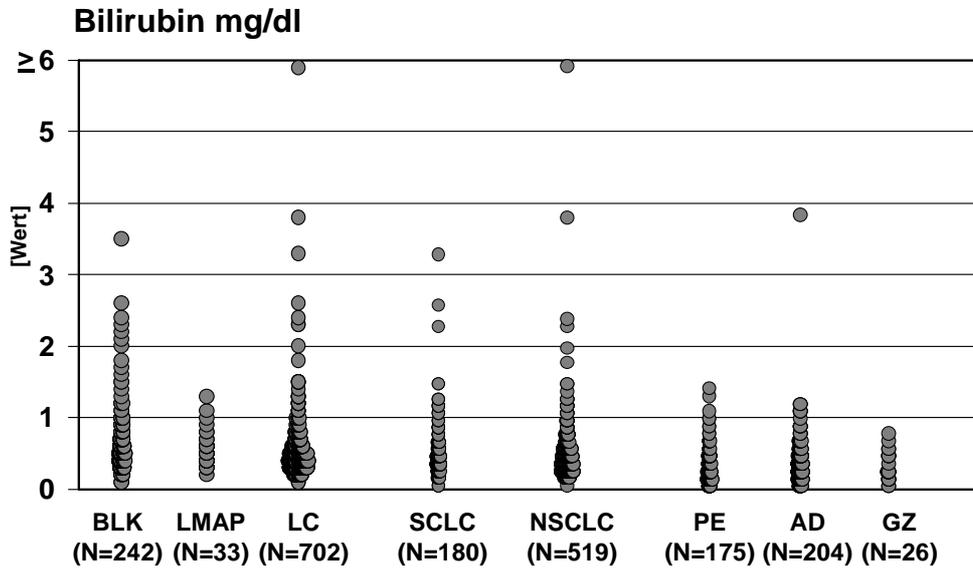


Abbildung 88: Box plots für Bilirubin

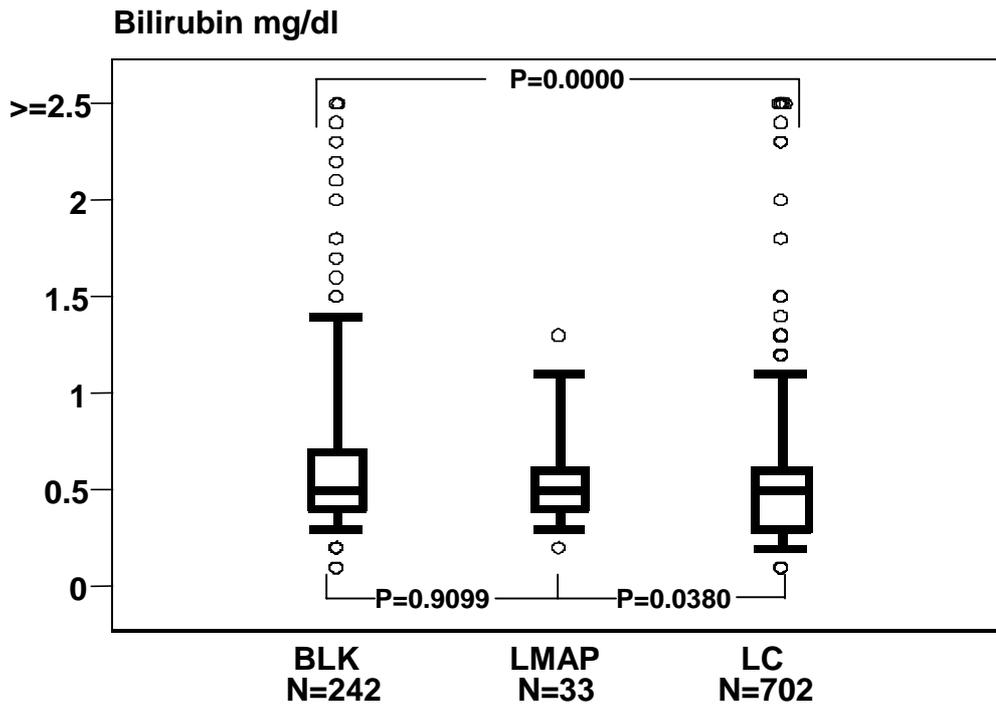


Abbildung 89: Dot plots für Triglyceride

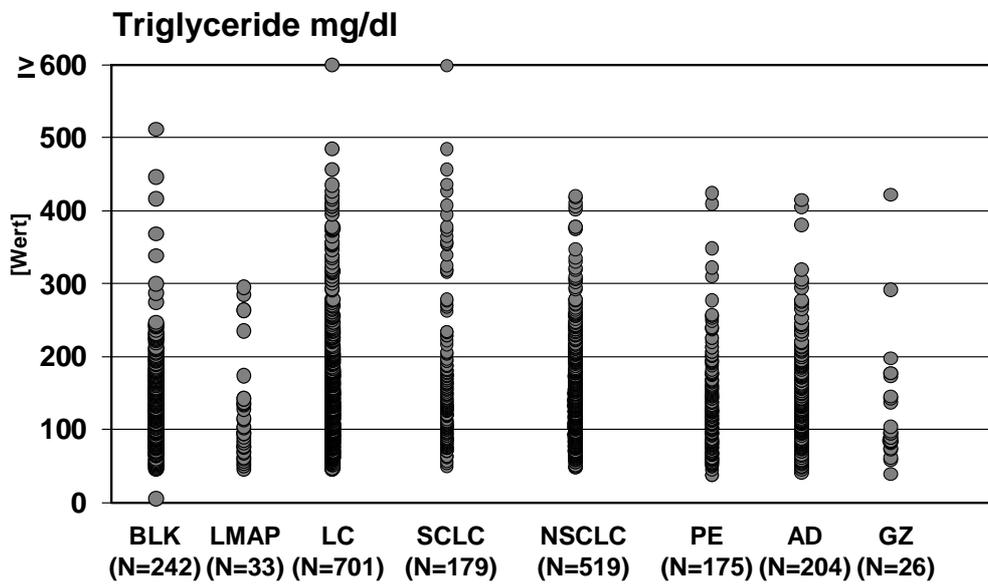


Abbildung 90: Box plots für Triglyceride

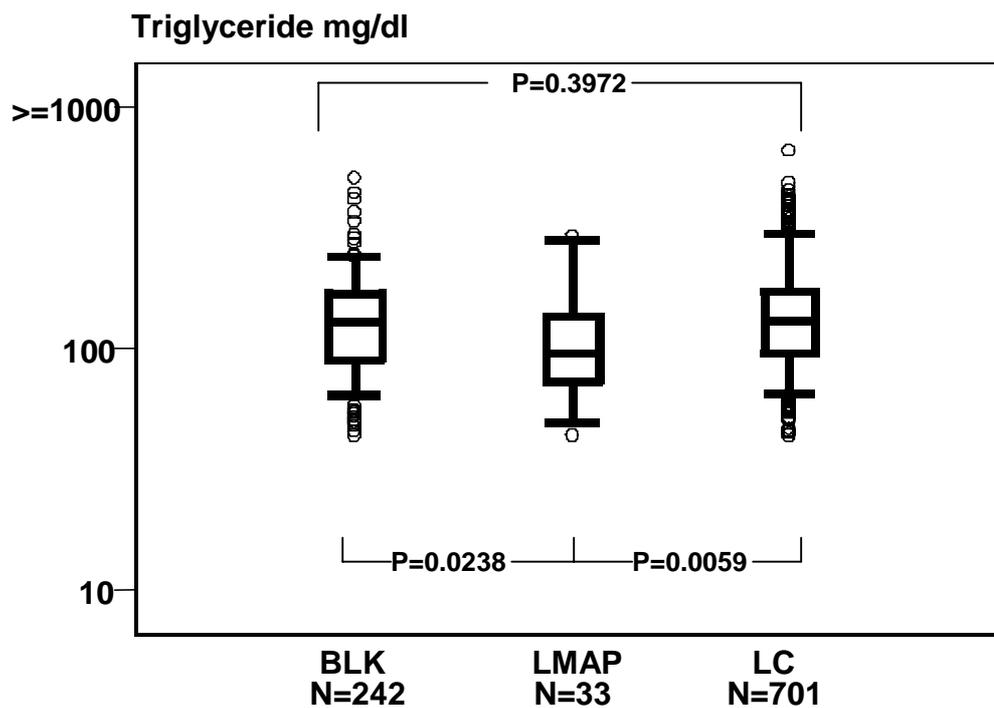


Abbildung 91: Dot plots für Cholesterin

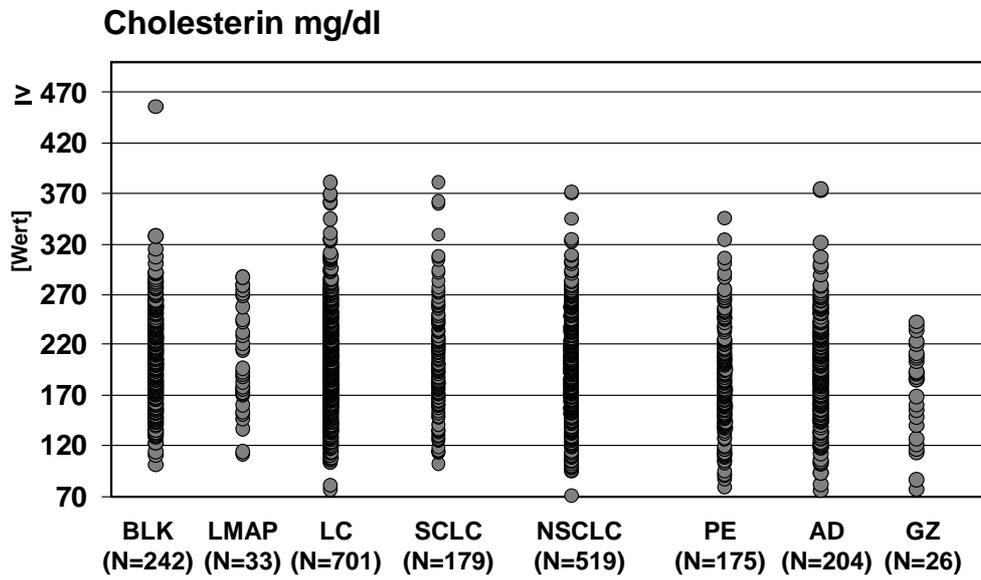


Abbildung 92: Box plots für Cholesterin

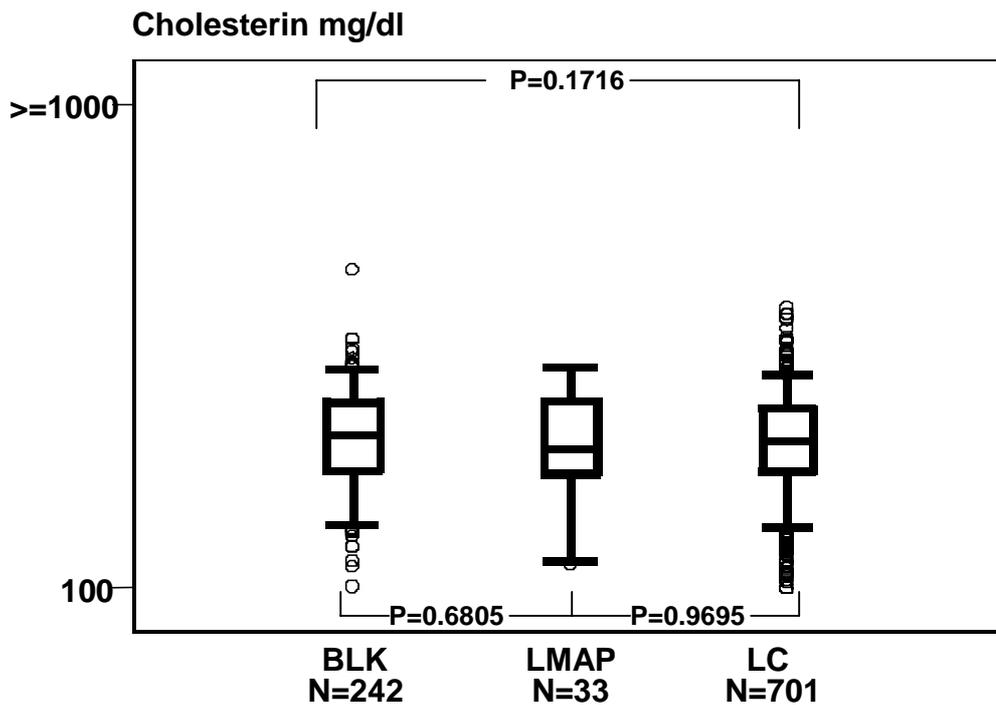


Abbildung 93: Dot plots für GOT

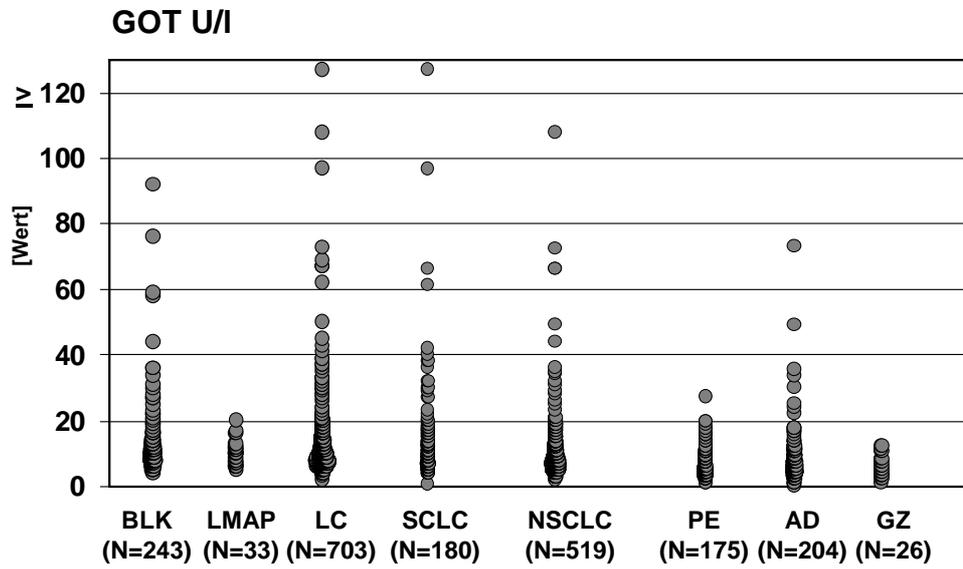


Abbildung 94: Box plots für GOT

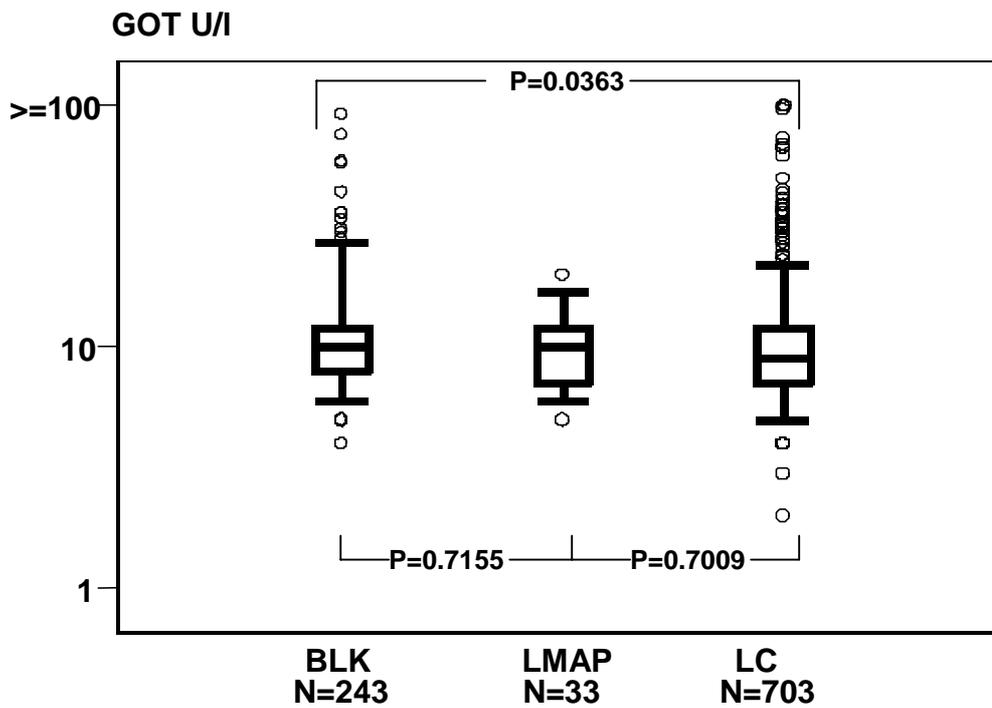


Abbildung 95: Dot plots für GPT

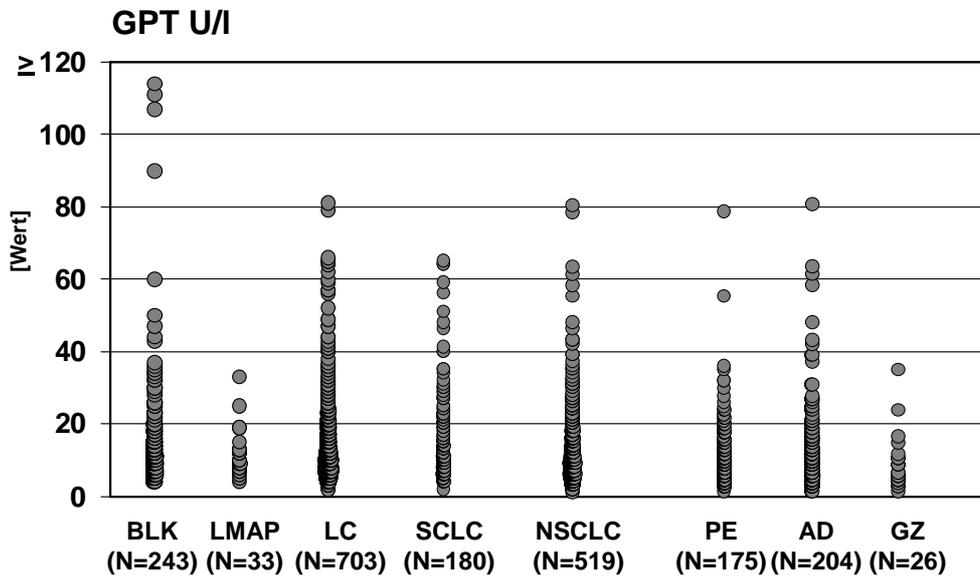


Abbildung 96: Box plots für GPT

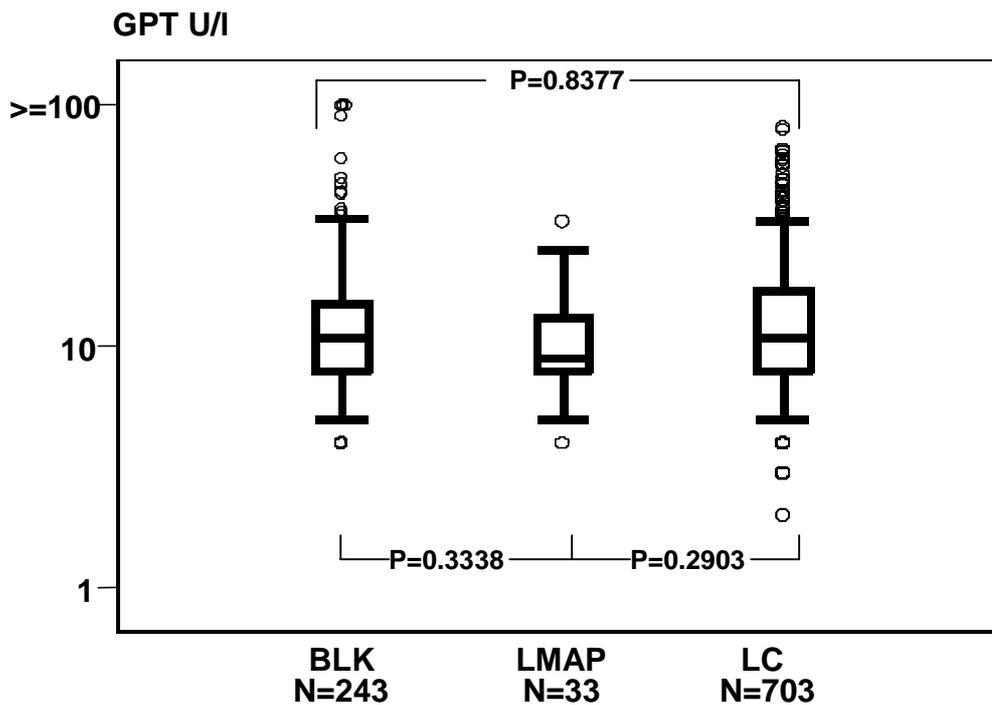


Abbildung 97: Dot plots für y-GT

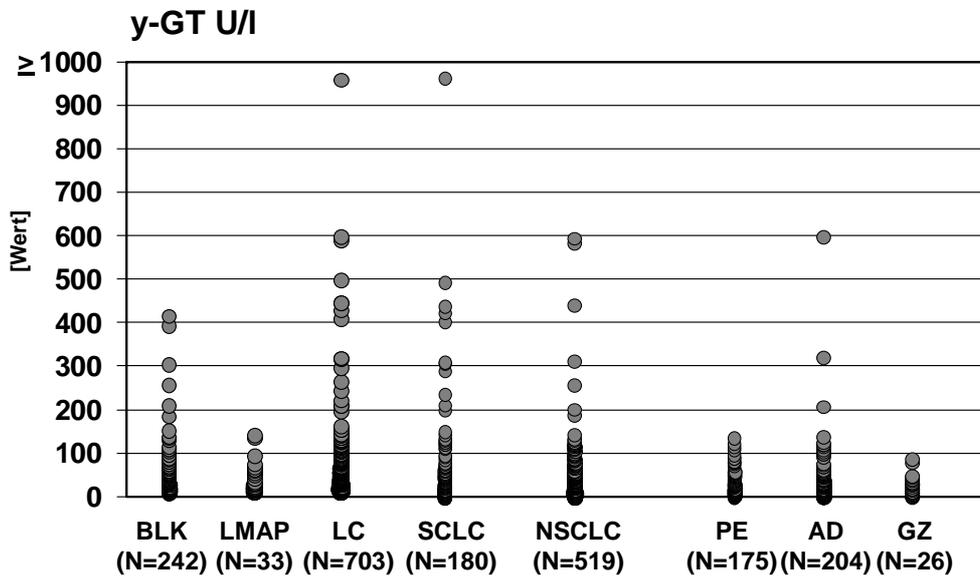


Abbildung 98: Box plots für y-GT

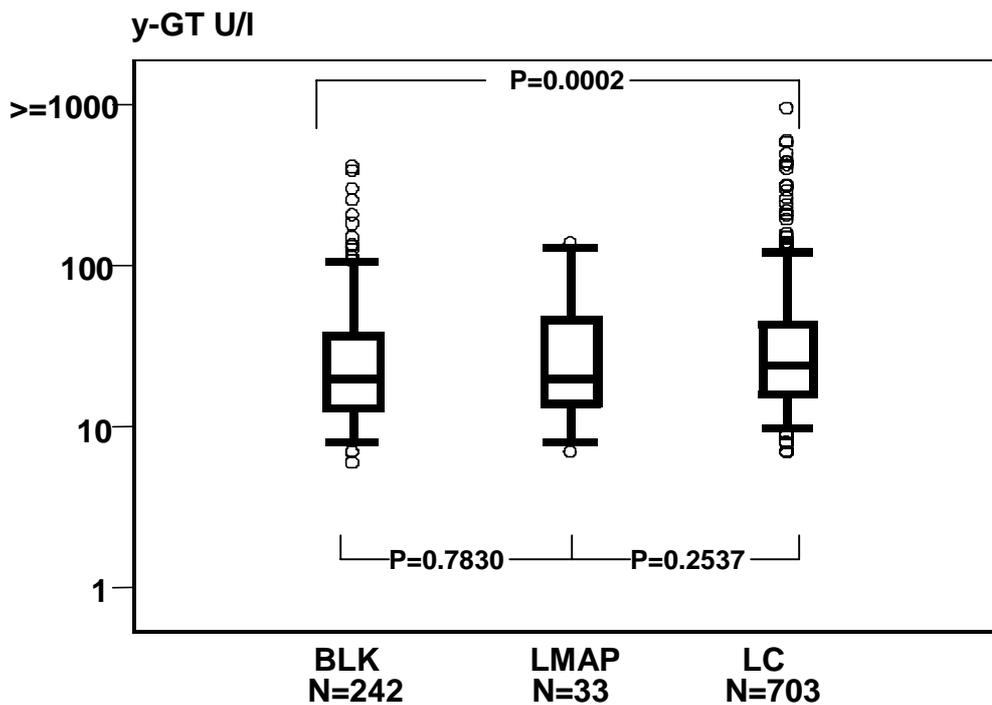


Abbildung 99: Dot plots für Alkalische Phosphatase

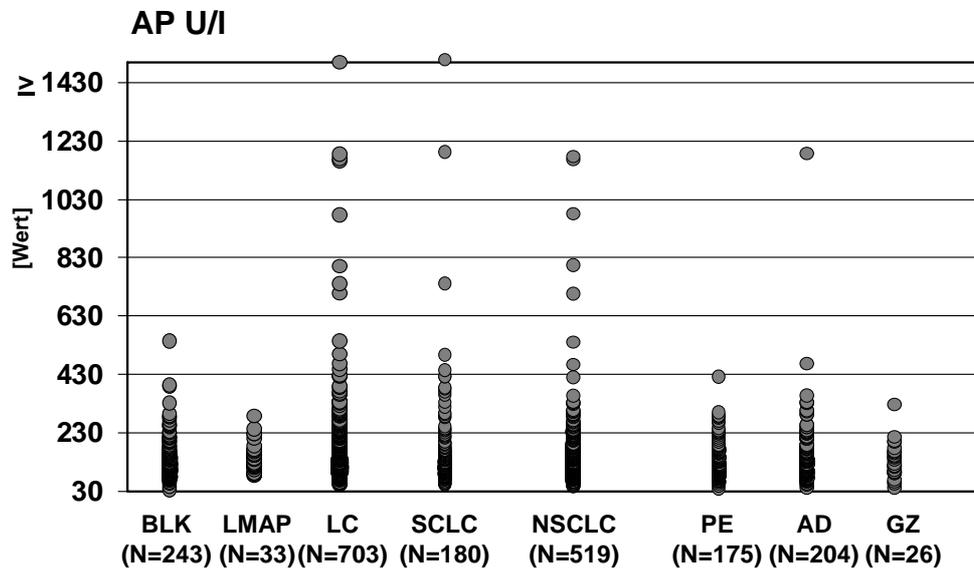
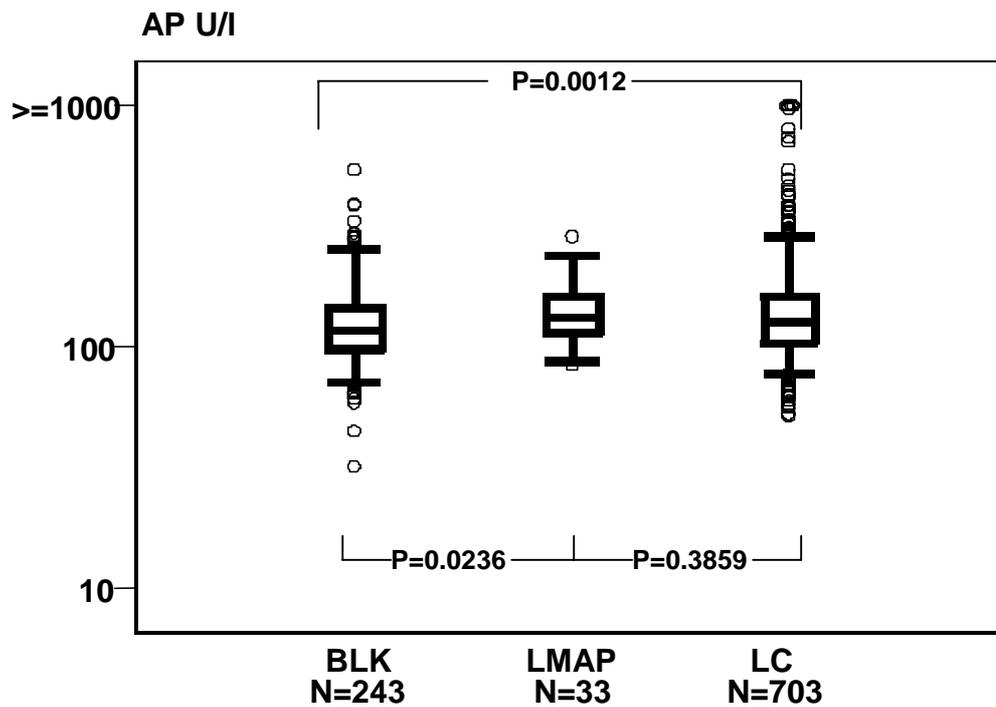


Abbildung 100: Box plots für Alkalische Phosphatase



4.2 Stadienabhängigkeit der Tumormarker und Laborparameter

Wie die Tabellen 21 und 22 für Großhadern und Gauting zeigen, stiegen die Mediane der Marker CEA, CYFRA 21-1 und NSE mit zunehmendem UICC Stadium und im Stadium ED im Vergleich zu LD kontinuierlich an.

In dem Kollektiv aus Großhadern zeigten sowohl CEA als auch CYFRA 21-1 und NSE eine signifikante Stadienabhängigkeit für die Stadieneinteilung in UICC I-IV und TNM für NSCLC und in LD und ED für SCLC. ProGRP zeigte in allen drei Gruppen keine signifikante Stadienabhängigkeit (Tabelle 21, 22 und 23).

In dem Kollektiv aus Gauting waren die drei Marker CEA, CYFRA 21-1 und NSE ebenfalls in der Stadieneinteilung UICC I-IV und T und M sowie für LD und ED signifikant, jedoch nicht für das N Stadium (Tabelle 21, 22 und 23).

Die Tabelle 24 zeigt die anderen Laborparameter für Gauting. Hier sieht man, dass die Freisetzung der Leukozyten, der Erythrozyten, des Hämoglobins, des CRPs, des Natriums, des Chlorids, des Albumins, der GPT, der alkalischen Phosphatase, der γ -GT und der LDH signifikant vom Stadium nach UICC für NSCLC abhängig war. Betrachtet man das T Stadium getrennt, so erreichten die Leukozyten, die Erythrozyten, das Hämoglobin, die Thrombozyten, das CRP, das Chlorid, das Kreatinin, das Albumin, das Bilirubin, die γ -GT und die LDH Signifikanz. Dagegen war kein Wert abhängig von dem N Stadium. Anders verhielt es sich für das M Stadium: hier war die Konzentration der Leukozyten, der Erythrozyten, des Hämoglobins, des CRPs, des Calciums, des Kreatinins, des Albumins, der Triglyzeride, der GPT, der alkalischen Phosphatase, der γ -GT und der LDH signifikant stadienabhängig.

Die Analyse des SCLC zeigt, dass CRP, die Triglyzeride, die GOT, die GPT, die alkalische Phosphatase, die γ -GT und die LDH signifikant stadienabhängig waren.

In Gauting wurde zusätzlich zum Stadium der Performance score nach WHO sowie der Gewichtsverlust bestimmt. Die Signifikanzen sind in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 21: Werteverteilung der Tumormarker CEA und CYFRA 21-1 anhand von Median und p 95 in Abhängigkeit vom UICC Stadium für das NSCLC und von LD oder ED für das SCLC

Stadium des Lungenkarzinoms	CEA ng/ml		CYFRA 21-1 ng/ml	
	N	Med	N	Med
NSCLC				
UICC I	203 35	3.0 2.9	203 36	1.7 1.3
UICC II	118 24	2.85 3.95	118 24	2.35 3.0
UICC III	173 180	4.4 4.85	173 176	2.7 3.9
UICC IV	177 254	6.1 7.6	177 253	3.4 5.8
P		<0.0001 <0.0001		<0.0001 <0.0001
SCLC				
LD	62 88	3.2 3.4	62 88	1.4 1.5
ED	65 93	4.0 6.1	65 91	2.6 3.1
P		0.0447 0.0009		0.0002 0.0000

Tabelle 22: Werteverteilung der Tumormarker NSE und ProGRP anhand von Median und p 95 in Abhängigkeit vom UICC Stadium für das NSCLC und von LD oder ED für das SCLC

Stadium des Lungenkarzinoms	NSE ng/ml			ProGRP pg/ml				
	N	Med	p 95	N	Med	p 95		
NSCLC	UICC I	GH Gau	203 33	9.6 11.3	18.1 20.7	59 28	19.0 18.5	52.6 62.0
	UICC II	GH Gau	118 23	10.0 11.3	27.7 27.7	35 20	22.5 12.0	64.5 78.5
	UICC III	GH Gau	173 172	9.9 13.2	30.2 27.7	54 158	19.3 14.0	51.4 53.0
	UICC IV	GH Gau	177 249	10.9 15.4	28.7 42.1	84 246	21.0 17.0	81.9 48.0
	P	GH Gau		0.0012 <0.0001		0.8372 0.4127		
	SCLC							
LD	GH Gau	62 85	12.9 27.8	79.4 114.0	27 77	70.4 224.0	3001.0 5693.0	
ED	GH Gau	65 93	51.1 52.0	420.0 404.4	34 86	423.5 374.5	8462.0 10000	
P	GH Gau		0.0000 0.0000		0.0753 0.1809			

Tabelle 23: Trendtest und Wilcoxon-Test aller Tumormarker aus Großhadern eingeteilt nach UICC, TNM für NSCLC und LD und ED für SCLC

Großhadern/Gauting		NSCLC	T Stadium	N Stadium	M Stadium	SCLC
		UICC I-IV Trendtest	Trendtest	Trendtest	Wilcoxon- Test	LD/ED Wilcoxon- Test
Alter	GH	<.0001	0.0719	0.3879	0.0324	0.3814
	Gau	0.5200	0.2594	0.7978	0.3742	0.8916
CEA ng/ml	GH	<.0001	<.0001	<.0001	0.0000	0.0447
	Gau	<.0001	0.0261	0.0885	0.0001	0.0009
CYFRA 21-1 ng/ml	GH	<.0001	<.0001	<.0001	0.0000	0.0002
	Gau	<.0001	<.0001	0.7617	0.0000	0.0000
NSE ng/ml	GH	0.0012	0.0012	0.0012	0.0006	0.0000
	Gau	<.0001	0.0010	0.4087	0.0000	0.0000
ProGRP pg/ml	GH	0.8372	0.8372	0.8372	0.7369	0.0753
	Gau	0.4127	0.2588	0.5928	0.1786	0.1809

Tabelle 24: Trendtest und Wilcoxon-Test aller Laborparameter aus Gauting eingeteilt nach UICC, TNM für NSCLC und LD und ED für SCLC

Gauting	NSCLC UICC I-IV Trendtest	T Stadium Trendtest	N Stadium Trendtest	M Stadium Wilcoxon-Test	SCLC LD/ED Wilcoxon-Test
Leukozyten	0.0075	0.0026	0.1840	0.0006	0.9840
Erythrozyten	0.0404	0.0337	0.2069	0.0190	0.8602
Hämoglobin	0.0005	0.0004	0.1574	0.0095	0.8276
Thrombozyten	0.0633	0.0010	0.2133	0.9117	0.7867
CRP	0.0025	<.0001	0.1690	0.0500	0.0421
Natrium	0.0399	0.1585	0.1141	0.3915	0.5789
Kalium	0.5832	0.6108	0.1053	0.6726	0.9135
Calcium	0.4910	0.3085	0.1032	0.0016	0.1859
Chlorid	0.0264	0.0028	0.1828	0.4273	0.4358
Kreatinin	0.0701	0.0251	0.1241	0.0092	0.3167
Harnstoff	0.8601	0.5247	0.5590	0.0618	0.5243
Glucose	0.2974	0.0643	0.8803	0.8951	0.7494
Albumin	<.0001	<.0001	0.1406	0.0002	0.2403
Bilirubin	0.2582	0.0035	0.1501	0.2674	0.2173
Triglyceride	0.0789	0.7096	0.6472	0.0050	0.0124
Cholesterin	0.5120	0.2766	0.2920	0.4004	0.0858
GOT	0.9205	0.7023	0.1950	0.4478	0.0001
GPT	0.0049	0.9377	0.0960	0.0001	0.0045
AP	0.0070	0.1895	0.2078	0.0005	0.0001
y-GT	<.0001	0.0504	0.6486	0.0001	0.0018
LDH	0.0001	0.0082	0.2377	0.0000	0.0001

Tabelle 25: Signifikanzen in Abhängigkeit vom Performance Score und dem Gewichtsverlust

Alle LC Gauting	Performance score 0-4	Gewichtsverlust Ja/nein	M0/M1 von NSCLC und SCLC
Alter	0.2806	0.0757	0.3789
CEA	<.0001	0.0091	0.0000
CYFRA 21-1	0.0002	0.0000	0.0000
NSE	0.1361	0.8813	0.0000
ProGRP	0.7488	0.6607	0.2978
Leukozyten	0.0615	0.0026	0.0035
Erythrozyten	0.0328	0.0003	0.0359
Hämoglobin	<.0001	0.0000	0.0369
Thrombozyten	0.2988	0.0066	0.9707
CRP	0.0641	0.0000	0.0071
Natrium	0.0702	0.0002	0.6810
Kalium	0.2570	0.4125	0.7789
Calcium	0.0396	0.5018	0.0369
Chlorid	0.1292	0.0006	0.8216
Kreatinin	0.0942	0.8923	0.0097
Harnstoff	0.3676	0.3054	0.2202
Glucose	0.1237	0.9559	0.8361
Albumin	<.0001	0.0000	0.0001
Harnsäure	0.5377	0.3950	0.0704
Bilirubin	0.0088	0.4909	0.7617
Triglyceride	0.0201	0.3548	0.0002
Cholesterin	0.2045	0.0029	0.8885
GOT	0.1169	0.9780	0.0032
GPT	0.7333	0.1969	0.0000
AP	0.0344	0.0010	0.0000
y-GT	0.0029	0.0073	0.0000
LDH	0.4542	0.0665	0.0000

4.3 Korrelationen zwischen den Tumormarkern

Nachdem sowohl die Tumormarker als auch die Laborparameter einzeln betrachtet wurden und ihre Bedeutung für die Differentialdiagnose eines Lungenrundherdes herausgearbeitet wurde, stellt sich als Nächstes die Frage, inwieweit diese Parameter untereinander korrelieren und ob die Kombination mehrerer Parameter zusätzlichen Informationsgewinn ermöglicht. Hierzu wurden die Korrelationskoeffizienten nach Spearman für die Patienten mit benignen Lungenerkrankungen, mit Lungenkarzinom sowie für die Untergruppen NSCLC und SCLC berechnet und in den Tabellen 26-29 dargestellt.

In der Gruppe der benignen Lungenerkrankungen korrelierten in dem Kollektiv aus Großhadern alle Tumormarker bis auf NSE mit ProGRP untereinander (Tabelle 26). In dem Kollektiv aus Gauting korrelierten in dieser Gruppe nur CEA und CYFRA 21-1, CYFRA 21-1 und ProGRP miteinander. Der Korrelationskoeffizient zwischen CEA und CYFRA 21-1 war in der Auswertung aus Großhadern (Großhadern 0.279) am größten, in der Auswertung aus Gauting war er zwischen CYFRA 21-1 und ProGRP am größten (Gauting 0.226). Obwohl diese Korrelationen signifikant waren, muss man feststellen, dass die Korrelationskoeffizienten mit maximal 0,279 sehr gering waren.

Tabelle 26: Korrelationen der Tumormarker untereinander für benigne Lungenerkrankungen

			CEA	CYFRA 21-1	NSE	ProGRP
CEA	GH	r	1.0000	0.279 <.0001	0.148 0.0081	0.174 0.0227
		p				
	Gau	r	1.0000	0.198 <0.0041	0.075 0.2925	0.105 0.1554
		p				
CYFRA 21-1	GH	r		1.0000	0.168 0.0026	0.181 0.0178
		p				
	Gau	r		1.0000	0.076 0.2862	0.226 0.0023
		p				
NSE	GH	r			1.0000	0.144 0.0603
		p				
	Gau	r			1.0000	-0.014 0.8489
		p				
ProGRP	GH	r				1.0000
		p				
	Gau	r				1.0000
		p				

Zusammenfassend kann man feststellen, dass in Großhadern alle vier Tumormarker in der Gruppe des Lungenkarzinoms miteinander korrelierten, allerdings mit sehr niedrigen Korrelationskoeffizienten. In Gauting korrelierten nur CEA und CYFRA 21-1, CYFRA 21-1 und NSE sowie NSE und ProGRP für diese Gruppe untereinander. Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass bei den verschiedenen Patienten mit Lungenkarzinom nicht die gleichen Tumormarker sehr hohe Werte erreichten (Tabelle 27).

Tabelle 27: Korrelationen der Tumormarker untereinander für das Lungenkarzinom

			CEA	CYFRA 21-1	NSE	ProGRP
CEA	GH	r	1.0000	0.187 <.0001	0.071 <.0001	0.047 0.0052
		p				
	Gau	r	1.0000	0.200 <.0001	0.051 0.1749	0.025 0.5332
		p				
CYFRA 21-1	GH	r	1.0000	1.0000	0.219 <.0001	0.045 0.004
		p				
	Gau	r	1.0000	1.0000	0.165 <.0001	-0.056 0.1570
		p				
NSE	GH	r	1.0000	1.0000	1.0000	0.267 <.0001
		p				
	Gau	r	1.0000	1.0000	1.0000	0.319 <.0001
		p				
ProGRP	GH	r	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
		p				
	Gau	r	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
		p				

In der Untergruppe des NSCLC korrelierten in der Auswertung aus Großhadern CEA und CYFRA 21-1, CYFRA 21-1 und NSE sowie CYFRA 21-1 und ProGRP signifikant untereinander. In der Auswertung aus Gauting zeigte sich bis auf eine fehlende Korrelation zwischen CYFRA 21-1 und ProGRP das selbe Ergebnis.

Der größte Korrelationskoeffizient wurde sowohl in Großhadern (0.259) als auch in Gauting (0.312) zwischen CYFRA 21-1 und NSE erreicht (Tabelle 28).

Tabelle 28: Korrelationen der Tumormarker untereinander für NSCLC

			CEA	CYFRA 21-1	NSE	ProGRP
CEA	GH	r	1.0000	0.154 <.0001	0.038	-0.041
		p			0.2195	0.3898
	Gau	r	1.0000	0.162 0.0002	0.086	-0.014
		p			0.0543	0.7627
CYFRA 21-1	GH	r	1.0000	1.0000	0.259 <.0001	0.093 0.0504
		p				
	Gau	r	1.0000	1.0000	0.312 <.0001	0.072 0.1227
		p				
NSE	GH	r			1.0000	0.082 0.0852
		p				
	Gau	r			1.0000	0.003 0.9451
		p				
ProGRP	GH	r				1.0000
		p				
	Gau	r				1.0000
		p				

Signifikante Korrelationen für die Untergruppe des SCLC ergaben sich für die Berechnung aus Großhadern für CEA und CYFRA 21-1, CEA und NSE, CYFRA 21-1 und NSE sowie für NSE und ProGRP, für die aus Gauting zwischen CEA und CFYRA21-1, CEA und ProGRP, CYFRA 21-1 und NSE sowie ebenfalls zwischen ProGRP und NSE, wobei der Korrelationskoeffizient mit 0.549 für das Kollektiv aus Großhadern bzw. 0.353 für das Kollektiv aus Gauting zwischen NSE und ProGRP erwartungsgemäß am höchsten war (Tabelle 29).

Tabelle 29: Korrelationen der Tumormarker untereinander für SCLC

			CEA	CYFRA 21-1	NSE	ProGRP
CEA	GH	r	1.0000	0.258 0.0003	0.269 0.0001	0.199 0.0383
		p				
Gau	Gau	r	1.0000	0.287 0.0001	0.101 0.1812	0.354 <.0001
		p				
CYFRA 21-1	GH	r	1.0000	1.0000	0.465 <.0001	0.124 0.1976
		p				
Gau	Gau	r	1.0000	1.0000	0.425 <.0001	0.127 0.1099
		p				
NSE	GH	r	1.0000	1.0000	1.0000	0.549 <.0001
		p				
Gau	Gau	r	1.0000	1.0000	1.0000	0.353 <.0001
		p				
ProGRP	GH	r	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
		p				
Gau	Gau	r	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
		p				

In den Abbildungen 101 bis 108 sind die Korrelationen der Tumormarker für die Kollektive aus Großhadern und Gauting untereinander visuell dargestellt. Hierfür wurden die Werte in der Gruppe der Lungenkarzinome durch den Median der Gesunden geteilt und absteigend nach dem zu vergleichenden Tumormarker sortiert. Auch in dieser Darstellung zeigt sich, dass die Korrelationen der Marker untereinander sehr gering waren, somit die Bestimmung aller vier Marker von Bedeutung war und eine zusätzliche Aussagekraft bot.

Abbildung 101: Korrelationen der Tumormarker aus Großhadern für das Kollektiv mit Lungenkarzinom, sortiert nach CEA

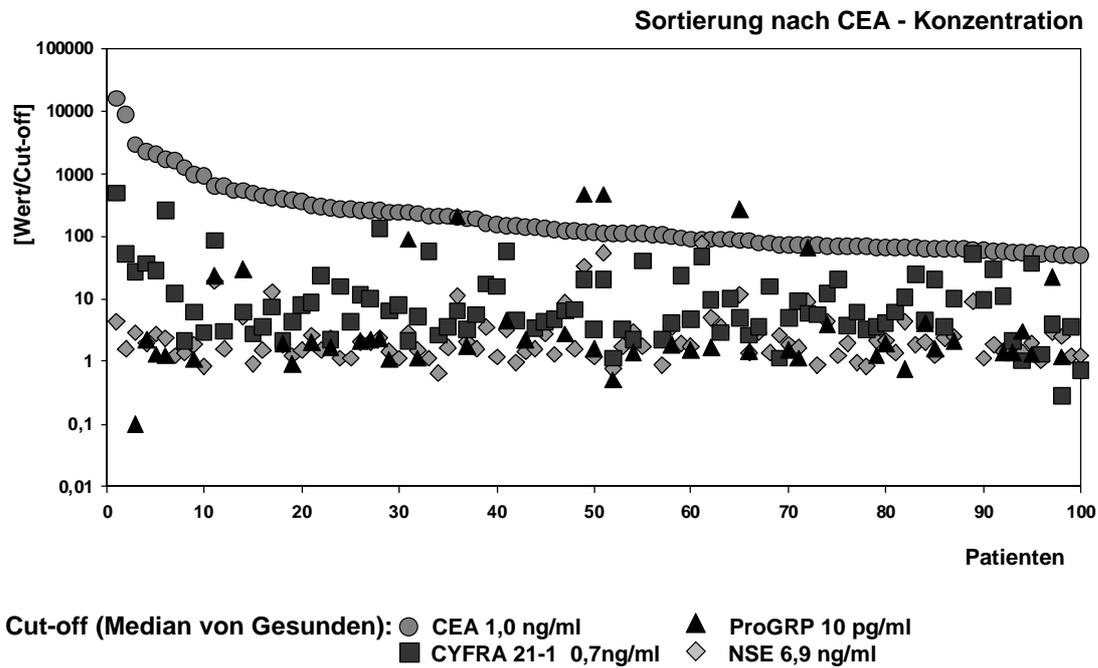


Abbildung 102: Korrelationen der Tumormarker aus Gauting für das Kollektiv mit Lungenkarzinom, sortiert nach CEA

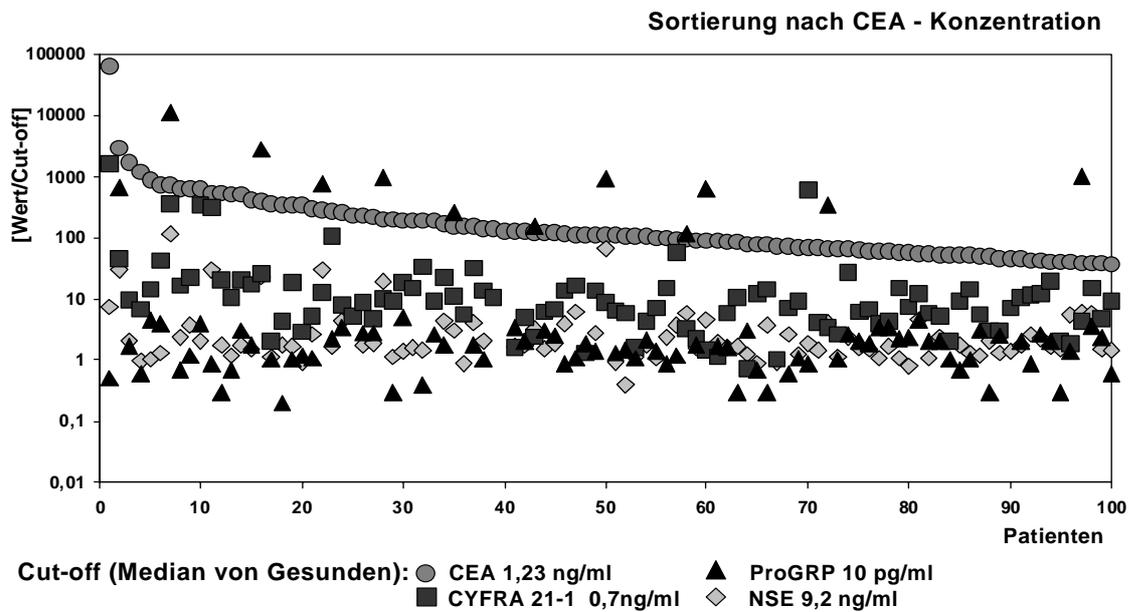


Abbildung 103: Korrelationen der Tumormarker aus Großhadern für das Kollektiv mit Lungenkarzinom, sortiert nach CYFRA 21-1

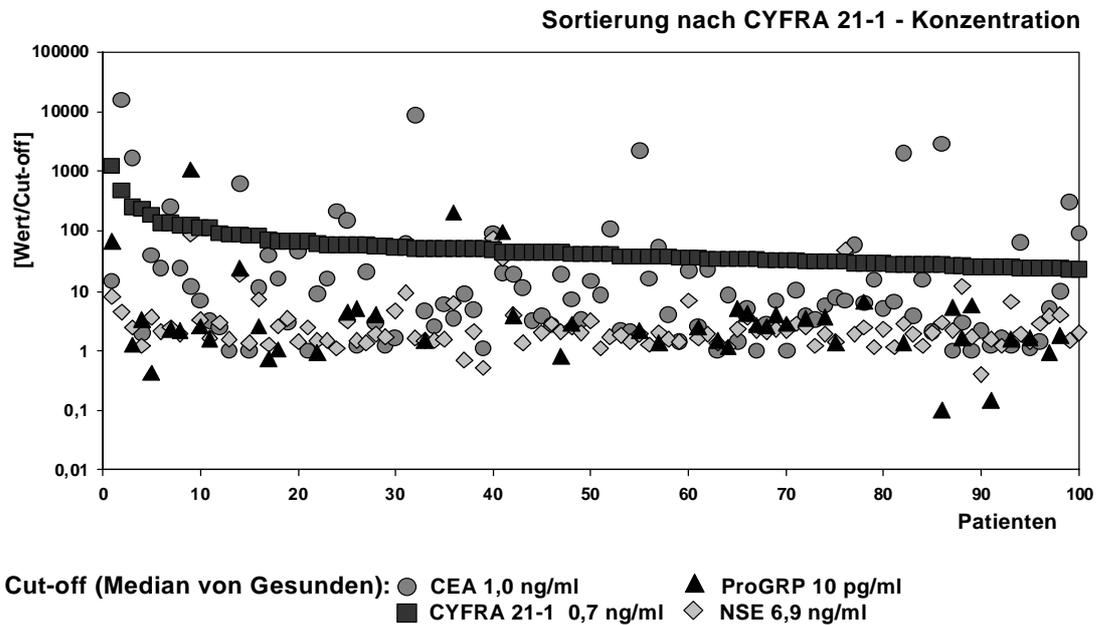


Abbildung 104: Korrelationen der Tumormarker aus Gauting für das Kollektiv mit Lungenkarzinom, sortiert nach CYFRA 21-1

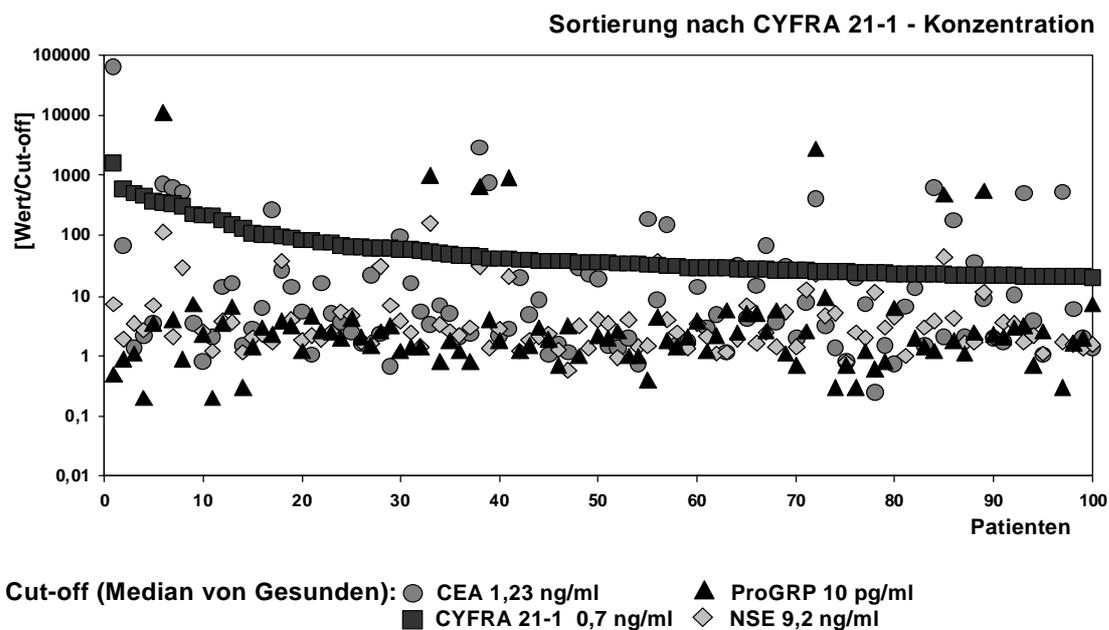


Abbildung 105: Korrelationen der Tumormarker aus Großhadern für das Kollektiv mit Lungenkarzinom, sortiert nach NSE

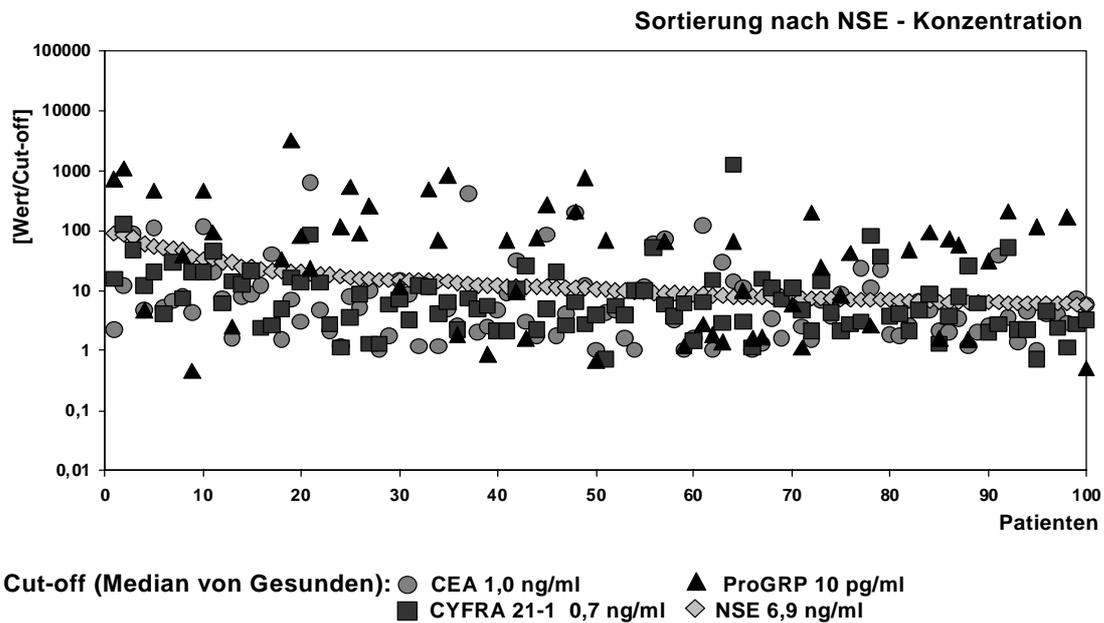


Abbildung 106: Korrelationen der Tumormarker aus Gauting für das Kollektiv mit Lungenkarzinom, sortiert nach NSE

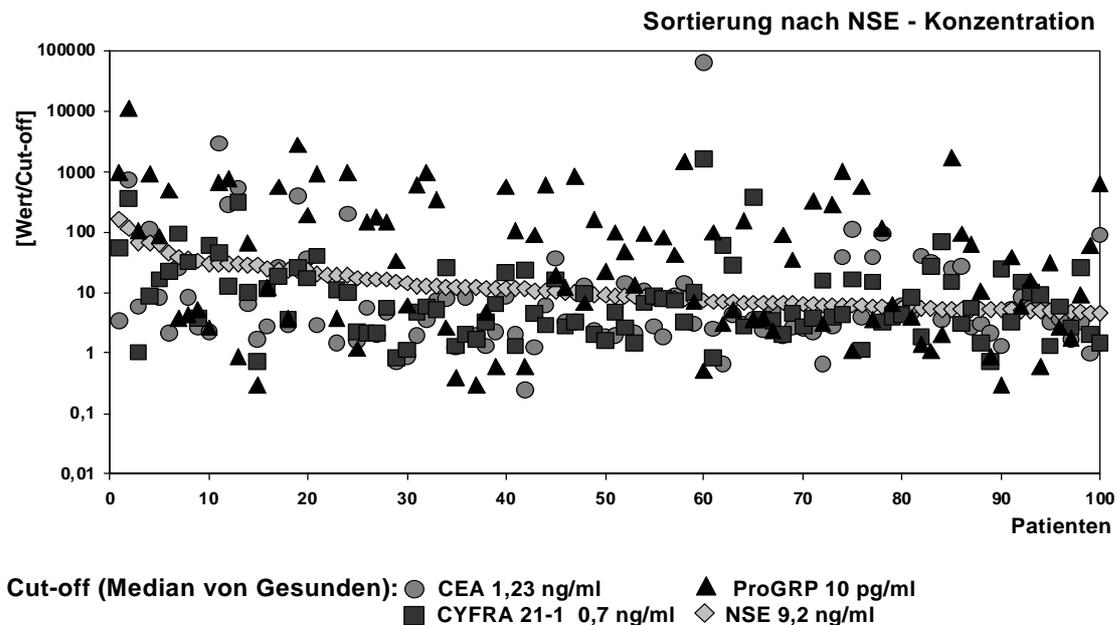


Abbildung 107: Korrelationen der Tumormarker aus Großhadern für das Kollektiv mit Lungenkarzinom, sortiert nach ProGRP

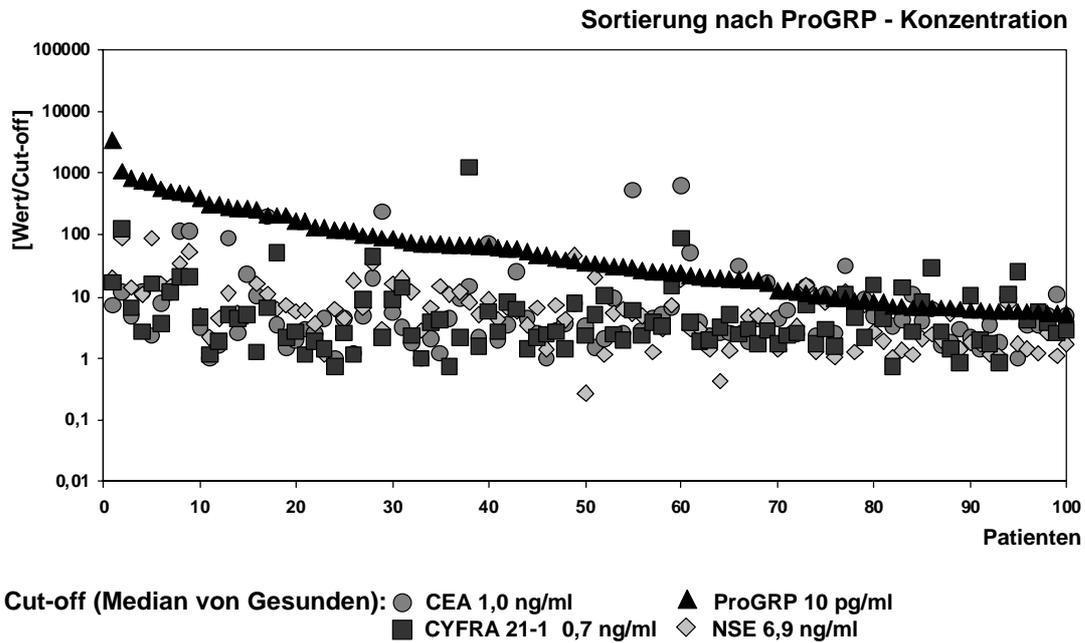
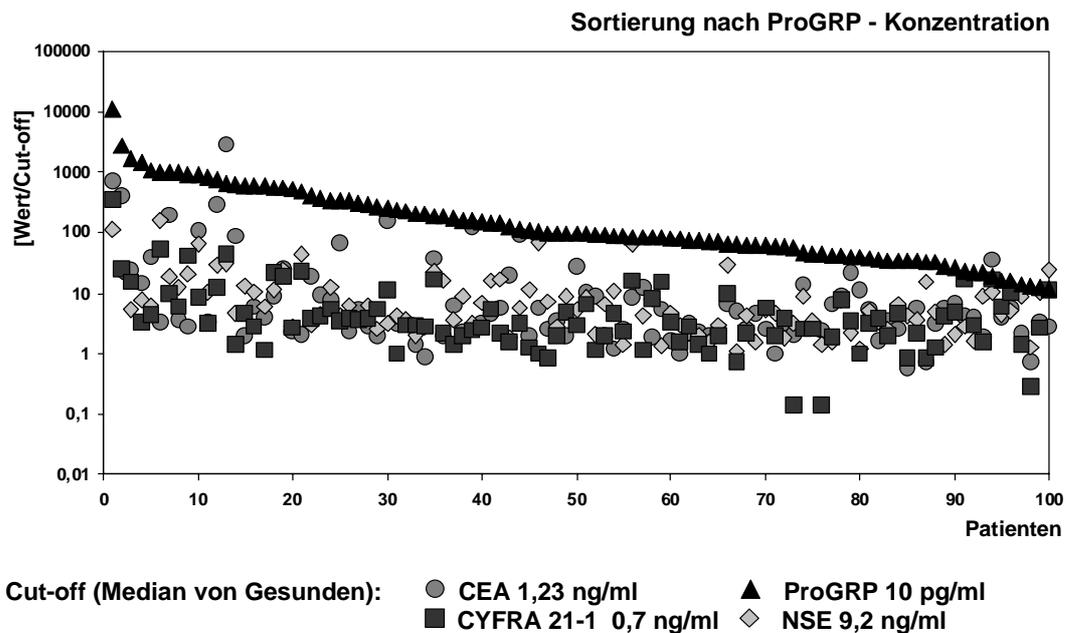


Abbildung 108: Korrelationen der Tumormarker aus Gauting für das Kollektiv mit Lungenkarzinom, sortiert nach ProGRP



4.4. Logistische Regression

4.4.1 Regressionsanalyse für die Differenzierung zwischen benignen und malignen Lungenerkrankungen

Wie im Statistikeil beschrieben, wurden zunächst die aufgrund extrem hoher Werte eindeutig zuzuordnenden Patienten herausgefiltert.

Tabelle 30 zeigt die Sensitivitäten für Großhadern und Gauting bei den gewählten Cut-offs.

Tabelle 30: Sensitivitäten für Werte oberhalb des 10-fachen Referenzbereichs

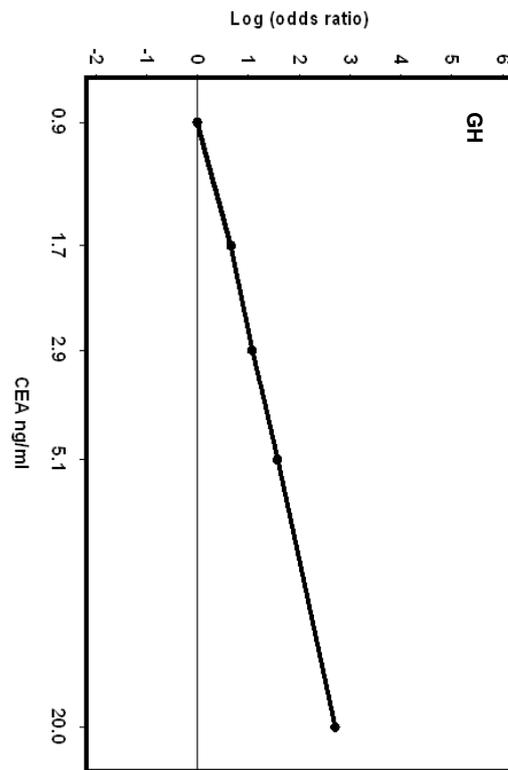
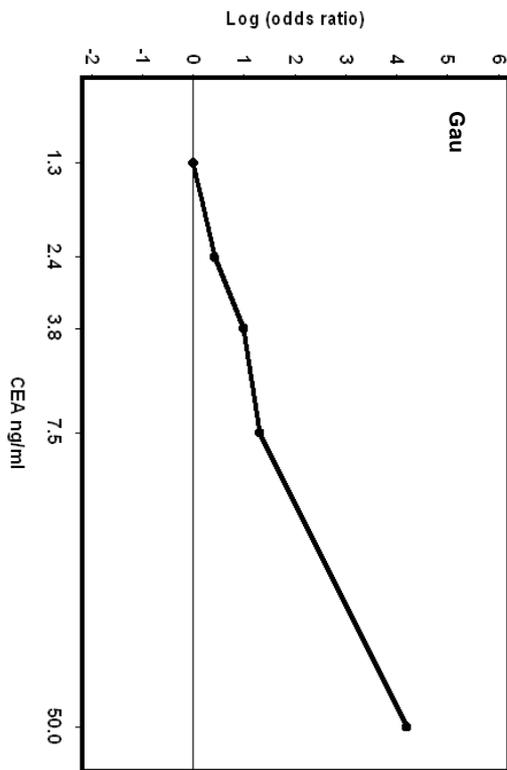
	Großhadern		Gauting	
	Cut-off	Sensitivität	Cut-off	Sensitivität
CEA	30 ng/ml	9.4 %	50 ng/ml	12.9 %
CYFRA 21-1	20 ng/ml	5.8 %	20 ng/ml	8.7 %
NSE	125 ng/ml	1.6 %	152 ng/ml	3.8 %
ProGRP	300 pg/ml	8.4 %	300 pg/ml	13.2 %
Ein Tumormarker >Cut-off		17.5%		30.2%

Die logistische Regressionsgleichung wurde nur für die restlichen Patienten berechnet. Bei der späteren Berechnung des Scores wurden diese Patienten wieder als maligne klassifiziert berücksichtigt.

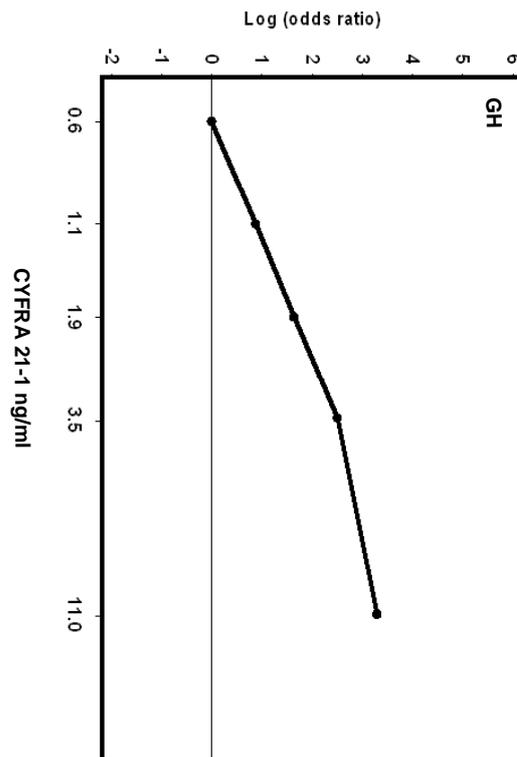
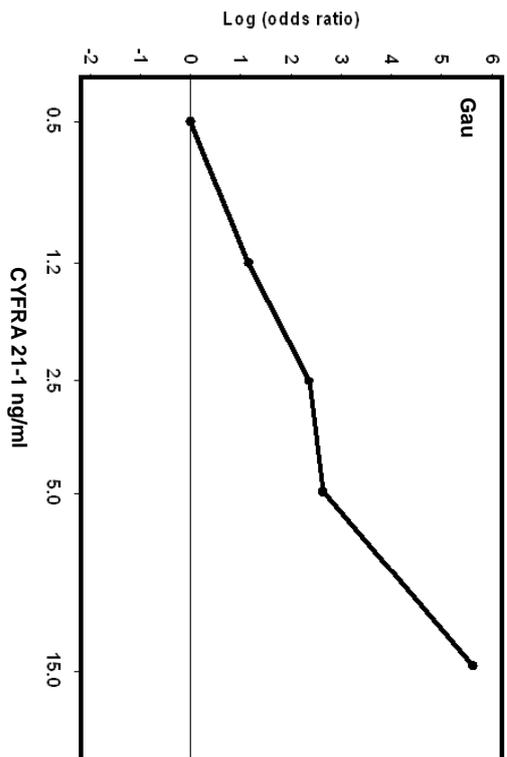
4.4.1.1 *Stetigkeitsprüfung*

Die Abbildungen 109 bis 116 zeigen die Ergebnisse der Stetigkeitsprüfung für die Tumormarker CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP für Großhadern und Gauting. Die Skala wurde logarithmiert, die angegebenen Werte auf der X-Achse sind aber unlogarithmiert und entsprechen den Quintilen des jeweiligen Tumormarkers. Wenn die Werte ungefähr eine Gerade bildeten, war es angemessen, den Tumormarker in logarithmierter Form in das logistische Regressionsmodell einzubeziehen. Das war für CEA und CYFRA 21-1 sowohl für die Werte aus Großhadern als auch aus Gauting der Fall. Bei der NSE kam es im mittleren Wertebereich zu einem kleinen Knick, man konnte jedoch auch hier ein stetiges Ansteigen erkennen. Anders beim ProGRP. Hier kam es zu keiner Stetigkeit.

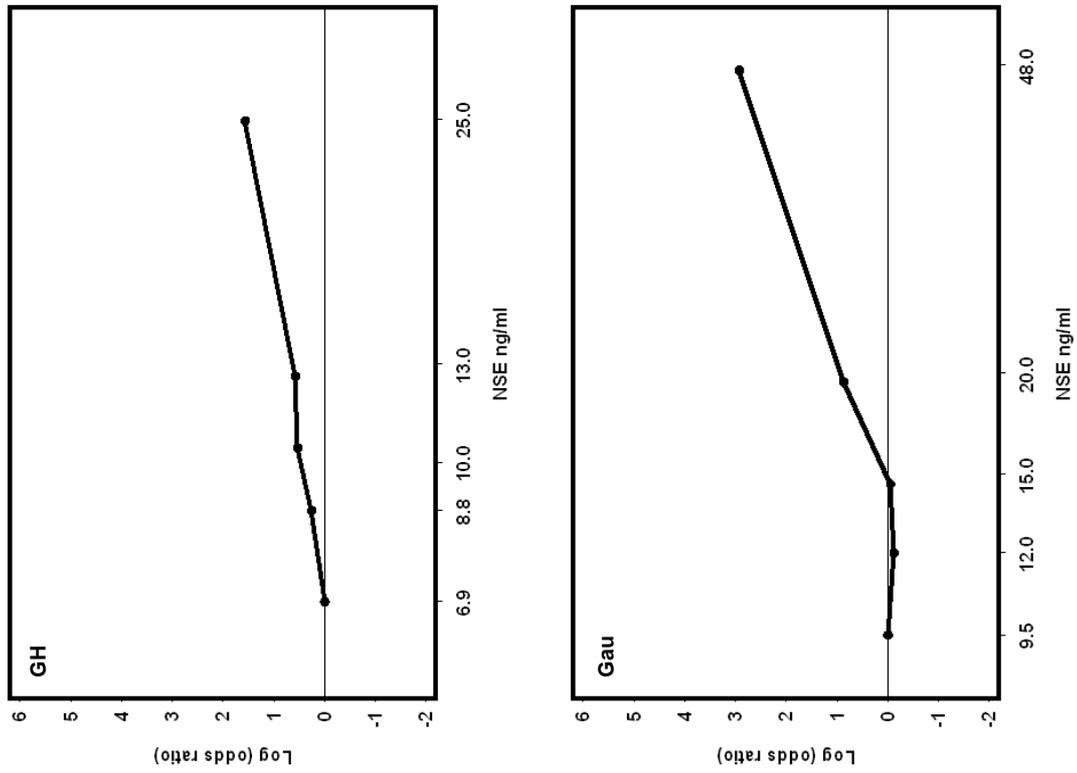
Abbildungen 109 und 110: Stetigkeitsprüfung von CEA aus Großhadern bzw. Gauting



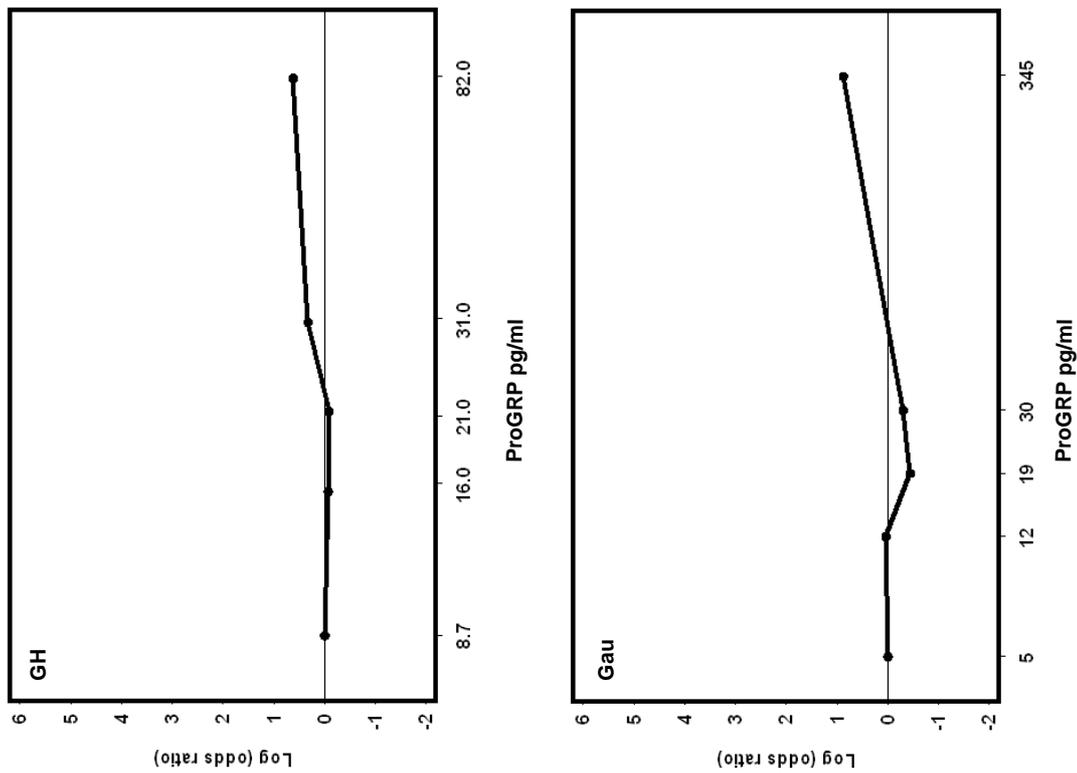
Abbildungen 111 und 112: Stetigkeitsprüfung von CYFRA 21-1 aus Großhadern bzw. Gauting



Abbildungen 113 und 114: Stetigkeitsprüfung von NSE aus Großhadern bzw. Gauting



Abbildungen 115 und 116: Stetigkeitsprüfung von ProGRP aus Großhadern bzw. Gauting



4.4.1.2 *Cut-offs*

Da sowohl NSE als auch ProGRP keine eindeutige Stetigkeit gezeigt haben, wurde zusätzlich eine Cut-off Berechnung durchgeführt, welche in den Abbildungen 117-120 dargestellt ist. Die gepunktete Linie repräsentiert den Wert des Chi²- Tests. Die absteigende durchgezogene Linie stellt die Sensitivität dar, die ansteigende die Spezifität. Hier wurde deutlich, dass man einen Cut-off für NSE bei 20 ng/ml wählen konnte. Für ProGRP lag er ungefähr bei 90 pg/ml.

Für Gauting ergaben sich vergleichbare Ergebnisse. Auch hier konnte man die NSE nicht als stetig bezeichnen, da es vor allem im niedrigen Wertebereich zuerst zu einem Abfall des Odds ratio kam. In der Cut-off Berechnung (Abbildung 118) zeigte sich, dass ab einem NSE Wert von 25 ng/ml 100% Spezifität erreicht wurde.

Abbildung 117: Cut-off Berechnung von NSE aus Großhadern

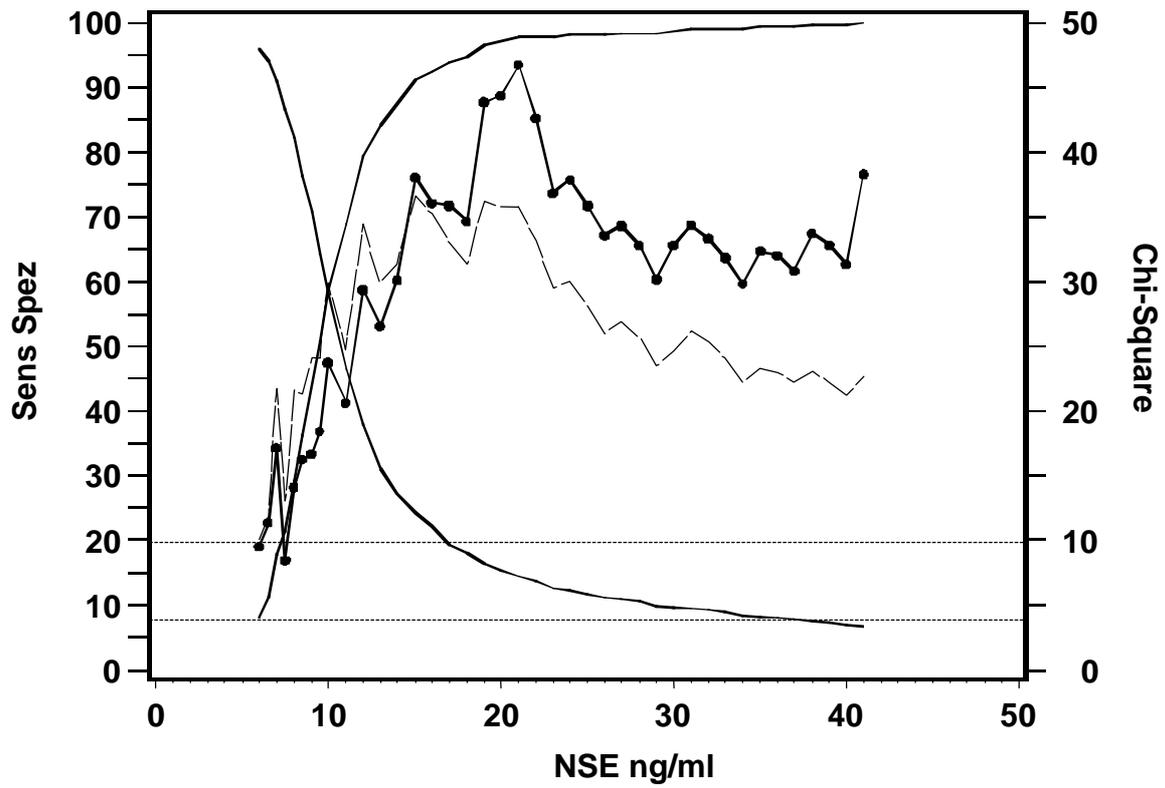


Abbildung 118: Cut-off Berechnung von NSE aus Gauting

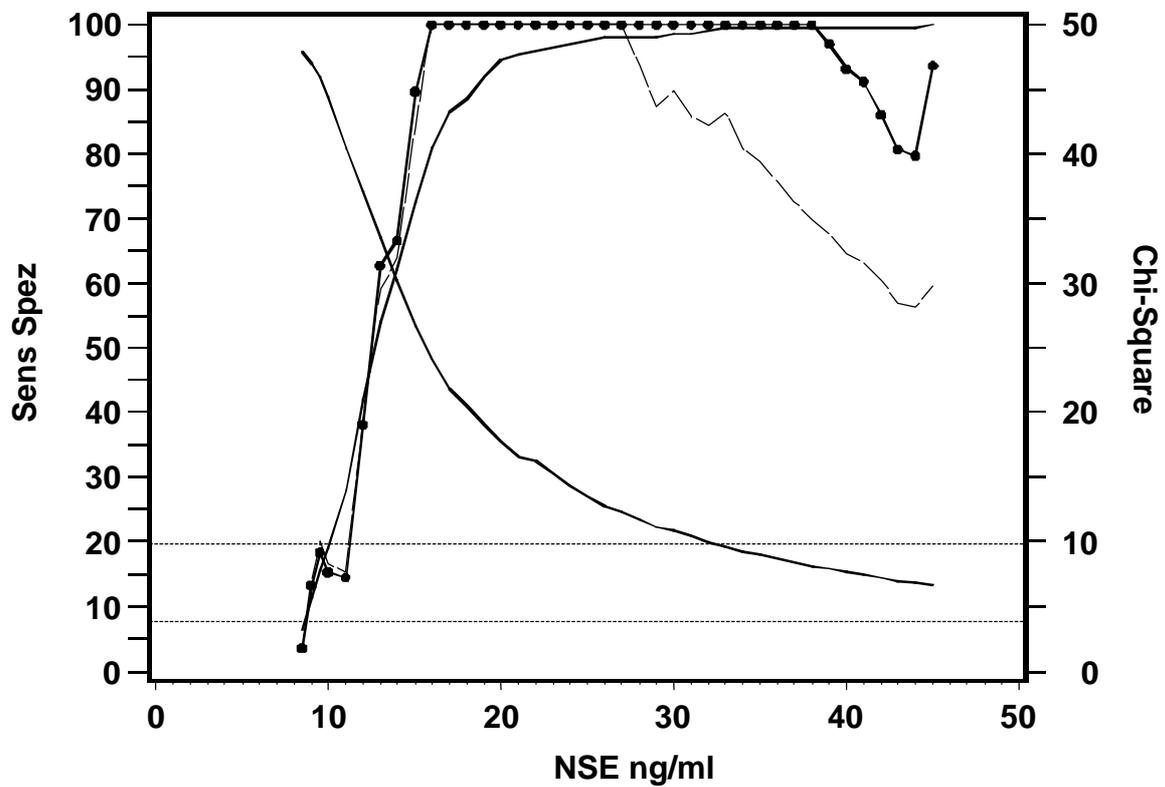


Abbildung 119: Cut-off Berechnung von ProGRP aus Großhadern

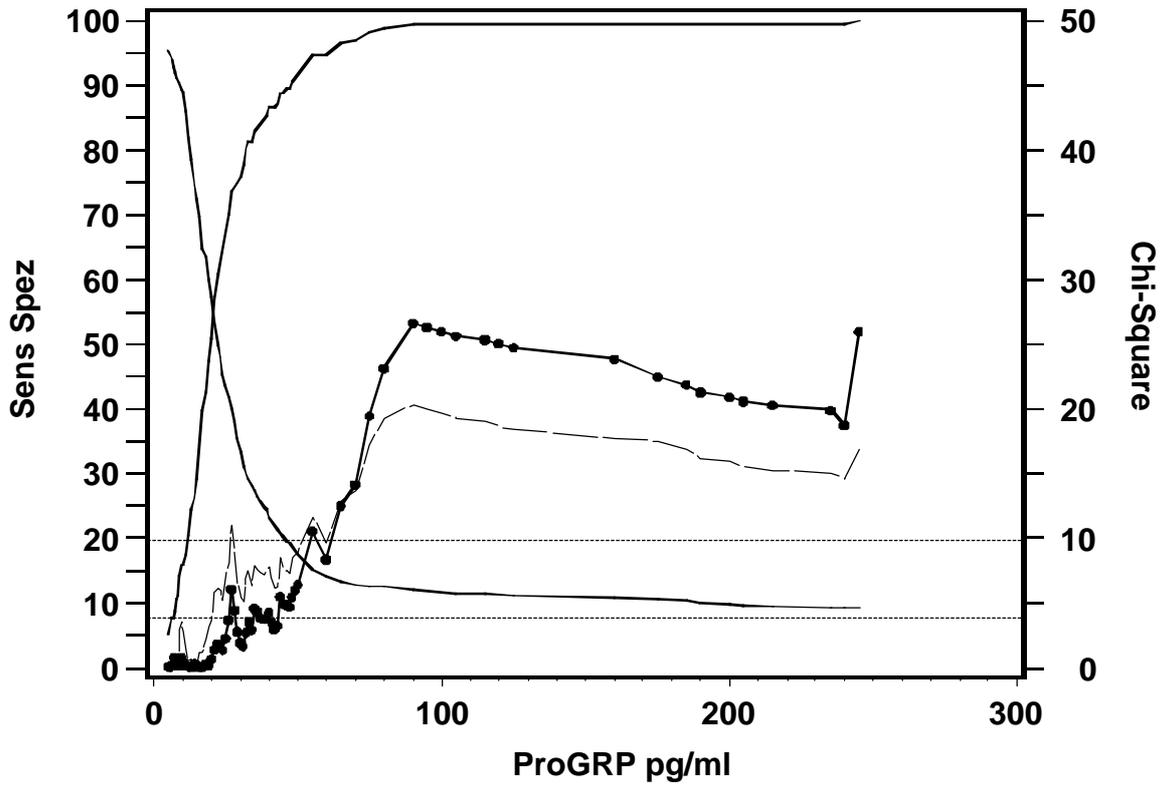
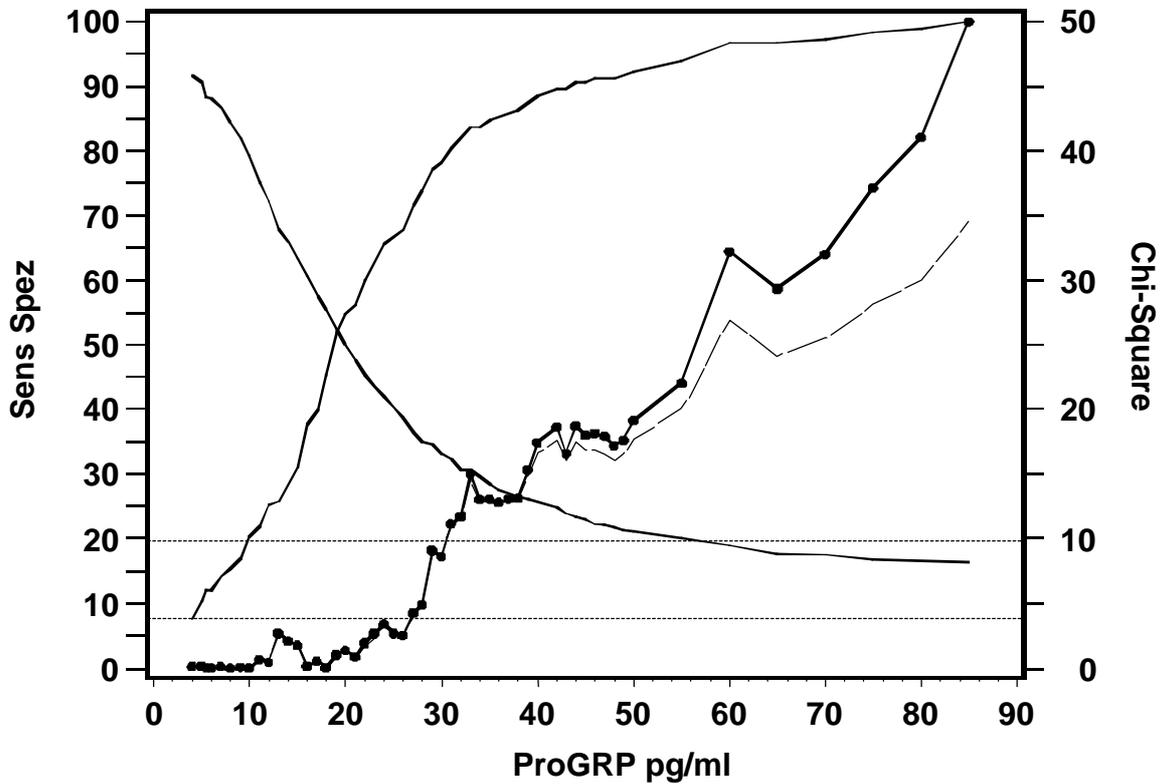


Abbildung 120: Cut-off Berechnung von ProGRP aus Gauting



4.4.1.3 Logistisches Regressionsmodell

In die Berechnung der logistischen Regression für das Kollektiv aus Großhadern gingen das Alter sowie der Logarithmus von CEA, CYFRA 21-1 und NSE ein. Die anderen untersuchten Parameter wie ProGRP und das Geschlecht waren nicht signifikant und wurden deshalb aus dem endgültigen Modell ausgeschlossen.

Für die Berechnung aus Gauting wurden die selben Parameter eingeschlossen, allerdings ging die NSE mit einem Cut-off von 25 ng/ml in die Berechnung ein. Die Parameter mit ihrem Koeffizienten, ihrem Standardfehler, ihrem Punktschätzer und ihrem 95% Konfidenzintervall sind in Tabelle 31 und 32 dargestellt.

Tabelle 31: Logistische Regressionsgleichung für die Differenzierung zwischen benignen und malignen Lungenerkrankungen aus Großhadern

Variable	Koeffizient	Standard Fehler	P	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
Alter	0.259	0.0495	<.0001	1.3	1.18-1.43
Alter ²	-0.002	0.00042	<.0001		
Ln CEA	0.9465	0.1405	<.0001	2.6	1.95-3.38
Ln CYFRA 21-1	1.465	0.1685	<.0001	4.3	3.0-5.9
Ln NSE	0.6056	0.1924	<.001	1.8	1.3-2.7
Konstante	-11.3808	1.4946	<.0001		

Aus diesem Modell ließ sich für jeden Patienten wie folgt ein Score berechnen:

$$Sc\ GH = -11,3808 + \text{Alter} \times 0,259 - \text{Alter}^2 \times 0,002 + \text{Ln CEA} \times 0,9465 + \text{Ln CYFRA 21-1} \times 1,465 + \text{Ln NSE} \times 0,6056.$$

Tabelle 32: Logistische Regressionsgleichung für die Differenzierung zwischen benignen und malignen Lungenerkrankungen aus Gauting

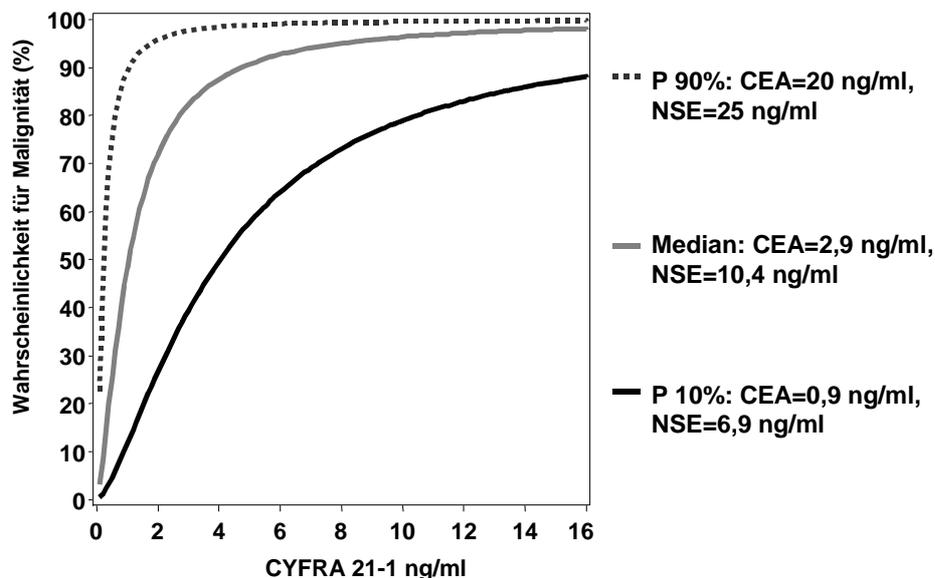
Variable	Koeffizient	Standardfehler	P	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
Alter	0.3103	0.0712	<.0001	1.364	1.186-1.568
Alter ²	-0.00255	0.000581	<.0001	0.997	0.996-0.999
Ln CEA	0.8491	0.1556	<.0001	2.337	1.723-3.171
Ln CYFRA 21-1	2.0418	0.2180	<.0001	7.705	5.026-11.812
NSE \geq 25 ng/ml	2.6077	0.4883	<.0001	13.567	5.210-35.329
Konstante	-11.5780	2.2072	<.0001		

Für Gauting ergab sich folgender Score:

Sc Gau= - 11,5780 + Alter x 0,3103 – Alter² x 0,00255 + Ln CEA x 0,8491 + Ln CYFRA 21-1 x 2,0418 + NSE x 2,6077.

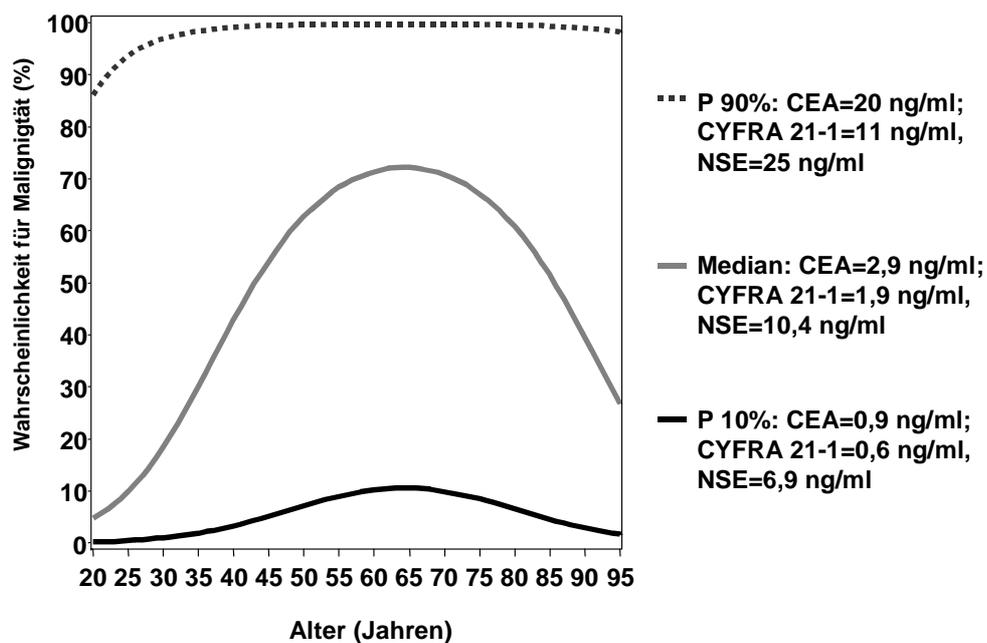
Um den Einfluss einzelner Tumormarker zu veranschaulichen, kann man mit Hilfe des Modells für verschiedene Wertlagen die Wahrscheinlichkeit für Malignität berechnen. Beispielhaft wird dies in Abbildung 121 für CYFRA 21-1 gezeigt. Die Wertlagen der übrigen Einflussgrößen wurden jeweils konstant gehalten, und zwar in der obersten Kurve bei der 90ten Perzentile, in der mittleren Kurve bei dem Median und in der untersten Kurve bei der 10ten Perzentile. Der Einfluss von CYFRA 21-1 war um so größer, je niedriger die Werte von CEA und NSE waren und umgekehrt. Bei sehr hohen Werten von CEA und NSE stieg die Wahrscheinlichkeit bereits bei sehr niedrigen CYFRA 21-1 Werten steil an, um bereits bei einem CYFRA 21-1 Wert von 2ng/ml 95 %tige Wahrscheinlichkeit für Malignität zu erreichen. Bei niedrigen CEA und NSE Werten stieg die Kurve für die Wahrscheinlichkeit mit steigendem CYFRA 21-1 kontinuierlich an, um bei einem CYFRA 21-1 Wert von 16 ng/ml 85 %ige Wahrscheinlichkeit für Malignität zu erreichen.

Abbildung 121: Einfluss von CYFRA 21-1 bei verschiedenen Wertlagen von CEA und NSE aus Großhadern



Zusätzlich zu den Tumormarkern ging in die Berechnung des Scores auch das Alter sowie das quadrierte Alter der Patienten ein. In Abbildung 122 ist der Einfluss des Alters bei verschiedenen Wertlagen von CEA, CYFRA 21-1 und NSE dargestellt. Die mittlere Kurve zeigt, dass der Einfluss des Alters am größten war, wenn die Tumormarkerwerte sich im Median befinden. Hier war die größte Wahrscheinlichkeit für Malignität zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr. Mit steigendem Tumormarkerwert nahm der Einfluss des Alters ab.

Abbildung 122: Einfluss des Alters bei verschiedenen Wertlagen von CEA, CYFRA 21-1 und NSE aus Großhadern



Anhand der logistischen Regressionsgleichung wurde ein Score berechnet. Mit diesem Score konnten ROC Kurven für die Differenzierung zwischen benignen und malignen Lungenerkrankungen erstellt werden und die AUC mit den einzelnen Tumormarkern verglichen werden. Die Abbildungen 123 für Großhadern und 124 für Gauting zeigen, dass mit Hilfe des errechneten Scores, der sich aus dem Alter, CEA, CYFRA 21-1 und NSE zusammensetzte, eine Verbesserung der AUC auf 0,845 in Großhadern und auf 0,892 in Gauting im Vergleich zu den einzelnen Parametern (CEA: Großhadern AUC=0,722, Gauting AUC=0,740; CYFRA 21-1: Großhadern AUC=0,777, Gauting AUC=0,830 und NSE: Großhadern AUC=0,623, Gauting AUC=0,674) erreicht wurde.

Abbildung 123: ROC Kurven benigne Lungenerkrankungen versus maligne Lungenerkrankungen aus Großhadern

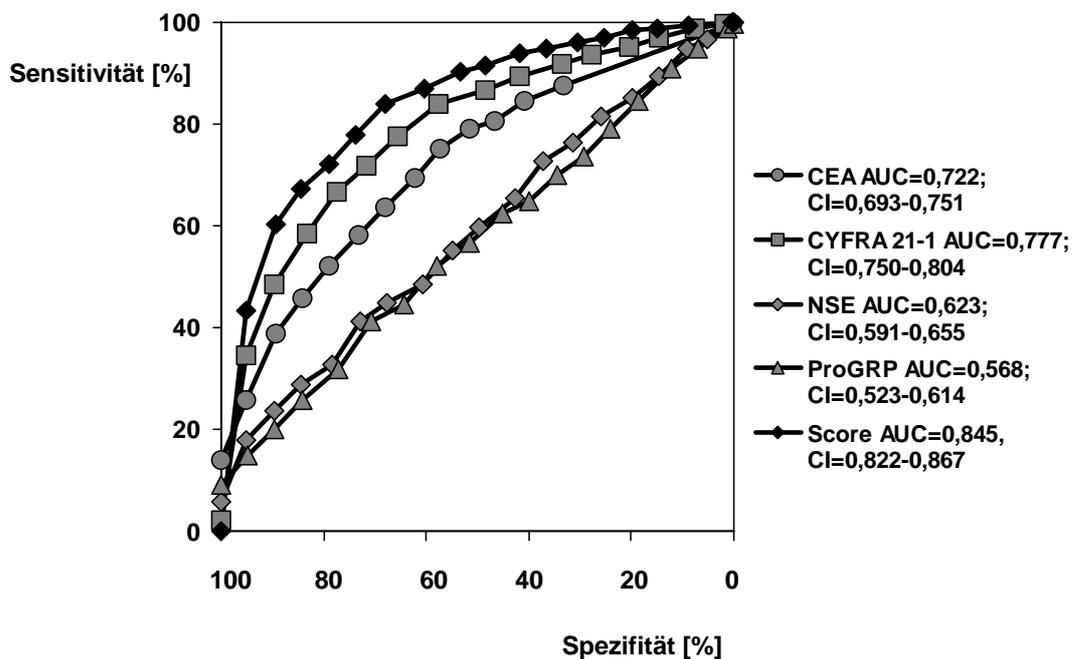
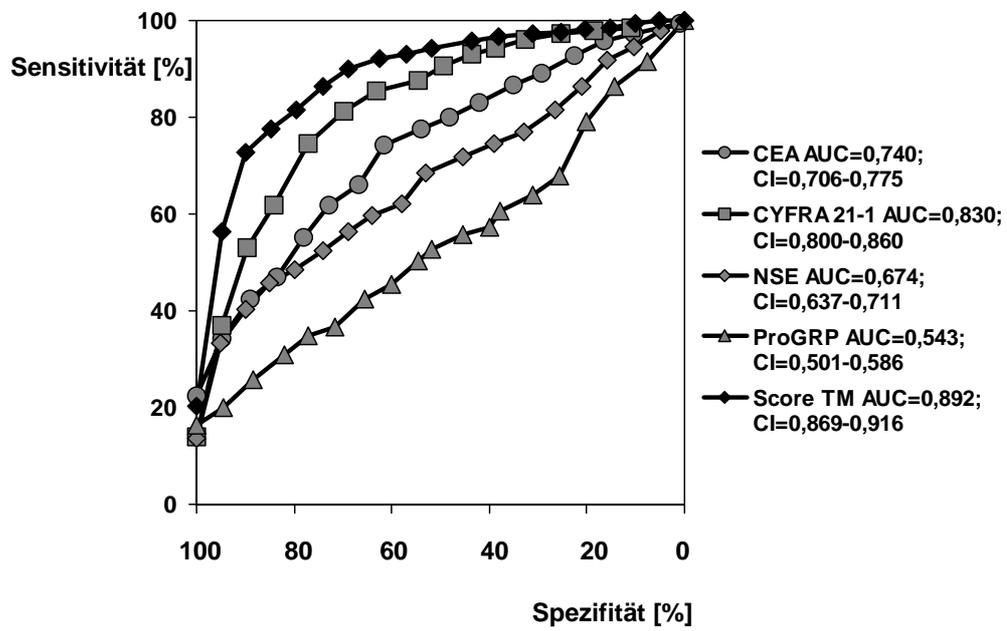


Abbildung 124: ROC Kurven benigne Lungenerkrankungen versus maligne Lungenerkrankungen aus Gauting

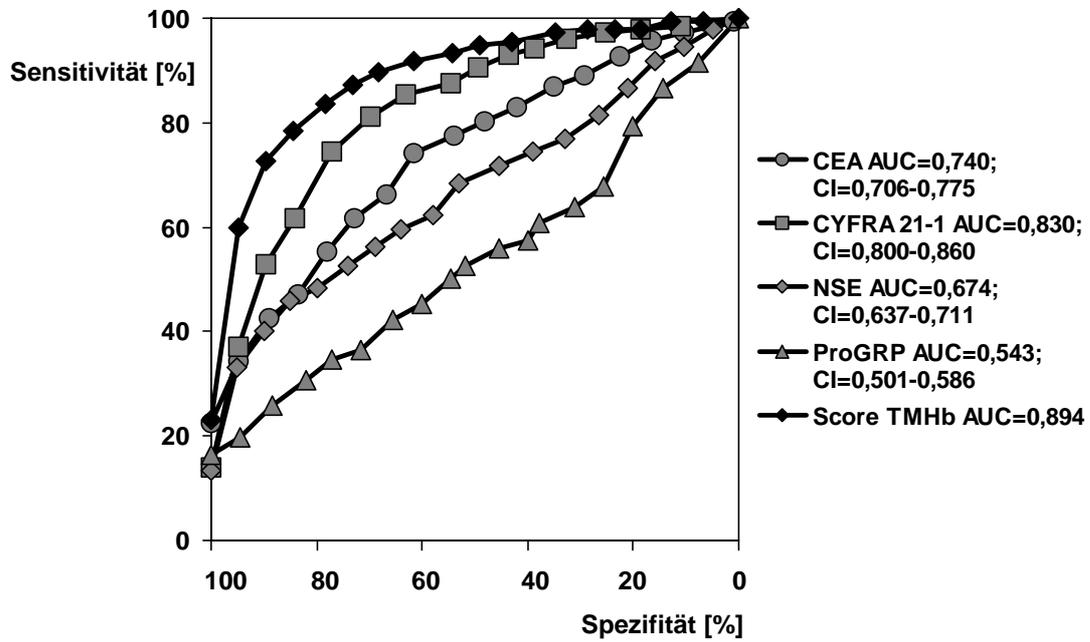


In Gauting wurden zusätzlich die Routinelaborparameter auf Signifikanz im logistischen Modell geprüft. Für die Differenzierung zwischen benignen und malignen Lungenerkrankungen konnte das Hämoglobin eine additive Aussagekraft bewirken. Das Hämoglobin ging stetig logarithmiert in die Berechnung mit ein. Der negative Koeffizient machte deutlich, dass ein niedriges Hämoglobin eher für ein malignes Geschehen spricht. Tatsächlich wurde nur eine sehr marginale Verbesserung der AUC auf 0,894 erreicht. (Tabelle 33, Abbildung 125).

Tabelle 33: Logistische Regressionsgleichung für die Differenzierung zwischen benignen und malignen Lungenerkrankungen zusätzlich mit Hämoglobin aus Gauting

Variable	Koeffizient	Standard- fehler	P	Odds Ratio	95% Konfidenz- intervall
Alter	0.3215	0.0745	<.0001	1.379	1.192-1.596
Alter ²	-0.00265	0.000608	<.0001	0.997	0.996-0.999
Ln CEA	0.8942	0.1611	<.0001	2.445	1.783-3.354
Ln CYFRA 21-1	2.0236	0.2206	<.0001	7.565	4.910-11.657
NSE\geq25ng/ml	2.6127	0.4917	<.0001	13.635	5.202-35.740
Ln HB	-2.2781	0.8874	0.0103	0.102	0.018-0.583
Konstante	-5.8004	2.2072	0.0692		

Abbildung 125: ROC Kurven benigne Lungenerkrankungen versus maligne Lungenerkrankungen zusätzlich mit Hämoglobin aus Gauting



4.4.1.4 Logistische Regression: Berechnung der Stadienabhängigkeit

In den Abbildungen 126 und 127 ist die Stadienabhängigkeit des Scores anhand von ROC Kurven dargestellt. Es wurden also benigne Lungenerkrankungen gegen alle Lungenkarzinome (UICC Stadium I-IV), gegen nicht-metastasierte Lungenkarzinome (UICC Stadium I-III) sowie nur gegen frühe Stadien (UICC I+II) bzw. UICC I betrachtet. Sowohl in Großhadern (Abbildung 126) als auch in Gauting (Abbildung 127) sah man anhand der ROC Kurven und der dazugehörigen AUC einen deutlichen Anstieg der AUC mit zunehmendem UICC Stadium. So war in der Gruppe mit UICC I-IV die höchste AUC zu ermitteln (Großhadern: $AUC=0,847$, Gauting: $AUC=0,906$).

Abbildung 126: ROC Kurven benigne Lungenerkrankungen versus Lungenkarzinom, aufgeteilt nach den UICC Stadien: UICC I-IV, UICC I-III, UICC I-II und UICC I aus Großhadern

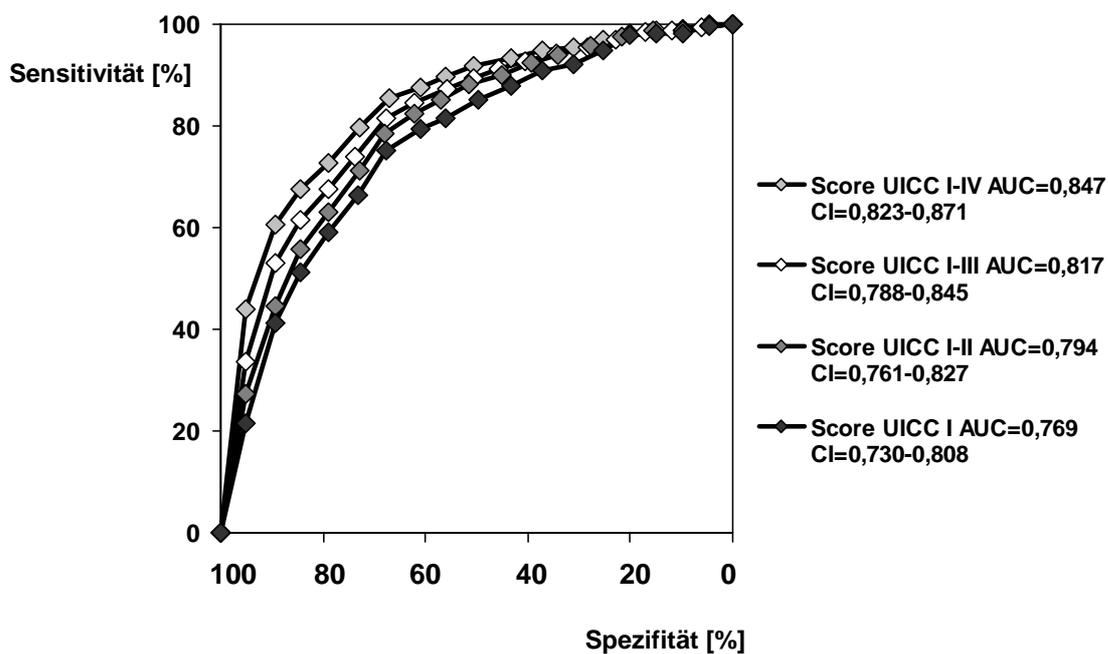
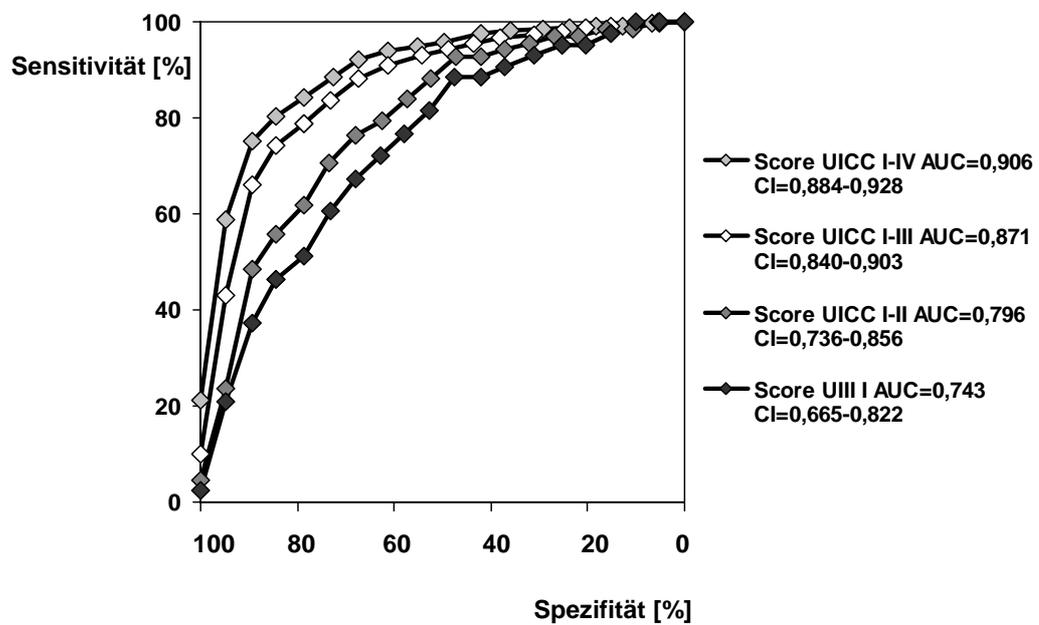


Abbildung 127: ROC Kurven benigne Lungenerkrankungen versus Lungenkarzinom, aufgeteilt nach den UICC Stadien: UICC I-IV, UICC I-III, UICC I-II und UICC I aus Gauting



4.4.2 Logistische Regressionsgleichung für die Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC

Für die Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC wurde ebenfalls eine logistische Regressionsberechnung durchgeführt. Stetigkeitsprüfung und Cut-off Bestimmung erfolgten in der gleichen Weise. Die Tumormarker CYFRA 21-1, NSE und ProGRP waren für das Kollektiv aus Großhadern signifikant und gingen somit stetig logarithmiert in die Berechnung ein. Für Gauting ergab zusätzlich CEA einen signifikanten Unterschied, wobei CEA mit einem Cut-off von 10 ng/ml in die Berechnung einfluss. Die Ergebnisse der logistischen Regression sind in den Tabellen 34 und 35 dargestellt.

Tabelle 34: Logistische Regressionsgleichung für die Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC aus Großhadern

Variable	Koeffizient	Standard- fehler	P	Odds Ratio	95% Konfidenz- intervall
Ln CYFRA 21-1	-0,8117	0.2041	<.0001	0.444	0.298-0.663
Ln NSE	1.5727	0.2456	<.0001	4.820	2.978-7.800
Ln ProGRP	0.6975	0.1217	<.0001	2.009	1.582-2.550
Konstante	-7.3405	0.6874	<.0001		

Tabelle 35: Logistische Regressionsgleichung für die Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC aus Gauting

Variable	Koeffizient	Standardfehler	P	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
Ln CYFRA 21-1	-0,9580	0.1927	<.0001	0.384	0.263-0.560
Ln NSE	1.8384	0.2347	<.0001	6.286	3.968-9.959
Ln ProGRP	1.0524	0.1297	<.0001	2.865	2.223-3.691
CEA \geq 10 ng/ml	-1.4123	0.4086	0.0005	0.244	0.109-0.543
Konstante	-8.8528	0.8297	<.0001		

Wie bei der Berechnung der Differenzierung zwischen benignen und malignen Lungenerkrankungen wurde für die Frage NSCLC oder SCLC ein Score mit Hilfe der logistischen Regression errechnet und in einer ROC Kurve zum Vergleich mit den einzelnen Tumormarkern dargestellt (Abbildung 128 Großhadern, Abbildung 129 Gauting). Auch hier kam es zu einer Verbesserung der AUC (Großhadern/Gauting): Score: AUC=0,836 / 0,933, CEA: AUC=0,494 / 0,456, CYFRA 21-1: AUC=0,429 / 0,359, NSE: AUC=0,802 / 0,829, ProGRP : AUC=0,759 / 0,851.

Außerdem kam es zu einer Verbesserung der Sensitivität bei 100% tiger Spezifität (Großhadern/Gauting): Score 22,9% / 42,5% Sensitivität, CEA 0% / 0% Sensitivität, CYFRA 21-1 0% / 0% Sensitivität, NSE 6,2% / 3,2% Sensitivität, ProGRP 12,8% / 25,8% Sensitivität.

Abbildung 128: ROC Kurven für die Unterscheidung NSCLC und SCLC aus Großhadern

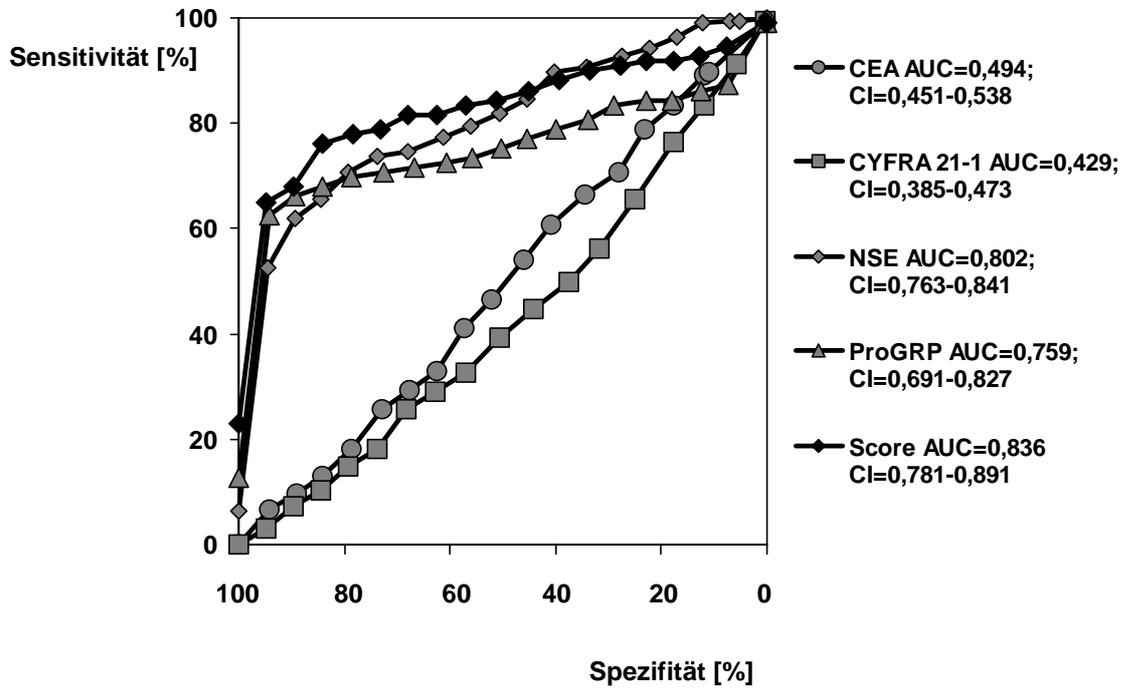
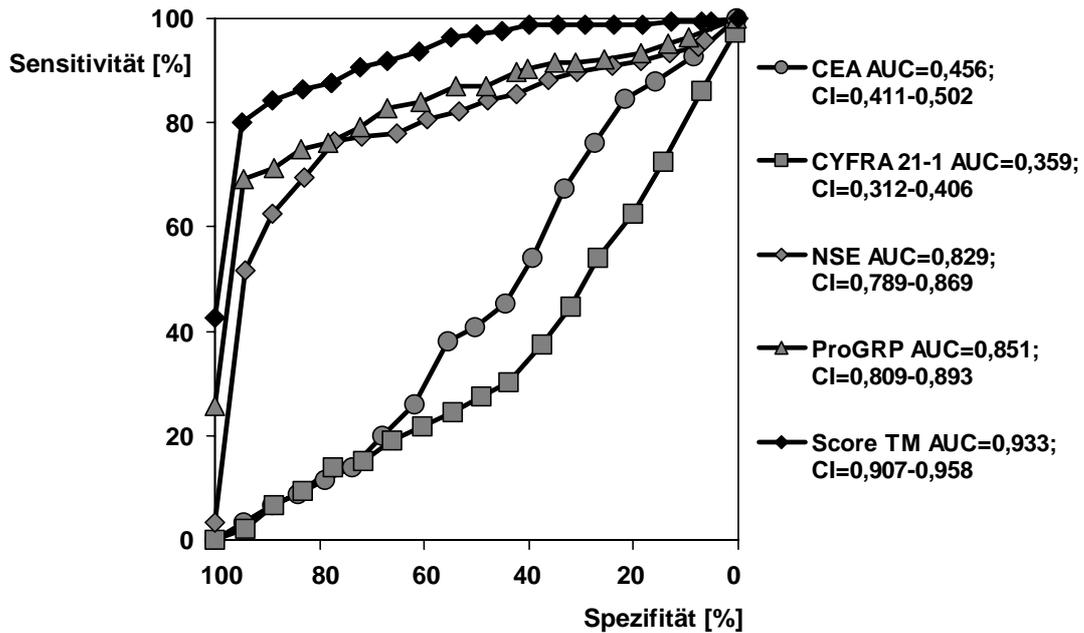


Abbildung 129: ROC Kurven für die Unterscheidung NSCLC und SCLC aus Gauting



Zusätzlich wurden in Gauting die anderen Laborparameter auf ihre Signifikanz hin überprüft. CRP mit einem Cut-off Wert von 30 mg/l und Kreatinin mit einem Cut-off Wert von 1.1 mg/dl ergaben eine additive signifikante Aussagekraft. Die logistische Regression und der dazugehörige Score wurden mit den Tumormarkern und CRP bzw. Kreatinin berechnet und abschließend alle fünf Parameter zusammen genommen und hierfür der Score ermittelt (Tabelle 36, 37, 38). Es zeigte sich eine Verbesserung der AUC von 0,933 für die Tumormarker alleine, über AUC=0,938 zusätzlich mit CRP bzw. AUC=0,940 mit Kreatinin. Die beste AUC wurde mit allen fünf Parametern zusammen erzielt: AUC= 0,943 (Abbildungen 130-132).

Tabelle 36: Logistische Regressionsgleichung für die Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC, Score zusätzlich mit CRP aus Gaoting

Variable	Koeffizient	Standardfehler	P	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
Ln CYFRA 21-1	-0.8553	0.1999	<.0001	0.425	0.287-0.629
Ln NSE	2.0908	0.2625	<.0001	8.092	4.837-13.535
Ln ProGRP	1.0011	0.1276	<.0001	2.721	2.119-3.494
CEA \geq 10 ng/ml	-1.4744	0.4177	0.0004	0.229	0.101-0.519
CRP \geq 30 mg/l	-0.9840	0.3698	0.0078	0.374	0.181-0.772
Konstante	-9.3178	0.8785	<.0001		

Abbildung 130: ROC Kurven zur Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC, Score zusätzlich mit CRP aus Gaoting

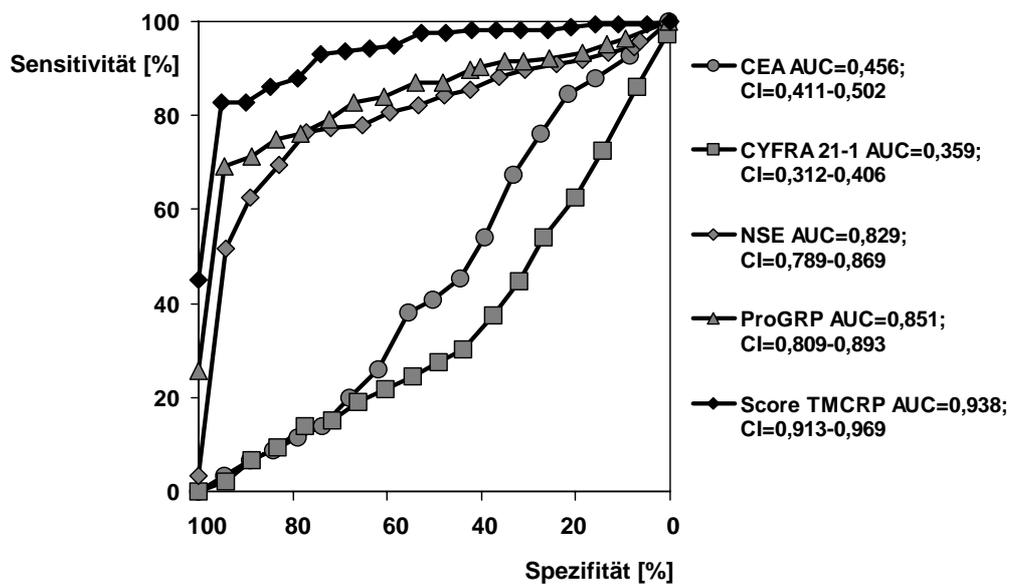


Tabelle 37: Logistische Regressionsgleichung für die Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC, Score zusätzlich mit Kreatinin aus Gauting

Variable	Koeffizient	Standardfehler	P	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
Ln CYFRA 21-1	-1.0303	0.2082	<.0001	0.357	0.237-0.537
Ln NSE	2.0076	0.2586	<.0001	7.445	4.485-12.359
Ln ProGRP	0.9677	0.1268	<.0001	2.632	2.053-3.374
CEA ≥ 10 ng/ml	-1.3031	0.4065	0.0013	0.272	0.122-0.603
Krea ≥ 1.1 mg/dl	1.1137	0.4089	0.0065	3.046	1.367-6.787
Konstante	-9.2129	0.8550	<.0001		

Abbildung 131: ROC Kurven zur Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC, Score zusätzlich mit Kreatinin aus Gauting

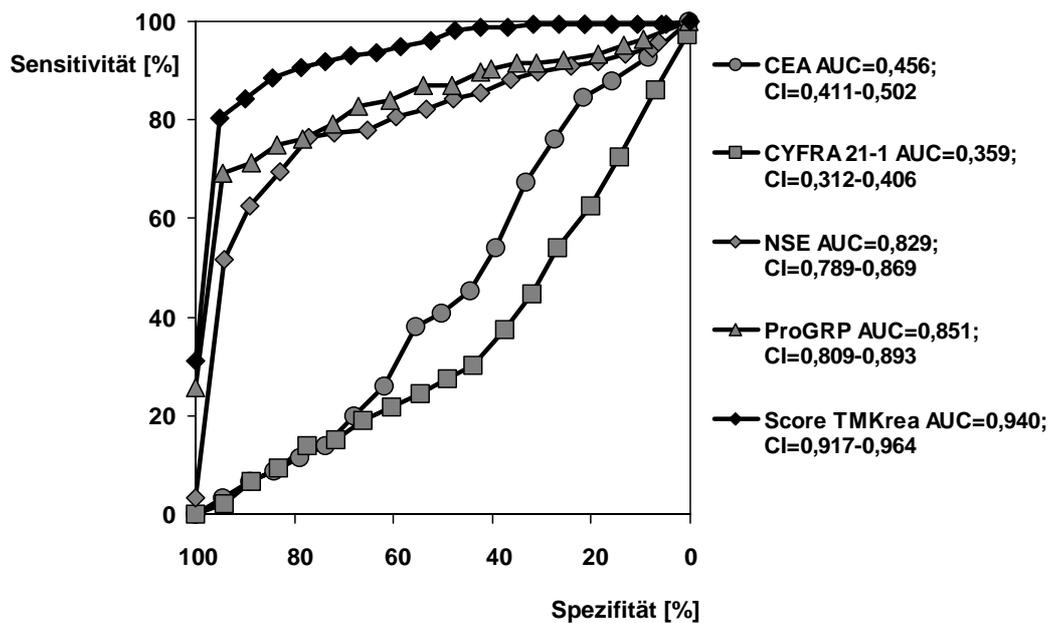
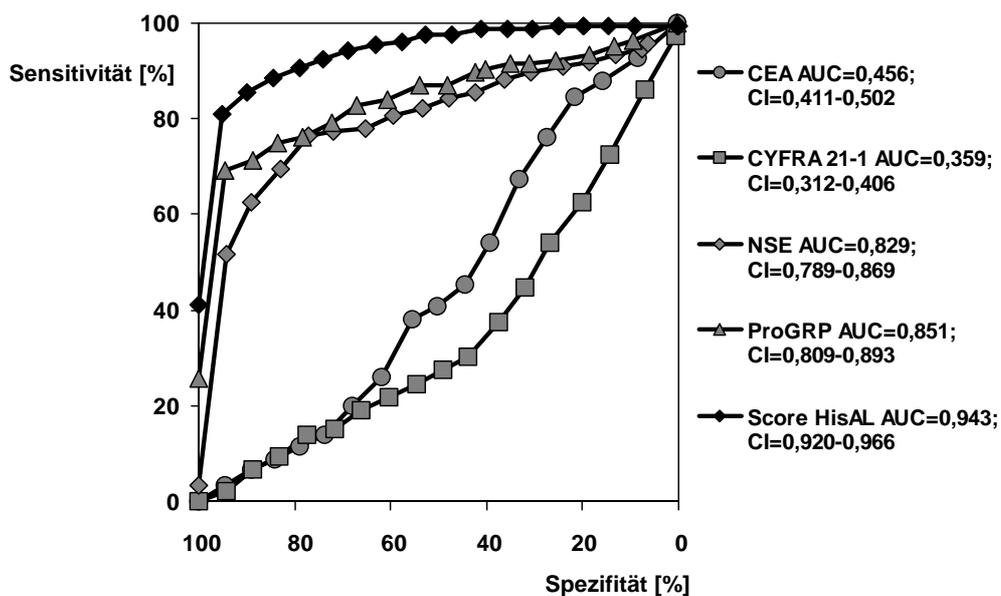


Tabelle 38: Logistische Regressionsgleichung für die Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC, Score zusätzlich mit CRP und Kreatinin aus Gauting

Variable	Koeffizient	Standardfehler	P	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
Ln CYFRA 21-1	-0.9140	0.2098	<.0001	0.401	0.266-0.605
Ln NSE	2.1444	0.2701	<.0001	8.537	5.028-14.495
Ln ProGRP	0.9732	0.1262	<.0001	2.646	2.066-3.389
CEA >=10 ng/ml	-1.4103	0.4158	0.0007	0.244	0.108-0.551
Krea >=1.1 mg/dl	1.1436	0.4157	0.0059	3.138	1.390-7.087
CRP >= 30 mg/l	-1.0088	0.3756	0.0072	0.365	0.175-0.761
Konstante	-9.4884	0.8948	<.0001		

Abbildung 132: ROC Kurven zur Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC, Score zusätzlich mit CRP und Kreatinin aus Gauting



4.4.3 Anwendung des Scores auf die Daten der jeweils anderen Klinik (externe Validierung)

Der Score, der anhand der Daten aus Großhadern für die Differenzierung zwischen benignen und malignen Lungenerkrankungen errechnet wurde, wurde auf die Patienten aus Gauting angewendet und umgekehrt. Aus den Ergebnissen wurden ROC Kurven berechnet, die in den Abbildungen 133 und 134 dargestellt sind.

Vergleicht man die AUC dieser Berechnung mit derjenigen des ursprünglichen Scores, so zeigt sich, dass der jeweilige Score der einen Klinik gut auf die Patienten der anderen Klinik übertragbar war: Score aus Großhadern / Patienten aus Gauting AUC = 0,9; Score aus Gauting / Patienten aus Großhadern AUC = 0,843; Score aus Großhadern / Patienten aus Großhadern AUC=0,845; Score aus Gauting / Patienten aus Gauting AUC=0,892.

Für die Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC wurde ebenfalls eine Übertragung von Gauting nach Großhadern und umgekehrt durchgeführt. Auch hier funktionierte die Übertragung sehr gut, wie in den Abbildungen 135 und 136 ersichtlich.

Abbildung 133: Anwendung des Scores für benigne versus maligne Lungenerkrankungen aus Großhadern auf die Patienten aus Gauting

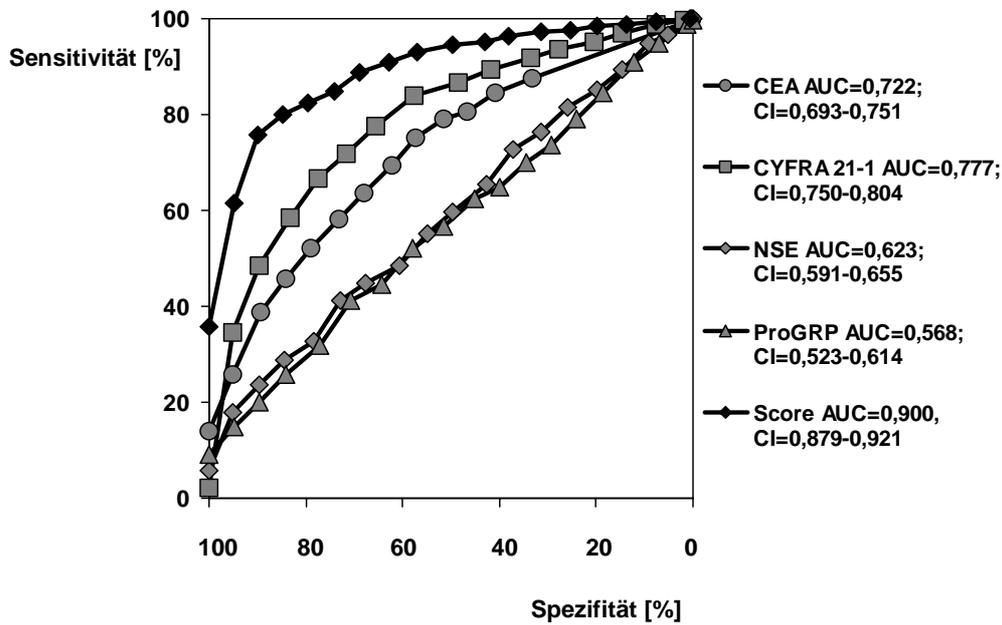


Abbildung 134: Anwendung des Scores für benigne versus maligne Lungenerkrankungen aus Gauting auf die Patienten aus Großhadern

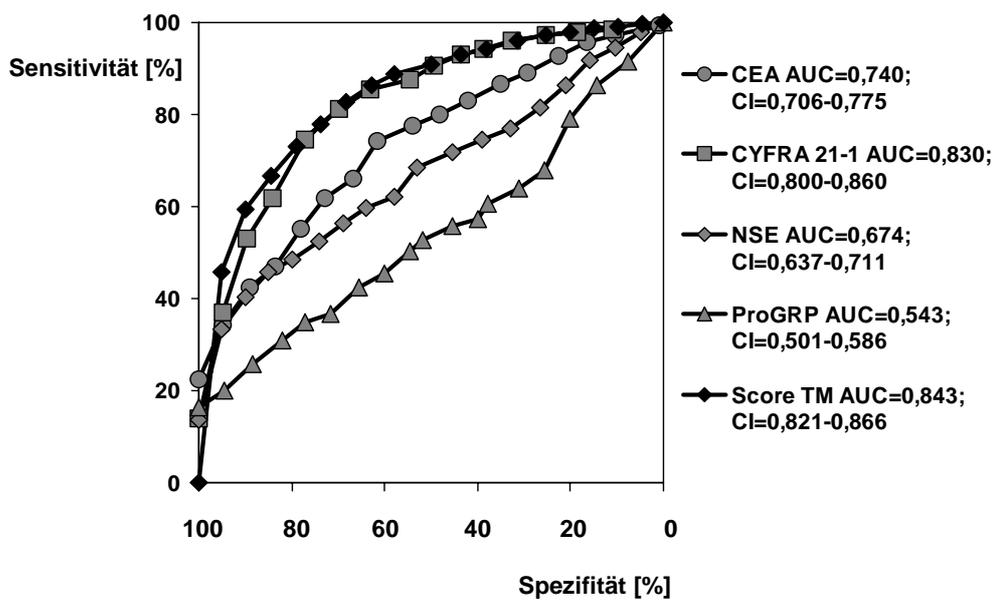


Abbildung 135: Anwendung des Scores für NSCLC versus SCLC aus Großhadern auf die Patienten aus Gauting

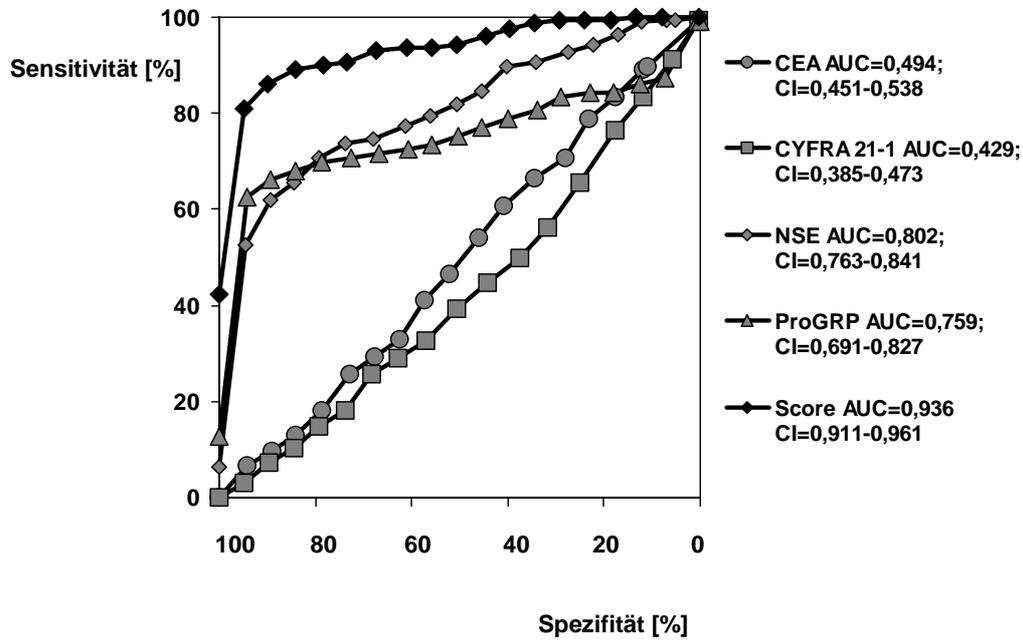
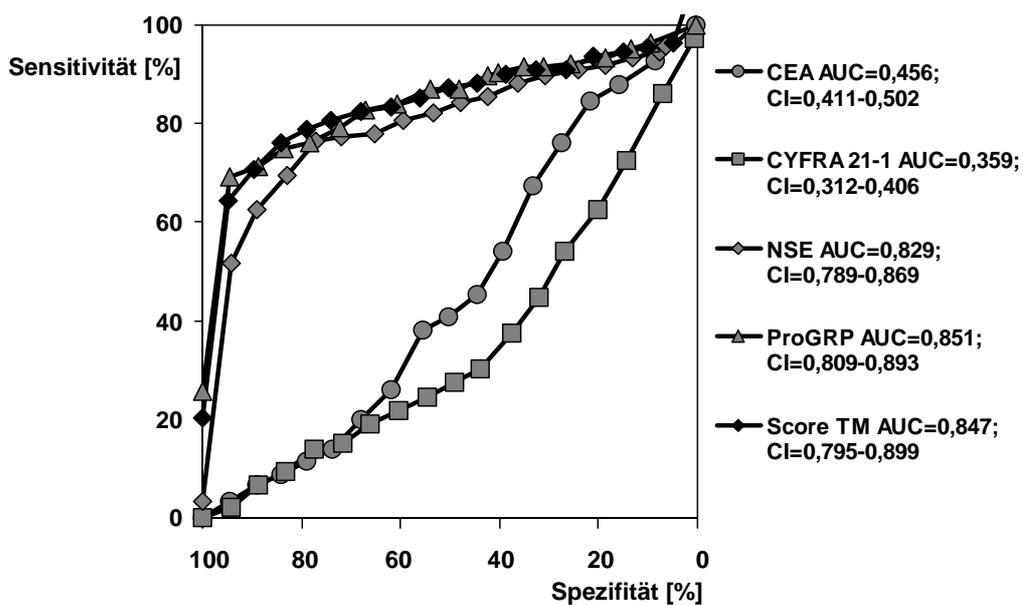


Abbildung 136: Anwendung des Scores für NSCLC versus SCLC aus Gauting auf die Patienten aus Großhadern



5 Diskussion

Im Zusammenhang mit dem Lungenkarzinom wurden viele onkologische Biomarker beschrieben und untersucht. Die am häufigsten untersuchten Marker sind Carcinoembryonales Antigen (CEA), Cytokeratin-19-Fragmente (CYFRA 21-1), Neuronen-spezifische Enolase (NSE), Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCCA), Cancer Antigen 125 (CA 125) und Tissue Polypeptide Antigen (TPA), (Bates 1997, Bates 1985, Kulpa 2002, Mizushima 1990, Plebani 1995, Schneider 2000, Watine 2002, Stieber 1993, Stieber 1993a, Stieber 1993b, Stieber 2005). In neueren Studien wurde zusätzlich Pro-Gastrin-Releasing Peptide (ProGRP) berücksichtigt (Molina 2005, Molina 2004, Schneider 2003c, Stieber 1999a).

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit Patienten, die durch einen Zufallsbefund der bildgebenden Diagnostik oder aber durch klinische Symptome auffällig geworden waren und bei denen daraufhin der Verdacht auf einen malignen Lungentumor geäußert wurde. Es wurde also nicht das Ziel verfolgt, bei asymptomatischen Personen ein Screening oder Früherkennungsuntersuchungen durchzuführen. Vielmehr wurde in der vorliegenden Studie untersucht, inwieweit Tumormarker als nicht invasive Methode eine Hilfestellung in der Diagnostik bzw. Differentialdiagnostik geben könnten. Es wurden diejenigen Tumormarker untersucht, die derzeit routinemäßig bei Patienten mit Lungenkarzinom(verdacht) verwendet werden: CEA, CYFRA 21-1, NSE und seit einigen Jahren auch ProGRP.

Es handelte sich hier um eine retrospektive, bizenrische Studie, in der anhand eines großen Kollektivs (insgesamt 2749 Patienten) der Nutzen der Tumormarker CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP sowie der Routinelaborparameter für die Differentialdiagnose eines unklaren Lungenrundherdes sowohl univariat als auch multivariat mit Hilfe einer logistischen Regression untersucht wurde. Dabei wurden Patienten vor Operation oder Chemotherapie in die Studie eingeschlossen, bei denen die Diagnose eines Lungenkarzinoms gestellt wurde. In diesem Patientenkollektiv befand sich neben Patienten mit benignen Lungenerkrankungen und primärem Lungenkarzinom auch eine Gruppe von Patienten, die an Lungenmetastasen, ausgehend von einem anderen Primärtumor, erkrankt waren.

Bezüglich unserer ersten Frage der möglichen Differenzierung eines benignen von einem malignen Lungenrundherd gibt es in der Literatur keine vergleichbare Studie, in der anhand eines ähnlich großen Kollektivs ohne vorherige Einschränkung entsprechend des histologischen Subtyps NSCLC oder SCLC oder aber des Tumorstadiums die differentialdiagnostischen Fähigkeiten der Tumormarker univariat und multivariat sowie zusätzlich kombiniert mit Routinelaborparametern untersucht wurden.

Unser Ergebnis, dass bei sehr hohen Werten alle vier Tumormarker zwischen benignen und malignen Lungenerkrankungen unterscheiden konnten, entspricht der klinischen Erfahrung, dass bestimmte Konzentrationen nicht mehr mit einer gutartigen Erkrankung vereinbar sind. Um einen fairen Vergleich zwischen den vier Markern zu ermöglichen, wurde ein Cut-off gewählt, der dem 10-fachen Referenzbereich entspricht (Tabelle 30). Trotz dieser hohen Grenzwerte war bei insgesamt 17 bzw. 24% der Tumor-Patienten mindestens ein Marker erhöht. Die sensitivsten Marker waren CEA und ProGRP mit 8-13% richtig positiven Ergebnissen.

Üblicherweise zieht man zum Vergleich der Sensitivitäten mehrerer Biomarker einen am gleichen Kontrollkollektiv (benigne Lungenerkrankungen) festgelegten Cut-off bei 95% Spezifität heran (EGTM) (Hayes1996). Hier war CYFRA 21-1 der führende Marker mit einer Sensitivität von 35-37%. Zusätzlich kann ungeachtet eines festen Cut-offs das Sensitivitäts-Spezifitäts-Profil, zusammengefasst in der Fläche unter der ROC Kurve (AUC), vergleichend beurteilt werden. Auch hier war CYFRA 21-1 mit einer AUC von 0.777 aus Großhadern bzw. 0.830 aus Gauting am besten. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit der Literatur. (Stieber 1993a, Stieber 1993b, Stieber 1993c, Ebert 1994, Huang 1997, Stieber 1999b, Kulpa 2002, Molina 1994b, Molina 2003, Buccheri 2003, Barak 2004, Wieskopf 1995).

Zusätzlich wurde die additive Bedeutung der routinemäßig bestimmten Laborparameter zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Lungenerkrankungen untersucht. Zusammenfassend kann man sagen, dass es bei malignen Lungenerkrankungen zu einer signifikanten Erhöhung von Leukozyten, Thrombozyten, Glucose, LDH, CRP, Bilirubin, Alkalischer Phosphatase und der γ -GT im Vergleich zu den benignen Lungenerkrankungen kam. Im Gegensatz dazu waren Erythrozyten und Hämoglobin im Sinne einer Tumoranämie erniedrigt, ebenso Albumin und GOT. Die Elektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid und Calcium), die Nierenwerte (Kreatinin und Harnstoff) und die Fettstoffwechselfparameter (Triglyceride und Cholesterin) zeigten

keine Unterschiede zwischen benignen und malignen Lungenerkrankungen (Watine 1999, Gomm 1988).

In ähnlicher Fragestellung untersuchten Pedersen et al (Pedersen 2003) prospektiv anhand von 126 Patienten mit Verdacht auf ein Lungenkarzinom die Wertlagen der Thrombozyten, der Leukozyten, des Hämoglobins, der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und der LDH. Es zeigte sich, dass eine Thrombozytose häufiger bei Patienten mit einem Lungenkarzinom (bei 57% der Patienten) gefunden wurde als bei Patienten mit einer benignen Lungenerkrankung (bei 8% der Patienten). Die Studie kam zu der Schlussfolgerung, dass die Thrombozyten in Kombination mit den anderen untersuchten Laborparametern eine hohe Sensitivität für ein Lungenkarzinom bei einer hohen Spezifität ergaben. Allerdings handelte es sich bei dieser Studie nicht um eine multivariate Analyse.

Hauptziel der vorliegenden Arbeit war es, multivariat zu untersuchen, inwieweit die Kombination der Tumormarker und evt. zusätzlicher Routinelaborparameter zu einer verbesserten Differenzierung eines Lungenrundherdes führen kann.

Dies wurde mit Hilfe eines Regressionsmodells herausgearbeitet. Hierfür wurden diejenigen Patienten aus der Berechnung der logistischen Regressionsgleichung herausgenommen, die bereits aufgrund extrem hoher Werte (10 facher Cut-off) richtig zugeordnet waren. Für die restlichen Patienten wurde zunächst ein Modell gerechnet, in das alle Tumormarker in logarithmierter Form sowie das Alter mit einem zusätzlichen quadratischen Term eingingen. Letzteres sollte der Hypothese Rechnung tragen, dass das Risiko für eine maligne Lungenerkrankung mit dem Alter nicht kontinuierlich ansteigt, sondern in hohem Alter wieder absinken könnte. Tatsächlich ließ sich der Einfluß des Alters am besten in dieser Form erfassen, die Wahrscheinlichkeit für Malignität war zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr am größten.

Unter den Biomarkern erwies sich als einziger ProGRP als nicht signifikant. Dieses Ergebnis ist zunächst schwer verständlich, da ProGRP ein regelrecht diagnostischer Test für kleinzellige Lungenkarzinome ist. Da jedoch in den untersuchten Kollektiven die Lungenkarzinome anderer, nicht-kleinzelliger Histologie überwogen und für diese Histologien andere Tumormarker wie CEA und CYFRA 21-1 stärker sind, unterlag ProGRP in der multivariaten Analyse.

Somit gingen in die endgültige Berechnung die multivariat signifikanten Tumormarker CEA, CYFRA 21-1 und NSE sowie das Alter in oben erwähnter Form ein.

Mit Hilfe des aus der logistischen Regressionsanalyse errechneten Scores ist eine Verbesserung der AUC auf 0,845 in Großhadern und auf 0,892 in Gauting im Vergleich zu dem besten, einzelnen Parameter zu erreichen: CYFRA 21-1: AUC=0,777 (Großhadern), AUC=0,830 (Gauting).

Wir haben untersucht, inwieweit sich die Aussagekraft des Scores durch das Tumorstadium verändert (Abbildungen 126 und 127 im Kapitel 4.4.1.4). Hierbei zeigte sich, dass die Unterscheidung in maligne oder benigne Lungenerkrankung auch schon in den frühen Tumorstadien möglich war (UICC I: AUC=0.769 in Großhadern, AUC=0.743 in Gauting).

Die Routinelaborparameter gingen ebenfalls multivariat in die Berechnung mit ein. Univariat betrachtet konnten mehrere Laborparameter Signifikanz erreichen, multivariat fielen sie aufgrund der Dominanz der Tumormarker bis auf Hämoglobin aus der Berechnung heraus. Wenn allerdings Hämoglobin in den Score eingeschlossen wird, verbessert sich die AUC nur unwesentlich. Hämoglobin ging mit einem negativen Koeffizienten in die Berechnung ein. Das bedeutet, dass eine Anämie eher auf das Vorliegen einer malignen Lungenerkrankung hinweist. Wenn man davon ausgeht, dass der Nikotinabusus der stärkste Risikofaktor für das Auftreten eines Lungenkarzinoms ist und bei Rauchern häufig eine sekundäre Polyglobulie besteht, wird dieses Ergebnis noch bedeutsamer.

Es konnte keine Studie gefunden werden, die multivariat untersuchte, inwieweit die Kombination von Tumormarkern und eventuell Routinelaborparametern einen Informationsgewinn ergab und somit zur Differentialdiagnose eines Lungenrundherdes herangezogen werden könnte.

Des Weiteren wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Freisetzung der Tumormarker und der Tumorausbreitung besteht. Wie erwartet (Lagarde 2000), zeigte sich für das NSCLC eine starke Abhängigkeit für CEA, CYFRA 21-1 und NSE vom T Stadium und M Stadium. Diese Abhängigkeit war für das N Stadium, insbesondere bei den Daten aus Gauting, weniger stark ausgeprägt. In Kapitel 3.3.4 über die Stadienzusammensetzung der beiden Kollektive und in den Tabellen 21 und 22 wurde schon erwähnt, dass insgesamt die fortgeschrittenen Stadien, vor allem das Stadium T4 und M1, in dem Kollektiv aus Gauting stärker vertreten waren als in dem Kollektiv aus Großhadern. Dies erklärt möglicherweise die

zum Teil unterschiedlichen Signifikanzen. Beim zusammengefassten Stadium nach UICC I-IV sowie für die Stadieneinteilung nach LD und ED für das SCLC zeigte sich übereinstimmend in beiden Kliniken eine signifikante Abhängigkeit für die Tumormarker CEA, CYFRA 21-1 und NSE (Gronowitz 1990). Eine signifikante Korrelation mit dem Tumorstadium für CEA, CYFRA 21-1 und NSE und eine mit fortgeschrittenem Stadium ansteigende Sensitivität wurde in mehreren Studien ebenfalls beschrieben (Shibayama 2001, Schneider 2003b, Schneider 2000, Spinazzi 1994).

ProGRP stieg nicht signifikant mit dem Tumorstadium an, da dieses Antigen bereits in frühen Stadien gesteigert freigesetzt wurde und teilweise sehr hohe Konzentrationen erreichte (über 20% der SCLC-Patienten wiesen ProGRP Werte auf, die das Zehnfache des Grenzwertes benigner Lungenerkrankungen überschritten) (Miyake 1994, Takada 1996).

Außerdem wurde die Stadienabhängigkeit der Routine-Laborparameter untersucht. Hier zeigte sich, dass die Freisetzung der Leukozyten, der Erythrozyten, des Hämoglobins, des CRPs, des Natriums, des Chlorids, des Albumins, der GPT, der alkalischen Phosphatase, der γ -GT und der LDH signifikant vom Stadium nach UICC für das NSCLC abhängig war. Beim SCLC differenzierten LDH und CRP sowie die Leberparameter GOT, GPT, γ -GT und Alkalische Phosphatase zwischen LD und ED (Tabelle 24).

LDH wurde in der Literatur als Parameter beschrieben, der fähig ist, beim SCLC zwischen LD und ED zu unterscheiden. Stokkel et al. beschrieben in einer Studie mit 219 Patienten mit SCLC den prädiktiven Wert der LDH für die Präsenz von Metastasen, verglichen mit der Alkalischen Phosphatase, Calcium, Albumin, γ -GT, GOT, GPT. Hierbei zeigte sich, dass alle Patienten mit LDH Werten >400 U/l initial Metastasen hatten (Stokkel 1998a, Stokkel 1998b, Stokkel 1997).

Wie bereits erwähnt, gingen in unsere Untersuchung auch Lungenmetastasen eines anderen Primärtumors ein. Mit Hilfe der untersuchten Tumormarker konnte keine signifikante Differenzierung zwischen Lungenkarzinom und Lungenmetastasen getroffen werden. Es ist bekannt, dass CEA oder auch CYFRA 21-1 von nahezu allen soliden Tumoren gesteigert freigesetzt werden können. Bei Tumoren mit neuroendokrinem Ursprung wird vermehrt NSE oder ProGRP freigesetzt. Betrachtete man die Sensitivitäten für das primäre Lungenkarzinom bei 95% Spezifität für

Lungenmetastasen, so erhielt man für ProGRP eine Sensitivität von 17-27%, für NSE von 9-17% , während die Werte für CEA und CYFRA 21-1 nur bei 2-8% lagen. Somit konnte man bei hohen Wertlagen von NSE oder ProGRP insbesondere das kleinzellige Lungenkarzinom von den Lungenmetastasen abgrenzen. Allerdings war der Unterschied der Verteilungen nicht signifikant, was daran liegen könnte, dass die Anzahl der Patienten mit Lungenmetastasen sehr klein war.

In der Literatur konnte keine vergleichbare Studie mit der Unterscheidung zwischen primärem Lungenkarzinom und Lungenmetastasen gefunden werden.

Für die Unterscheidung der zwei großen histologischen Gruppen kleinzelliges Lungenkarzinom versus nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom überwogen die hohen Werte von CYFRA 21-1 und CEA in der Gruppe des NSCLC. So zeigte CYFRA 21-1, wie auch in anderen Studien beschrieben (Schneider 2003, Karnak 2001, Brechot 1997, Wieskopf 1995, Paone 1995, Giovanella 1997, Muraki 1996, Nisman 1998) signifikant höhere Werte bei Patienten mit NSCLC verglichen mit SCLC-Patienten. Ein CYFRA 21-1 Wert >100 ng/ml wurde in unserer Untersuchung an beiden Kliniken in der Gruppe der Patienten mit SCLC nicht erreicht. Die Berechnung für CEA ergab in Großhadern, dass der Tumormarker nicht signifikant zwischen SCLC und NSCLC unterscheiden konnte ($p=0,8048$), jedoch bei der Berechnung der Daten aus Gauting differenzierte CEA signifikant ($p=0,0000$) zwischen SCLC und NSCLC. Diese differierenden Ergebnisse ergaben sich vermutlich aus der unterschiedlichen Tumorstadienzusammensetzung der NSCLC Patienten in beiden Kollektiven. In Gauting überwogen eindeutig die Patienten mit einem fortgeschrittenen Stadium T4 und M1 im Vergleich zu Großhadern.

Die beste, ebenfalls signifikante Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC erhielt man mit Hilfe der Tumormarker NSE und ProGRP. Die Sensitivität bei 95% tiger Spezifität gegenüber benignen Lungenerkrankungen lag für die NSE bei 55% und für ProGRP bei 60-70% (Tabelle 19), (Lamy 2000, Molina 2005, Pinson 1997, Satoh 2002, Wei 2006).

In der multivariaten Analyse zur Differenzierung von NSCLC und SCLC waren in Großhadern CYFRA 21-1, NSE und ProGRP signifikant, in Gauting zusätzlich noch CEA. Auch hier konnte multivariat eine Verbesserung der AUC für die Frage, ob ein Lungenkarzinom vom Typ NSCLC oder SCLC vorlag, erreicht werden. Der Score ergab einen Anstieg der AUC auf 0,836 in Großhadern und auf 0,933 in Gauting, im

Vergleich zur NSE als bester Marker in Großhadern (AUC=0,802) und ProGRP als bester Marker in Gauting (AUC=0,851). Der Prozentsatz richtig positiver Testergebnisse bei 100% Spezifität (gegen NSCLC) stieg ebenfalls stark an (Großhadern=23%, Gauting=42,5%), (Keller 1998).

Unter Einbeziehung der Routinelaborparameter in Gauting konnte durch CRP und Kreatinin ein Informationsgewinn erlangt werden, was eine Steigerung der AUC auf 0,943 ergab.

Betrachtete man die Mediane der Untergruppen des NSCLC, so wurde deutlich, dass in der Gruppe der Plattenepithelkarzinome die höchsten CYFRA 21-1 Werte gemessen wurden (Großhadern Median=3,0 ng/ml; Gauting Median=5,3 ng/ml), in der Gruppe der Adenokarzinome die höchsten CEA Werte (Großhadern Median=4,6 ng/ml; Gauting Median=7,9 ng/ml). Für das großzellige Karzinom wurden sowohl vermehrt CEA (Großhadern Median=3,9 ng/ml; Gauting Median=5,2 ng/ml) als auch CYFRA 21-1 (Großhadern Median=2,9 ng/ml; Gauting Median=2,9 ng/ml) und NSE (Großhadern Median=11,1 ng/ml; Gauting Median=12,5 ng/ml) freigesetzt. Dies mag daran liegen, dass das großzellige Karzinom ein inhomogenes histologisches Muster aufweist, das sowohl Anteile eines NSCLC als auch eines SCLC besitzt.

Somit kann man abschließend festhalten, dass durch den multivariaten Einsatz von Tumormarkern eine Steigerung der Aussagekraft hinsichtlich der Frage nach einer benignen oder malignen Lungenerkrankung sowie nach der Frage, ob es sich um ein NSCLC oder SCLC handelt, erzielt werden kann. Außerdem lässt sich der Score aus der einen Klinik auf die Patienten der anderen Klinik mit vergleichbaren Ergebnissen der AUC anwenden. Somit kann man von einer externen Validierung ausgehen und mit Hilfe des Scores die Wahrscheinlichkeiten für Malignität oder das Vorliegen eines NSCLC für jeden Patienten berechnen.

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, sowohl univariat als auch multivariat die Bedeutung der Tumormarker zur Differentialdiagnose bei Lungenrundherden herauszuarbeiten und den kombinierten Einsatz der einzelnen Marker zusammen mit den Routinelaborparametern zu untersuchen.

Hierfür wurden die vier Tumormarker CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP an einem großen Kollektiv von insgesamt 2749 Patienten mit benignen Lungenerkrankungen, mit primärem Lungenkarzinom vor Therapie oder mit Lungenmetastasen eines anderen Primärtumors untersucht.

Es handelte sich um eine retrospektive, bizenrische Arbeit, die am Universitätsklinikum Großhadern in München und an der Asklepioslungenfachklinik in Gauting durchgeführt wurde.

Die eingangs gestellten Fragen lassen sich wie folgt beantworten:

1. Alle vier Tumormarker differenzierten signifikant zwischen malignen und benignen Lungenerkrankungen, wobei CYFRA 21-1 mit einer AUC von 0,777 in Großhadern und 0,830 in Gauting das insgesamt beste Spezifität / Sensitivitätsverhältnis zeigte, während CEA und ProGRP mit 8-13% Sensitivität die besten Marker bei 100% iger Spezifität waren.

Zusätzlich konnten andere Laborparameter wie z.B. Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, LDH, Glucose und CRP sowie einige Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, γ -GT, GOT) signifikant zwischen benignen und malignen Lungenerkrankungen unterscheiden.

2. Die Wertlagen von CEA, CYFRA 21-1 und NSE stiegen signifikant mit dem UICC Stadium für NSCLC und mit dem Stadium LD bzw. ED für das SCLC an. Nur ProGRP war auch schon stark im Stadium LD freigesetzt worden.

3. Mit Hilfe der untersuchten Tumormarker konnte nur ungenügend zwischen primärem Lungenkarzinom und Lungenmetastasen eines anderen Primärtumors unterschieden werden.

4. Für die histologische Differenzierung in NSCLC und SCLC waren vor allem NSE und ProGRP hilfreich. Obwohl CEA bei Adenokarzinomen und CYFRA 21-1 bei Plattenepithelkarzinomen stark freigesetzt wurden, konnten sie bei jedem histologischen Typen freigesetzt werden.

Für die Differenzierung in NSCLC und SCLC konnten zusätzlich Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, CRP, Albumin und LDH nützlich sein.

5. Es bestand keine wesentliche Korrelation zwischen den einzelnen Tumormarkern, so dass sich in der Multivariatanalyse eine additive Aussagekraft der Marker ergab.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass durch den multivariaten Einsatz der Tumormarker und eventuell zusätzlicher Routinelaborparameter eine additive Aussagekraft sowohl für die Differenzierung zwischen malignen und benignen Lungenerkrankungen als auch für die histologische Differenzierung in NSCLC und SCLC erlangt werden konnte. Der Score der einen Klinik ließ sich auf die Patienten der anderen Klinik mit vergleichbaren Ergebnissen zum ursprünglichen Score anwenden.

7 Abkürzungsverzeichnis

BLK:	benigne Lungenerkrankung
LMAP:	Lungenmetastasen eines anderen Primärtumors
LC:	Lungenkarzinom
NSCLC:	Non small cell lung cancer
SCLC:	Small cell lung cancer
PE:	Plattenepithelkarzinom
AD:	Adenokarzinom
GZ:	Großzelliges Karzinom
CEA:	Carcinoembryonales Antigen
CYFRA 21-1:	Cytokeratin-19-Fragmente
NSE:	Neuronen-spezifische Enolase
ProGRP:	Pro-Gastrin-Releasing Peptide
N:	Anzahl
Med:	Median
P 95:	95te Perzentile
ROC:	receiver operating curves
GH:	Großhadern
Gau:	Gauting
COPD:	chronical obstructive pulmonary disease
AUC:	Area under the curve
T:	Tumorgroße
N:	Anzahl der befallenen Lymphknoten
M:	Fernmetastasen
UICC:	Union Internationale Contre le Cancer
CI:	Konfidenzintervall

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Für die Entstehung des Lungenkarzinoms verantwortliche Faktoren (Persch 1995)	14
Abbildung 2:	Vorgehen bei unklarem pulmonalem Rundherd.....	24
Abbildung 3:	Übersicht über die Tumorgroße (T Stadium) aus Großhadern (GH) und Gauting (Gau)	61
Abbildung 4:	Übersicht über den Lymphknotenstatus(N Stadium) aus Großhadern (GH) und Gauting (Gau)	61
Abbildung 5:	Übersicht über die Metastasierung (M Stadium) aus Großhadern (GH) und Gauting (Gau)	62
Abbildung 6:	Übersicht über die Stadien LD bzw. ED für SCLC aus Großhadern (GH) und Gauting (Gau)	62
Abbildung 7:	Regressionsgerade nach Passing und Bablok für die zwei Methoden CEA Elecsys und AxSYM	65
Abbildung 8:	Regressionsgerade für die zwei Methoden CYFRA 21-1 ES 700 und Elecsys.....	67
Abbildung 9:	Regressionsgerade für die zwei Methoden NSE Cobas Core und NSE RIA (PHARMACIA).....	72
Abbildung 10:	Regressionsgerade für die zwei Methoden NSE KRYPTOR und NSE Cobas Core	72
Abbildung 11:	Regressionsgerade für die zwei Methoden NSE KRYPTOR und NSE Elecsys	73
Abbildung 12:	Einteilung des Kollektivs nach den verschiedenen Diagnosen und Histologien	77
Abbildung 13:	Werte Verteilung von CEA für die Untergruppen des benignen Kollektivs aus Großhadern.....	81
Abbildung 14:	Werte Verteilung von CEA für die Untergruppen des benignen Kollektivs aus Gauting	82
Abbildung 15:	Dot plots des Gesamtkollektivs für CEA aus Großhadern	83
Abbildung 16:	Dot plots des Gesamtkollektivs für CEA aus Gauting	84
Abbildung 17:	Box plots für CEA aus Großhadern	86

Abbildung 18:	Box plots für CEA aus Gauting	86
Abbildung 19:	Box plots für CEA aus Großhadern	88
Abbildung 20:	Box plots für CEA aus Gauting	88
Abbildung 21:	ROC Kurven für CEA aus Großhadern.....	90
Abbildung 22:	ROC Kurven für CEA aus Gauting.....	90
Abbildung 23:	Werte Verteilung von CYFRA 21-1 für die Untergruppen des benignen Kollektivs aus Großhadern.....	91
Abbildung 24:	Werte Verteilung von CYFRA 21-1 für die Untergruppen des benignen Kollektivs aus Gauting.....	92
Abbildung 25:	Dot plots für CYFRA 21-1 aus Großhadern	93
Abbildung 26:	Dot plots für CYFRA 21-1 aus Gauting.....	94
Abbildung 27:	Box plots für CYFRA 21-1 aus Großhadern.....	96
Abbildung 28:	Box plots für CYFRA 21-1 aus Gauting	96
Abbildung 29:	Box plots für CYFRA 21-1 aus Großhadern.....	98
Abbildung 30:	Box plots für CYFRA 21-1 aus Gauting	98
Abbildung 31:	ROC Kurven für CYFRA 21-1 aus Großhadern	100
Abbildung 32:	ROC Kurven für CYFRA 21-1 aus Gauting.....	100
Abbildung 33:	Werte Verteilung von NSE für die Untergruppen des benignen Kollektivs aus Großhadern.....	101
Abbildung 34:	Werte Verteilung von NSE für die Untergruppen des benignen Kollektivs aus Gauting	102
Abbildung 35:	Dot plots für NSE aus Großhadern	103
Abbildung 36:	Dot plots für NSE aus Gauting.....	104
Abbildung 37:	Box plots für NSE aus Großhadern	106
Abbildung 38:	Box plots für NSE aus Gauting	106
Abbildung 39:	Box plots für NSE aus Großhadern	108
Abbildung 40:	Box plots für NSE aus Gauting	108
Abbildung 41:	ROC Kurven für NSE aus Großhadern.....	110
Abbildung 42:	ROC Kurven für NSE aus Gauting.....	110
Abbildung 43:	Werte Verteilung von ProGRP für die Untergruppen des benignen Kollektivs aus Großhadern.....	111

Abbildung 44:	Werteverteilung von ProGRP für die Untergruppen des benignen Kollektivs aus Gauting.....	112
Abbildung 45:	Dot plots für ProGRP aus Großhadern	114
Abbildung 46:	Dot plots für ProGRP aus Gauting.....	115
Abbildung 47:	Box plots für ProGRP aus Großhadern	117
Abbildung 48:	Box plots für ProGRP aus Gauting	117
Abbildung 49:	Box plots für ProGRP aus Großhadern	119
Abbildung 50:	Box plots für ProGRP aus Gauting	119
Abbildung 51:	ROC Kurven für ProGRP aus Großhadern.....	120
Abbildung 52:	ROC Kurven für ProGRP aus Gauting.....	120
Abbildung 53:	Dot plots der Tumormarker CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP aus Großhadern	122
Abbildung 54:	Dot plots der Tumormarker CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP aus Gauting	122
Abbildung 55:	Sensitivität bei 95% Spezifität der Tumormarker CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP für BLK vs. LC und BLK vs. LMAP aus Großhadern.....	123
Abbildung 56:	Sensitivität bei 95% Spezifität der Tumormarker CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP für LMAP vs. LC aus Großhadern.....	123
Abbildung 57:	Sensitivität bei 95% Spezifität der Tumormarker CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP für BLK vs. LC und BLK vs. LMAP aus Gauting	124
Abbildung 58:	Sensitivität bei 95% Spezifität der Tumormarker CEA, CYFRA 21-1, NSE und ProGRP für LMAP vs. LC aus Gauting	124
Abbildung 59:	Dot plots für Leukozyten	129
Abbildung 60:	Box plots für Leukozyten.....	129
Abbildung 61:	Dot plots für Erythrozyten	130
Abbildung 62:	Box plots für Erythrozyten.....	130
Abbildung 63:	Dot plots für Hämoglobin	131
Abbildung 64:	Box plots für Hämoglobin.....	131

Abbildung 65:	Dot plots für Thrombozyten.....	132
Abbildung 66:	Box plots für Thrombozyten	132
Abbildung 67:	Dot plots für CRP	133
Abbildung 68:	Box plots für CRP	133
Abbildung 69:	Dot plots für LDH	134
Abbildung 70:	Box plots für LDH.....	134
Abbildung 71:	Dot plots für Glucose	135
Abbildung 72:	Box plots für Glucose.....	135
Abbildung 73:	Dot plots für Albumin	136
Abbildung 74:	Box plots für Albumin	136
Abbildung 75:	Dot plots für Natrium.....	137
Abbildung 76:	Box plots für Natrium	137
Abbildung 77:	Dot plots für Kalium	138
Abbildung 78:	Box plots für Kalium.....	138
Abbildung 79:	Dot plots für Calcium	139
Abbildung 80:	Box plots für Calcium.....	139
Abbildung 81:	Dot plots für Chlorid	140
Abbildung 82:	Box plots für Chlorid	140
Abbildung 83:	Dot plots für Kreatinin	141
Abbildung 84:	Box plots für Kreatinin.....	141
Abbildung 85:	Dot plots für Harnstoff.....	142
Abbildung 86:	Box plots für Harnstoff	142
Abbildung 87:	Dot plots für Bilirubin.....	143
Abbildung 88:	Box plots für Bilirubin	143
Abbildung 89:	Dot plots für Triglyceride	144
Abbildung 90:	Box plots für Triglyceride	144
Abbildung 91:	Dot plots für Cholesterin	145
Abbildung 92:	Box plots für Cholesterin.....	145
Abbildung 93:	Dot plots für GOT.....	146
Abbildung 94:	Box plots für GOT	146
Abbildung 95:	Dot plots für GPT	147
Abbildung 96:	Box plots für GPT	147

Abbildung 97:	Dot plots für y-GT	148
Abbildung 98:	Box plots für y-GT.....	148
Abbildung 99:	Dot plots für Alkalische Phosphatase	149
Abbildung 100:	Box plots für Alkalische Phosphatase.....	149
Abbildung 101:	Korrelationen der Tumormarker aus Großhadern für das Kollektiv mit Lungenkarzinom, sortiert nach CEA	162
Abbildung 102:	Korrelationen der Tumormarker aus Gauting für das Kollektiv mit Lungenkarzinom, sortiert nach CEA	162
Abbildung 103:	Korrelationen der Tumormarker aus Großhadern für das Kollektiv mit Lungenkarzinom, sortiert nach CYFRA 21-1	163
Abbildung 104:	Korrelationen der Tumormarker aus Gauting für das Kollektiv mit Lungenkarzinom, sortiert nach CYFRA 21-1.....	163
Abbildung 105:	Korrelationen der Tumormarker aus Großhadern für das Kollektiv mit Lungenkarzinom, sortiert nach NSE	164
Abbildung 106:	Korrelationen der Tumormarker aus Gauting für das Kollektiv mit Lungenkarzinom, sortiert nach NSE	164
Abbildung 107:	Korrelationen der Tumormarker aus Großhadern für das Kollektiv mit Lungenkarzinom, sortiert nach ProGRP	165
Abbildung 108:	Korrelationen der Tumormarker aus Gauting für das Kollektiv mit Lungenkarzinom, sortiert nach ProGRP.....	165
Abbildung 109:	Stetigkeitsprüfung von CEA aus Großhadern	166
Abbildung 110:	Stetigkeitsprüfung von CEA aus Gauting.....	168
Abbildung 111:	Stetigkeitsprüfung von CYFRA 21-1 aus Großhadern.....	166
Abbildung 112:	Stetigkeitsprüfung von CYFRA 21-1 aus Gauting.....	168
Abbildung 113:	Stetigkeitsprüfung von NSE aus Großhadern	167
Abbildung 114:	Stetigkeitsprüfung von NSE aus Gauting.....	169
Abbildung 115:	Stetigkeitsprüfung von ProGRP aus Großhadern	167
Abbildung 116:	Stetigkeitsprüfung von ProGRP aus Gauting.....	169
Abbildung 117:	Cut-off Berechnung von NSE aus Großhadern.....	171
Abbildung 118:	Cut-off Berechnung von NSE aus Gauting	171
Abbildung 119:	Cut-off Berechnung von ProGRP aus Großhadern.....	172
Abbildung 120:	Cut-off Berechnung von ProGRP aus Gauting	172

Abbildung 121:	Einfluss von CYFRA 21-1 bei verschiedenen Wertlagen von CEA und NSE aus Großhadern	175
Abbildung 122:	Einfluss des Alters bei verschiedenen Wertlagen von CEA, CYFRA 21-1 und NSE aus Großhadern	176
Abbildung 123:	ROC Kurven benigne Lungenerkrankungen versus maligne Lungenerkrankungen aus Großhadern.....	177
Abbildung 124:	ROC Kurven benigne Lungenerkrankungen versus maligne Lungenerkrankungen aus Gauting.....	178
Abbildung 125:	ROC Kurven benigne Lungenerkrankungen versus maligne Lungenerkrankungen zusätzlich mit Hämoglobin aus Gauting	180
Abbildung 126:	ROC Kurven benigne Lungenerkrankungen versus Lungenkarzinom, aufgeteilt nach den UICC Stadien: UICC I-IV, UICC I-III, UICC I-II und UICC I aus Großhadern	181
Abbildung 127:	ROC Kurven benigne Lungenerkrankungen versus Lungenkarzinom, aufgeteilt nach den UICC Stadien: UICC I-IV, UICC I-III, UICC I-II und UICC I aus Gauting.....	182
Abbildung 128:	ROC Kurven für die Unterscheidung NSCLC und SCLC aus Großhadern.....	185
Abbildung 129:	ROC Kurven für die Unterscheidung NSCLC und SCLC aus Gauting	185
Abbildung 130:	ROC Kurven zur Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC, Score zusätzlich mit CRP aus Gauting.....	187
Abbildung 131:	ROC Kurven zur Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC, Score zusätzlich mit Kreatinin aus Gauting.....	188
Abbildung 132:	ROC Kurven zur Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC, Score zusätzlich mit CRP und Kreatinin aus Gauting	189
Abbildung 133:	Anwendung des Scores für benigne versus maligne Lungenerkrankungen aus Großhadern auf die Patienten aus Gauting	191

Abbildung 134:	Anwendung des Scores für benigne versus maligne Lungenerkrankungen aus Gauting auf die Patienten aus Großhadern	191
Abbildung 135:	Anwendung des Scores für NSCLC versus SCLC aus Großhadern auf die Patienten aus Gauting	192
Abbildung 136:	Anwendung des Scores für NSCLC versus SCLC aus Gauting auf die Patienten aus Großhadern	192

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Relatives Risiko für Männer, an einem Lungenkarzinom zu sterben, in Abhängigkeit von der Anzahl der gerauchten Zigaretten	12
Tabelle 2:	Histologische Klassifikation maligner epithelialer Tumoren der Lunge .	16
Tabelle 3:	Klinische TNM-Klassifikation.....	27
Tabelle 4:	Stadiengruppierung des Lungenkarzinoms unter Berücksichtigung von T, N, M	28
Tabelle 5:	Stadieneinteilung des kleinzelligen Lungenkarzinoms	29
Tabelle 6:	Empfohlene Tumormarker beim Lungenkarzinom nach Tumormanual des Tumorzentrums München	32
Tabelle 7:	Chemotherapieprotokolle für das kleinzellige Lungenkarzinom	42
Tabelle 8:	Chemotherapieprotokolle für das kleinzellige Lungenkarzinom	43
Tabelle 9:	Patientendaten für das Kollektiv aus Großhadern.....	48
Tabelle 10:	Patientendaten für das Kollektiv aus Gauting	50
Tabelle 11:	Diagnosen der benignen Lungenerkrankungen aus Großhadern	52
Tabelle 12:	Diagnosen der benignen Lungenerkrankungen aus Gauting.....	53
Tabelle 13:	Zusammensetzung der Primärtumoren mit Lungenmetastasen aus Großhadern	55
Tabelle 14:	Zusammensetzung der Primärtumoren mit Lungenmetastasen aus Gauting	56
Tabelle 15:	Verteilung der Histologie aus Großhadern.....	57
Tabelle 16:	Verteilung der Histologie aus Gauting.....	58
Tabelle 17:	Verteilung der Serumwerte der Tumormarker CEA und CYFRA 21-1 aus Großhadern (GH) und Gauting (Gau)	78
Tabelle 18:	Verteilung der Serumwerte der Tumormarker NSE und ProGRP aus Großhadern (GH) und Gauting (Gau)	79
Tabelle 19:	Sensitivität bei 95%iger Spezifität.....	125
Tabelle 20:	Werte Verteilung der Routineparameter nach Median und p 95 aus Gauting	128

Tabelle 21:	Werte Verteilung der Tumormarker CEA und CYFRA 21-1 anhand von Median und p 95 in Abhängigkeit vom UICC Stadium für das NSCLC und von LD oder ED für das SCLC.....	151
Tabelle 22:	Werte Verteilung der Tumormarker NSE und ProGRP anhand von Median und p 95 in Abhängigkeit vom UICC Stadium für das NSCLC und von LD oder ED für das SCLC	152
Tabelle 23:	Trendtest und Wilcoxon-Test aller Tumormarker aus Großhadern eingeteilt nach UICC, TNM für NSCLC und LD und ED für SCLC	153
Tabelle 24:	Trendtest und Wilcoxon-Test aller Laborparameter aus Gauting eingeteilt nach UICC, TNM für NSCLC und LD und ED für SCLC	154
Tabelle 25:	Signifikanzen in Abhängigkeit vom Performance Score und dem Gewichtsverlust	155
Tabelle 26:	Korrelationen der Tumormarker untereinander für benigne Lungenerkrankungen.....	157
Tabelle 27:	Korrelationen der Tumormarker untereinander für das Lungenkarzinom	158
Tabelle 28:	Korrelationen der Tumormarker untereinander für NSCLC.....	159
Tabelle 29:	Korrelationen der Tumormarker untereinander für SCLC	160
Tabelle 30:	Sensitivitäten für Werte oberhalb des 10-fachen Referenzbereichs	166
Tabelle 31:	Logistische Regressionsgleichung für die Differenzierung zwischen benignen und malignen Lungenerkrankungen aus Großhadern.....	173
Tabelle 32:	Logistische Regressionsgleichung für die Differenzierung zwischen benignen und malignen Lungenerkrankungen aus Gauting	174
Tabelle 33:	Logistische Regressionsgleichung für die Differenzierung zwischen benignen und malignen Lungenerkrankungen zusätzlich mit Hämoglobin aus Gauting	179
Tabelle 34:	Logistische Regressionsgleichung für die Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC aus Großhadern	183
Tabelle 35:	Logistische Regressionsgleichung für die Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC aus Gauting.....	184

Tabelle 36:	Logistische Regressionsgleichung für die Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC, Score zusätzlich mit CRP aus Gauting	187
Tabelle 37:	Logistische Regressionsgleichung für die Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC, Score zusätzlich mit Kreatinin aus Gauting.....	188
Tabelle 38:	Logistische Regressionsgleichung für die Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC, Score zusätzlich mit CRP und Kreatinin aus Gauting	189

10 Literaturverzeichnis

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: 829-835.

Aoyagi K, Miyake Y, Urakami K, Kashiwakuma T, Hasegawa A, Kodama T, Yamaguchi K. Enzyme immunoassay of immunoreactive progastrin-releasing peptide as tumor marker for small-cell lung carcinoma: development and evaluation. *Clin Chem* 1995; 41: 537-543.

Aziz ZA, Padley SP, Hansell DM. CT techniques for imaging the lung: recommendations for multislice and single slice computed tomography. *Eur J Radiol* 2004 ; 52: 119-136.

Bablok W, Passing H, Bender R, Schneider B. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988; 26: 783-790.

Barak V, Goike H, Panaretakis KW, Einarsson R. Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. *Clin Biochem* 2004; 37: 529-540.

Bates J, Rutherford R, Divilly M, Finn J, Grimes H, O'Muircheartaigh I, Gilmartin JJ. Clinical value of CYFRA 21.1, carcinoembryonic antigen, neurone-specific enolase, tissue polypeptide specific antigen and tissue polypeptide antigen in the diagnosis of lung cancer. *Eur Respir J* 1997 ; 10: 2535-2538.

Bates SE, Longo DL. Tumor markers: value and limitations in the management of cancer patients. *Cancer Treat Rev* 1985; 12: 163-207.

Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol* 2005; 40: 90-97.

Bianco A, Marcatili P, D'Auria D, Sorrentino P, Zofra S. Blood tumor markers in patients with lung cancer. *Ann Ital Med Int* 1996; 11: 114-118.

Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28 Suppl 2: 30-40.

Brambilla E. WHO 1999 classification of lung cancers: a guided tour. *Ann Pathol* 1999; 19 (5 Suppl): 47-49.

Brambilla E, Lantuejoul S, Sturm N. Classification and pathogenesis of lung carcinoma. *Rev Prat* 2003 ; 53: 714-720.

British Thoracic Society, Bronchoscopy Guidelines Committee, a Subcommittee of Standards of Care Committee of British Thoracic Society: British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56 Suppl 1: 1-21.

Bréchet JM, Chevret S, Nataf J, Le Gall C, Frétault J, Rochemaure J, Chastang C. Diagnostic and prognostic value of Cyfra 21-1 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.

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.

Burghuber OC, Worofka B, Scherthaner G, Vetter N, Neumann M, Dudczak R, Kuzmits R. Serum neuron-specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. *Cancer* 1990; 65: 1386-1390.

Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, Siddik ZH, Judson IR, Gore ME, Wiltshaw E. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1748-1756.

Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311: 899-909.

Collett D, Stepniowska K. Some practical issues in binary data analysis. *Stat Med* 1999; 18: 2209-2221.

Cooper MJ, Mackie CR, Skinner DB, Moossa AR. A reappraisal of the value of carcinoembryonic antigen in the management of patients with various neoplasms. *Br J Surg* 1979; 66: 120-123.

Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, Chetiyawardana AD, Gower NH, Joshi R, Ferry DR, Rudd RM, Spiro SG, Cook JE, Trask C, Bessell E, Connolly CK, Tobias J, Souhami RL. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3188-3194.

Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, Deo H, Falk R, Forastiere F, Hakama M, Heid I, Kreienbrock L, Kreuzer M, Lagarde F, Mäkeläinen I, Muirhead C, Oberaigner W, Pershagen G, Ruano-Ravina A, Ruosteenoja E, Schaffrath Rosario A, Tirmarche M, Tomásek L, Whitley E, Wichmann H-E, Doll R. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005; 330: 223.

Depierre A. Adjuvant or neoadjuvant chemotherapy in non-small cell bronchial cancers? Arguments in favor of choosing neoadjuvant chemotherapy. *Rev Pneumol Clin* 2002 a; 58: 3S33-3S36.

Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, Braun D, Breton JL, Lemarié E, Gouva S, Paillot N, Bréchet JM, Janicot H, Lebas FX, Terrioux P, Clavier J, Foucher P, Monchâtre M, Coëtmeur D, Level MC, Leclerc P, Blanchon F, Rodier JM, Thiberville L, Villeneuve A, Westeel V, Chastang C, French Thoracic Cooperative Group. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002 b; 20: 247-253.

Deutsche Krebsgesellschaft. Proceedings 17th national cancer congress of the German Cancer Society. March 7-10, 1984, Munich, Federal Republic of Germany. Abstracts. *J Cancer Res Clin Oncol* 1984; 107 Suppl: S1-105.

Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 901—911.

Drings P, Bülzebruck H, Hruska D. EPICO in der Chemotherapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms. *Aktuelle Onkologie: Fortschritte in der Chemotherapie* 1986; 29: 104-114.

Ebert W, Dienemann H, Fateh-Moghadam A, Scheulen M, Konietzko N, Schleich T, Bombardieri E. Cytokeratin 19 fragment CYFRA 21-1 compared with carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen and neuron-specific enolase in lung cancer. Results of an international multicentre study. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32: 189-199.

Evans WK, Osoba D, Feld R. Etoposide (VP-16) and Cisplatin: an effective treatment for relapse in small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 65-71.

Fischbach W, Jany B, Nelkenstock R. Significance of neuron-specific enolase (NSE) in the diagnosis of bronchial carcinomas and neuroendocrine tumors. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111: 1721-1725.

Fischbach W, Schwarz-Wallrauch C, Jany B. Neuron-specific enolase and thymidine kinase as an aid to the diagnosis and treatment monitoring of small cell lung cancer. *Cancer* 1989; 63: 1143-1149.

Fischer BM, Mortensen J, Højgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2001; 2: 659-666.

Fischer BM, Mortensen J. The future in diagnosis and staging of lung cancer: positron emission tomography. *Respiration* 2006; 73: 267-276.

Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck FC, Hensing TA, Socinski M A. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4837-4845.

Funai K, Yokose T, Ishii G, Araki K, Yoshida J, Nishimura M, Nagai K, Nishiwaki Y, Ochiai A. Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 978-984.

Gasser RW, Herold M, Müller-Holzner E, Müller LC, Salzer GM, Huber H. Neuron-specific enolase as a tumor marker in small cell bronchial carcinoma. *Dtsch Med Wochenschr* 1988; 113: 1708-1713.

Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, Van Mieghem F, Van Meerbeeck J, Van Marck E. Comparison of imaging TNM [(i)TNM] and pathological TNM [pTNM] in staging of bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12: 224-227.

Gerbitz KD, Summer J, Schumacher I, Arnold H, Kraft A, Mross K. Enolase isoenzymes as tumour markers. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986; 24: 1009-1016.

Giovanella L, Piantanida R, Ceriani L, Bandera M, Novario R, Bianchi L, Roncari G. Immunoassay of neuron-specific enolase (NSE) and serum fragments of cytokeratin 19 (CYFRA 21.1) as tumor markers in small cell lung cancer: clinical evaluation and biological hypothesis. *Int J Biol Markers* 1997; 12: 22-26.

Gold P, Shuster J, Freedman SO. Carcinoembryonic antigen (CEA) in clinical medicine: historical perspectives, pitfalls and projections. *Cancer* 1978; 42 (3 Suppl): 1399-1405.

Gomm SA, Keevil BG, Thatcher N, Hasleton PS, Swindell RS. The value of tumour markers in lung cancer. *Br J Cancer* 1988; 58: 797-804.

Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 914-924.

Gronowitz JS, Bergström R, Nôu E, Pålman S, Brodin O, Nilsson S, Källander CF. Clinical and serologic markers of stage and prognosis in small cell lung cancer. A multivariate analysis. *Cancer* 1990; 66: 722-732.

Haberkorn U. The role of diagnostic PET in treatment planning before tumor surgery. *Chirurg* 2001; 72: 1010-1019.

Hammond EC. Smoking in relation to the death rates of one million men and women. *Natl Cancer Inst Monogr* 1966; 19: 127-204.

Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29-36.

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Yao Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-1597.

Hansell DM. Imaging the lungs with computed tomography. *Eng Med Biol Mag* 2000; 19: 71-79.

Hansell DM. High-resolution CT of diffuse lung disease: value and limitations. *Radiol Clin North Am* 2001; 39: 1091-1113.

Hansen HJ, Snyder JJ, Miller E, Vandevoorde JP, Miller ON, Hines LR, Burns JJ. Carcinoembryonic antigen (CEA) assay. A laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer. *Hum Pathol* 1974; 5: 139-147.

Hanson JA, Armstrong P. Staging intrathoracic non-small-cell lung cancer. *Eur Radiol* 1997; 7: 161-172.

Harrow EM, Abi-Saleh W, Blum J, Harkin T, Gasparini S, Addrizzo-Harris DJ, Arroliga AC, Wight G, Mehta AC. The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 601-607.

Häussinger K, Ballin A, Becker HD, Bölcskei P, Dierkesmann R, Dittrich I, Frank W, Freitag L, Gottschall R, Guschall WR, Hartmann W, Hauck R, Herth F, Kirsten D, Kohlhäufl M, Kreuzer A, Loddenkemper R, Macha N, Markus A, Stanzel F, Steffen H, Wagner M. Working party on Recommendations for Quality Standards in Endoscopy of the German Society of Pulmonology (Section Endoscopy): Recommendations for quality standards in bronchoscopy. *Pneumologie* 2004; 58: 344-356.

Hauck RW, Behr J, Eibel R, Engelke C, Gallenberger S, Häußinger KE, Heuck A, Huber R, Spiethoff T, Weber W, Zimmermann F. Diagnostik des Bronchialkarzinoms. Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums 2006 Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München.

Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H, Kemeny NE, Jessup JM, Locker GY, Macdonald JS, Mennel RG, Norton L, Ravdin P, Taube S, Winn RJ. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1456-1466.

Henley SJ, Connell CJ, Richter P, Husten C, Pechacek T, Calle EE, Thun MJ. Tobacco-related disease mortality among men who switched from cigarettes to spit tobacco. *Tob Control* 2007; 16: 22-28.

Hirai H. A collaborative clinical study of carcinoembryonic antigen in Japan. *Cancer Res* 1977; 37: 2267-2274.

Huang MS, Jong SB, Tsai MS, Lin MS, Chong IW, Lin HC, Hwang JJ. Comparison of cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1), tissue polypeptide antigen (TPA) and carcinoembryonic antigen (CEA) as tumour markers in bronchogenic carcinoma. *Respir Med* 1997; 91: 135-142.

Huncharek M, McGarry R. A meta-analysis of the timing of chest irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer. *Oncologist* 2004; 9: 665-672.

Ihde DC. Current status of therapy for small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1984; 54: 2722-2728.

Jacobi C, Reiber H. Clinical relevance of increased neuron-specific enolase concentration in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 1988; 177: 49-54.

Jacobs EL, Haskell CM. Clinical use of tumor markers in oncology. *Curr Probl Cancer* 1991; 15: 299-360.

Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.

Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ, American Cancer Society. Cancer statistics 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106-130.

Kaiser E, Kuzmits R, Pregant P, Burghuber O, Worofka W. Clinical biochemistry of neuron specific enolase. *Clin Chim Acta* 1989; 183: 13-31.

Karnak D, Ulubay G, Kayacan O, Beder S, Ibis E, G. Oflaz. Evaluation of Cyfra 21-1: a potential tumor marker for non-small cell lung carcinomas. *Lung* 2001; 179: 57-65.

Kato K, Asai R, Shimizu A, Suzuki F, Ariyoshi Y. Immunoassay of three enolase isozymes in human serum and in blood cells. *Clin Chim Acta* 1983. 127: 353-363.

Kauczor HU, Kreitner KF. MRI of the pulmonary parenchyma. *Eur Radiol* 1999; 9: 1755-1764.

Kauczor HU, Heussel CP, Thelen M. Radiodiagnosis of the lung. *Radiologe* 2000 a; 40: 870-877.

Kauczor HU, Kreitner KF. Contrast-enhanced MRI of the lung. *Eur J Radiol* 2000 b ; 34: 196-207.

Keller T, Bitterlich N, Hilfenhaus S, Bigl H, Löser T, Leonhardt P. Tumour markers in the diagnosis of bronchial carcinoma: new options using fuzzy logic-based tumour marker profiles. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124: 565-574.

Klastersky J, Sculier JP, Dumont JP. Combination chemotherapy with Adriamycin, etoposide, and cyclophosphamide for small-cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1995; 56: 71-75.

Kosmidis PA, Samantas E, Fountzilas G. Cisplatin/etoposide versus Carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small-cell lung cancer: a randomized phase III study. *Sem Oncol* 1994; 21 (suppl 6): 23-30.

Kreuzer M, Heinrich J, Kreienbrock L, Schaffrath Rosario A, Gerken M, Wichmann H E. Risk factors for lung cancer among nonsmoking women. *Int J Cancer* 2002; 100: 706-713.

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. *Clin Chem* 2002; 48: 1931-1937.

Lagarde A, Forgách T, Nagy D, Nagy K, Vasas S, Jánoki GA. Diagnostic sensitivity of three tumour markers in non-small cell lung cancer: a pilot study. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2000; 3: 139-142.

Lamerz R, Stieber P. Tumour markers. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 2722-2730.

Lamy P, Grenier J, Kramar A, Pujol JL. Pro-Gastrin-Releasing Peptide, neuron specific enolase and chromogranin A as serum markers of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 29: 197-203.

Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 6-29.

Langner K, Müller KM, Junker K. Changes in differentiation of small cell lung cancer after chemotherapy. *Pathologie* 2000; 21: 358-363.

Laurie SA, Logan D, Markman BR, Mackay JA, Evans WK. Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care: Practice guideline for the role of combination chemotherapy in the initial management of limited-stage small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 43: 223-240.

Licker M, de Perrot M, Höhn L, Tschopp JM, Robert J, Frey JG, Schweizer A, Spiliopoulos A. Perioperative mortality and major cardio-pulmonary complications after lung surgery for non-small cell carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 314-319.

Livingston RB. Small cell carcinoma of the lung. *Blood* 1980; 56: 575-584.

McCracken JD, Heilbrun L, White J, Reed R, Samson M, Saiers JH, Stephens R, Stuckey WJ, Bickers J, Livingston R. Combination chemotherapy, radiotherapy, and BCG immunotherapy in extensive (metastatic) small cell carcinoma of the lung. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1980; 46: 2335-2340.

McLaughlin JK, Hrubec Z, Blot WJ, Fraumeni JF. Smoking and cancer mortality among U.S. veterans: a 26-year follow-up. *Int J Cancer* 1995; 60: 190-193.

Miyake Y, Kodama T, Yamaguchi K. Pro-Gastrin-Releasing Peptide is a specific tumor marker in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer Res* 1994; 54: 2136-2140.

Mizushima Y, Hirata H, Izumi S, Hoshino K, Konishi K, Morikage T, Maruyama M, Yamashita N, Yano S. Clinical significance of the number of positive tumor markers in assisting the diagnosis of lung cancer with multiple tumor marker assay. *Oncology* 1990; 47: 43-48.

Molina R, Agusti C, Filella X, Jo J, Joseph J, Giménez N, Ballesta AM. Study of a new tumor marker, CYFRA 21-1, in malignant and nonmalignant diseases. *Tumour Biol* 1994 a; 15: 318-325.

Molina R, Agusti C, Mañe JM, Filella X, Jo J, Joseph J, Giménez N, Estapé J, Ballesta AM. CYFRA 21-1 in lung cancer: comparison with CEA, CA 125, SCC and NSE serum levels. *Int J Biol Markers* 1994 b; 9: 96-101.

Molina R, Filella X, Augé JM, Fuentes R, Bover I, Rifa J, Moreno V, Canals E, Viñolas N, Marquez A, Barreiro E, Borrás J, Viladiu P. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors. *Tumour Biol* 2003; 24: 209-218.

Molina R, Filella X, Augé JM. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. *Clin Biochem* 2004; 37: 505-511.

Molina R, Auge JM, Filella X, Viñolas N, Alicarte J, Domingo JM, Ballesta AM. Pro-Gastrin-Releasing Peptide (ProGRP) in patients with benign and malignant diseases: comparison with CEA, SCC, CYFRA 21-1 and NSE in patients with lung cancer. *Anticancer Res* 2005; 25: 1773-1778.

Morstyn G, Ihde DC, Lichter AS, Bunn PA, Carney DvN, Glatstein E, Minna JD. Small cell lung cancer 1973-1983: early progress and recent obstacles. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 515-539.

Motta G, Nahum MA, Testa T, Spinelli E. TNM staging system of lung carcinoma: historical notes, limitations and controversies. *Ann Ital Chir* 1995; 66: 425-432.

Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997 a; 11: 1710-1717.

Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997 b; 111: 1718-1723.

Muley T, Ebert W, Stieber P, Raith H, Holdenrieder S, Nagel D, Fürst H, Roth HJ, Luthe H, Blijenberg BG, Gurr E, Uhl W, von Pawel J, Drings P. Technical performance and diagnostic utility of the new Elecsys neuron-specific enolase enzyme immunoassay. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 95-103.

Muraki M, Tohda Y, Iwanaga T, Uejima H, Nagasaka Y, Nakajima S. Assessment of serum CYFRA 21-1 in lung cancer. *Cancer* 1996; 77: 1274-1277.

Nakahama H, Tanaka Y, Fujita M, Sugita M. CYFRA 21-1 and ProGRP, tumor markers of lung cancer, are elevated in chronic renal failure. *Respirology* 1998; 3:207-10.

Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 440-447.

Neumaier M, Fenger U, Wagener C. Delineation of four carcinoembryonic antigen (CEA) related antigens in normal plasma by transblot studies using monoclonal anti-CEA antibodies with different epitope specificities. *Mol Immunol* 1985; 22: 1273-1277.

Niederle N, Schütte J. Chemotherapeutic results in small cell lung cancer. *Recent Results Cancer Res* 1985; 97: 127-145.

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: does the combined use of cytokeratin markers give any additional information? *Cancer* 1998; 82: 1850-1859.

Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 85-91.

NSCLC collaborative group 1995. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311: 899-909.

Paone G, De Angelis G, Munno R, Pallotta G, Bigioni D, Saltini C, Bisetti A, Ameglio F. Discriminant analysis on small cell lung cancer and non-small cell lung cancer by means of NSE and CYFRA-21-1. *Eur Respir J* 1995 ; 8: 1136-1140.

Pedersen LM, Milman N. Diagnostic significance of platelet count and other blood analyses in patients with lung cancer. *Oncol Rep* 2003; 10: 213-216.

Pesch B, Jökel KH, Wichmann HE Luftverunreinigung und Lungenkrebs. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in der Medizin und Biologie* 1995; 26: 134-153.

Pinson P, Joos G, Watrion P, Brusselle G, Pauwels R. Serum neuron-specific enolase as a tumor marker in the diagnosis and follow-up of small-cell lung cancer. *Respiration* 1997; 64: 102-107.

Plebani M, Basso D, Navaglia F, De Paoli M, Tommasini A, Cipriani A. Clinical evaluation of seven tumour markers in lung cancer diagnosis: can any combination improve the results? *Br J Cancer* 1995; 72: 170-173.

Primack SL, Lee KS, Logan PM, Miller RR, Müller NL. Bronchogenic carcinoma: utility of CT in the evaluation of patients with suspected lesions. *Radiology* 1994; 193: 795-800.

Präuer HW, Helmberger H, Weber W. Diagnosis of bronchial carcinoma. *Radiologe* 1998; 38: 256-262.

Ranson M, Davidson N, Nicolson M, Falk S, Carmichael J, Lopez P, Anderson H, Gustafson N, Jeynes A, Gallant G, Washington T, Thatcher N. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1074-1080.

Rastel D, Ramaioli A, Cornillie F, Thirion B. CYFRA 21-1, a sensitive and specific new tumour marker for squamous cell lung cancer. Report of the first European multicentre evaluation. CYFRA 21-1 Multicentre Study Group. *Eur J Cancer* 1994 ; 30A: 601-606.

Rens van MT, de la Rivière AB, Elbers HR, van Den Bosch JM. 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.

Reck M, von Pawel J, Macha HN. Randomized phase III trial of Paclitaxel, etoposide and Carboplatin versus carboplatine, etoposide and vincristine in patients with small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1118-1127.

Reske S N, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1707-1723.

Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC. American College of Chest Physicians: Diagnosis of lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003; 123 (1 Suppl): 129-136.

Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, Smith AP, Saigi E, Aasebo U, Parisi A, Pham Tran N, Olivares R, Berille J. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2000; 27: 145-157.

Satoh H, Ishikawa H, Kurishima K, Yamashita YT, Ohtsuka M, Sekizawa K. Cut-off levels of NSE to differentiate SCLC from NSCLC. *Oncol Rep* 2002; 9: 581-583.

Schalhorn A. Modern chemotherapy in bronchial carcinoma. *Internist* 2002; 43: 416-430.

Schalhorn A, Huber RM, Schlemmer M, Schneller F. Chemotherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms. *Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums*. 2006 Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München.

Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH., Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-98.

Schneider J, Velcovsky HG, Morr H, Katz N, Neu K, Eigenbrodt E. Comparison of the tumor markers tumor M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NSE and SCC in the diagnosis of lung cancer. *Anticancer Res* 2000; 20: 5053-5058.

Schneider J, Bitterlich N, Velcovsky HG, Morr H, Katz N, Eigenbrodt E. Fuzzy logic-based tumor-marker profiles improved sensitivity in the diagnosis of lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2002; 7: 145-151.

Schneider J, Peltri G, Bitterlich N, Philipp M, Velcovsky HG, Morr H, Katz N, Eigenbrodt E. Fuzzy logic-based tumor marker profiles improved sensitivity of the detection of progression in small-cell lung cancer patients. *Clin Exp Med* 2003 a; 2: 185-191.

Schneider J, Philipp M, Velcovsky HG, Morr H, Katz N. Pro-Gastrin-Releasing Peptide (ProGRP), neuron specific enolase (NSE), carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19-fragments (CYFRA 21-1) in patients with lung cancer in comparison to other lung diseases. *Anticancer Res* 2003 b; 23: 885-893.

Schubert-Fritschle G, Hölscher G, Schmidt M, Eckel R, Engel J, Tretter W, Hölzel D. Tumorregister München, Jahresbericht 2001/2002 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München, Schwerpunkt: Larynx, Lunge, Niere. Zuckschwerdt Verlag 2004.

Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-2103.

Shibayama T, Ueoka H, Nishii K, Kiura K, Tabata M, Miyatake K, Kitajima T, Harada M. Complementary roles of Pro-Gastrin-Releasing Peptide (ProGRP) and neuron specific enolase (NSE) in diagnosis and prognosis of small-cell lung cancer (SCLC). *Lung Cancer* 2001; 32: 61-69.

Smythe WR, American College of Chest Physicians. Treatment of stage I non-small cell lung carcinoma. *Chest* 2003; 123 (1 Suppl): 181-187.

Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 1997; 80: 1803-1804.

Spinazzi A, Soresi E, Boffi R, Nonis A, Noseda A, Cobelli S, Scanni A. Evaluation of neuron-specific enolase, tissue polypeptide antigen, and carcinoembryonic antigen as markers for staging and monitoring response to therapy of lung cancer. *Cancer Detect Prev* 1994; 18: 209-220.

Stahel RA. Diagnosis, staging, and prognostic factors of small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 1991; 3: 306-311.

Stieber P, Bodenmüller H, Banauch D, Hasholzner U, Dessauer A, Ofenloch-Hähnle B, Jaworek D, Fateh-Moghadam A. Cytokeratin 19 fragments: a new marker for non-small-cell lung cancer. *Clin Biochem* 1993 a; 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 b; 72: 707-713.

Stieber P, Dienemann H, Hasholzner U, Müller C, Poley S, Hofmann K, Fateh-Moghadam A. Comparison of cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1), tissue polypeptide antigen (TPA) and tissue polypeptide specific antigen (TPS) as tumour markers in lung cancer. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993 c; 31: 689-694.

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 a; 19: 2673-2678.

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

Stieber P, Heinemann V, Schalhorn A. Tumor markers-how they should be applied. *MMW Fortschr Med* 2005; 147: 35, 37-35, 39.

Stokkel MP, Van Eck-Smit BL, Zwinderman AH, Willems LN, Pauwels EK. The diagnostic value of pretreatment serum LDH in patients with limited disease small-cell lung carcinoma. *Int J Biol Markers* 1997; 12: 162-167.

Stokkel MP, van Eck-Smit BL, Zwinderman AH, Willems LN, Pauwels EK. Pretreatment serum lactate dehydrogenase as additional staging parameter in patients with small-cell lung carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998 a; 124: 215-219.

Stokkel MP, van Eck-Smit BL, Zwinderman AH, Willems LN, Pauwels EK. Pretreatment serum LDH as additional staging parameter in small-cell lung carcinoma. *Neth J Med* 1998 b; 52: 65-70.

Takada M, Kusunoki Y, Masuda N, Matui K, Yana T, Ushijima S, Iida K, Tamura K, Komiya T, Kawase I, Kikui N, Morino H, Fukuoka M. Pro-Gastrin-Releasing Peptide (31-98) as a tumour marker of small-cell lung cancer: comparative evaluation with neuron-specific enolase. *Br J Cancer* 1996; 73: 1227-1232.

Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R, Matthiessen W, Morr H, Schönfeld N, Ukena D, Stamatis G. Recommendations on the diagnosis of bronchial carcinoma. German Pneumology Society. *Pneumologie* 2000; 54: 361-371.

Thompson BH, Stanford W. MR imaging of pulmonary and mediastinal malignancies. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2000; 8: 729-739.

Travis WD, Brambilla E, Müller-Ermelink HK, Harris CC, World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press(2004), Lyon.

Tumour markers in lung cancer: **EGTM** recommendations. European Group on Tumour Markers. *Anticancer Res* 1999; 19: 2817-2819.

Uehlinger E. Lung neoplasms: problems of histologic classification and metastasing. *Thoraxchir Vask Chir* 1971; 19: 237-244.

Vermuyten K, Lowenthal A, Karcher D. Detection of neuron specific enolase concentrations in cerebrospinal fluid from patients with neurological disorders by means of a sensitive enzyme immunoassay. *Clin Chim Acta* 1990; 187: 69-78.

Wagener C. Diagnostic sensitivity, diagnostic specificity and predictive value of the determination of tumour markers. *J Clin Chem Clin Biochem* 1984; 22: 969-979.

Warnecke R, Wetzler K, Preisler B. Biochemical and immunological examinations in patients with lung diseases under particular consideration of bronchial carcinoma (author's transl). *Z Erkr Atmungsorgane* 1980; 154: 345-349.

Watine J: Laboratory variables as additional staging parameters in patients with small-cell lung carcinoma. A systematic review. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 931-938.

Watine J: Are laboratory investigations recommended in current medical practice guidelines supported by available evidence? *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 252-255.

Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Francis IR, McNeil BJ. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991; 178: 705-713.

Wei T, Luo R, Zuo Q, Zhang J, Miao J, Lu H. Role of the Cut-off value of serum neuron-specific enolase in differentiating small cell lung cancer from non-small cell lung cancer. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2006; 26: 858-859.

Weiss HL, Niwas S, Grizzle WE, Piyathilake C. Receiver operating characteristic (ROC) to determine Cut-off points of biomarkers in lung cancer patients. *Dis Markers* 2003; 19: 273-278.

Wichmann MW, Müller C, Lau-Werner U, Strauss T, Lang RA, Hornung HM, Stieber P, Schildberg FW. The role of carcinoembryonic antigen for the detection of recurrent disease following curative resection of large-bowel cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385: 271-275.

Wieskopf B, Demangeat C, Purohit A, Stenger R, Gries P, Kreisman H, Quoix E. Cyfra 21-1 as a biologic marker of non-small cell lung cancer. Evaluation of sensitivity, specificity, and prognostic role. *Chest* 1995; 108: 163-169.

Wormanns D, Diederich S, Lentschig MG, Winter F, Heindel W. Spiral CT of pulmonary nodules: interobserver variation in assessment of lesion size. *Eur Radiol* 2000; 10: 710-713.

Wormanns D, Fiebich M, Saidi M, Diederich S, Heindel W. Automatic detection of pulmonary nodules at spiral CT: clinical application of a computer-aided diagnosis system. *Eur Radiol* 2002; 12: 1052-1057.

Wormanns D, Beyer F, Diederich S, Ludwig K, Heindel W. Diagnostic performance of a commercially available computer-aided diagnosis system for automatic detection of pulmonary nodules: comparison with single and double reading. *Rofo* 2004; 176: 953-958.

Wunderbaldinger P, Bankier AA, Strasser G, Hoffmann U, Schäfer-Prokop C, Herold CJ. Staging of bronchial carcinoma. *Radiologe* 1999; 39: 525-537.

Yamaguchi K, Aoyagi K, Urakami K, Fukutani T, Maki N, Yamamoto S, Otsubo K, Miyake Y, Kodama T. Enzyme-linked immunosorbent assay of Pro-Gastrin-Releasing Peptide for small cell lung cancer patients in comparison with neuron-specific enolase measurement. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86: 698-705.

Yamaguchi K, Stieber P. Diagnosis of small cell lung cancer by Pro-Gastrin-Releasing Peptide (ProGRP). *J Lab Med* 2003; 27: 26-30.

Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 39: 561-577.

11 Lebenslauf

Christine Sigrid Gruber, geb. 12.03.1979 in München

1985-1989	Grundschule, Karlsfeld
1989-1998	Josef-Effner-Gymnasium, Dachau Abschluss: Abitur
1998-2005	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
18.10.2005	Erteilung der Approbation als Ärztin
Seit 01.12.2005	Assistenzärztin der Gastroenterologischen Abteilung, Klinikum Dachau (Chefarzt Dr. med. G. Kachel)

12 Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde am Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München und an der Asklepioslungenfachklinik in Gauting durchgeführt.

Für die Entstehung der Arbeit möchte ich ganz herzlich danken:

- Herrn Professor Dr. Dr. h.c. D. Seidel für die Überlassung des Themas und die Gewährung der Arbeitsmöglichkeiten am Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern
- Herrn Professor Dr. Dr. K. Feldmann und Frau Dr. H. Raith für die Arbeitsmöglichkeiten am Institut für Klinische Chemie an der Asklepioslungenfachklinik Gauting und für die Überlassung der klinischen Unterlagen
- Frau Dr. P. Stieber für die kompetente, hervorragende Betreuung, das unermüdliche Engagement, den Ansporn sowie die weiterführenden Ideen und Diskussionen während der gesamten Zeit der Arbeit
- Frau Dr. D. Nagel für die umfassende und kompetente Betreuung während der statistischen Bearbeitung der Daten sowie für wichtige, neue Impulse während der Auswertung
- Herrn PD Dr. S. Holdenrieder für die Hilfe und Unterstützung bei der Erstellung der Daten und ihrer Auswertung
- Meinen Freunden und allen Mitarbeitern des Institutes für Klinische Chemie für ihre Hilfsbereitschaft und das nette Arbeitsklima
- Meinen Eltern und meiner Schwester für die liebevolle seelische Unterstützung und das Verständnis während der gesamten Zeit der Entstehung dieser Arbeit.

Eidesstattliche Erklärung

Diese Arbeit wurde von mir selbst und ohne jede unerlaubte Hilfe angefertigt. Diejenigen Stellen der Arbeit – einschließlich Tabellen und Abbildungen - , die anderen Werken dem Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen wurden, sind als Entnahmen kenntlich gemacht. Diese Arbeit hat noch keiner anderen Stelle zur Prüfung vorgelegen.

Ich bezeuge mit meiner Unterschrift, dass meine Angabe über die bei der Abfassung meiner Dissertation benutzten Hilfsmittel, über mir zuteil gewordene Hilfe sowie über frühere Begutachtungen meiner Dissertation in jeder Hinsicht der Wahrheit entsprechen.

Christine Gruber