

**Aus der Klinik für Strahlentherapie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. J. Dunst**

**Prognosefaktoren bei der Strahlentherapie des
nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms unter besonderer
Berücksichtigung der Tumoroxygenierung**

**Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck**

- Aus der Medizinischen Fakultät -

**vorgelegt von
Cornelia Setter
aus Lübeck**

Lübeck 2010

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dirk Rades
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Dalhoff

Tag der mündlichen Prüfung 31.03.2011

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 31.03.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Das Bronchialkarzinom	5
1.2. Tumoroxygenierung	10
1.3. Anämie bei Tumorpatienten	13
1.4. Erythropoetin	14
1.5. Vascular Endothelial Growth Factor	15
1.6. Zielsetzung	16
2. Material und Methoden	17
2.1. Therapie	21
2.2. Prognosefaktoren	22
2.2.1. Gesamtkollektiv	22
2.2.2. Subgruppen	24
2.3. Immunhistochemie	24
2.3.1. Herstellung der Tissue Microarrays	25
2.3.2. Immunhistochemische Färbung	25
2.3.3. Auswertung der immunhistochemischen Färbungen	26
2.4. Analyse und Statistik	28
3. Ergebnisse	29
3.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	29
3.2. Univariate Analysen des Gesamtkollektivs	30
3.2.1. Alter und Geschlecht	31
3.2.2. Karnofsky-Index und AJCC-Stadium	34
3.2.3. T- und N-Kategorie	37
3.2.4. Histologie und histologisches Grading	40
3.2.5. Operation und Chemotherapie	43
3.2.6. Rauchverhalten während der Strahlentherapie und Pack Years	46
3.2.7. Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie und respiratorische Insuffizienz vor der Strahlentherapie	49
3.3. Multivarianzanalysen des Gesamtkollektivs	52
3.4. Subgruppenanalysen	54

3.4.1. Subgruppenanalyse 1	54
3.4.1.1. Erythropoetin- und Erythropoetin-Rezeptor-Expression der Tumorzellen	54
3.4.1.2. Weitere Ergebnisse der ersten Subgruppenanalyse	59
3.4.2. Subgruppenanalyse 2	60
3.4.2.1. VEGF- und FLT1-Expression der Tumorzellen	60
3.4.2.2. Weitere Ergebnisse der zweiten Subgruppenanalyse	65
 4. Diskussion	 66
4.1. Anämie und die Prognose von Tumorpatienten	66
4.2. Therapie der Anämie bei Tumorpatienten	69
4.3. Erythropoetin- und Erythropoetin-Rezeptor-Expression der Tumorzellen	71
4.4. VEGF- und FLT1-Expression der Tumorzellen	73
4.5. Rauchen als Prognosefaktor	76
4.6. Weitere relevante Prognosefaktoren	79
 5. Zusammenfassung	 81
 6. Literaturverzeichnis	 83
 7. Anhang	 96
 8. Danksagung	 97
 9. Lebenslauf	 98

1. Einleitung

1.1. Das Bronchialkarzinom

Bronchialkarzinome betreffen in Deutschland bei Männern 14,2% und bei Frauen 7,4% aller malignen Neuerkrankungen. Damit stehen die Bronchialkarzinome hinsichtlich der Neuerkrankungsrate bei beiden Geschlechtern an dritter Stelle [55]. Aufgrund der schlechten Prognose ist das Bronchialkarzinom bei Männern allerdings die mit Abstand häufigste Krebstodesursache (25,7%). Insgesamt ist die Erkrankungs- und Sterberate bei Männern um etwa ein Viertel zurückgegangen, während der Trend bei Frauen gegenläufig ist [55]. Die Sterberaten nahmen hier um mehr als 100% und die Erkrankungsraten um nahezu 200% in allen Altersbereichen zu. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 69 Jahren. Die unterschiedliche Entwicklung wird auf die veränderten Rauchgewohnheiten zurückgeführt.

Der Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms ist nach wie vor das Rauchen [55]. Weitere Kanzerogene, die ätiologisch relevant sein können, sind Asbest, Arsen, Nickel, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Chromate und ionisierende Strahlung wie z.B. Radon als umweltbedingte Strahlenbelastung [54]. Auf das Rauchen sind bei Männern ca. 90% und bei Frauen mindestens 60% der Bronchialkarzinome zurückzuführen [55]. Insgesamt haben Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern ein 13-fach höheres Risiko an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, wobei das Risiko dosisabhängig ansteigt und nach Beendigung des Nikotinkonsums langsam wieder abfällt [79]. Durch das Passivrauchen ist eine Risikoerhöhung um das 1,5-fache zu verzeichnen. Alle histologischen Typen beim Bronchialkarzinom sind mit dem Rauchen assoziiert, wobei die häufigste Form bei Nichtrauchern das Adenokarzinom ist [79].

Die durch den Primärtumor hervorgerufene Symptomatik umfasst bei Bronchialkarzinomen häufig unspezifische Symptome wie Dyspnoe und Husten, später auch Thoraxschmerzen und Hämoptysen. Hinzu kommen durch Metastasen verursachte Symptome und paraneoplastische Syndrome [15]. Aufgrund fehlender Frühsymptome wird die Diagnose oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt. So sind bereits 80% der Patienten bei Diagnosestellung nicht mehr operabel. Bei einem Drittel der Patienten sind bei Diagnosestellung symptomatische Fernmetastasen vorhanden [15]. Als häufige Metastasenlokalisationen sind die Knochen, das ZNS, die Leber und die Nebennieren zu nennen. Nur 5-15% der Bronchialkarzinome werden bei asymptomatischen Patienten durch Röntgen-Thorax- oder CT-Untersuchungen diagnostiziert [79].

Um bei mehr Patienten die Diagnose bereits in früheren asymptomatischen Stadien stellen zu können, sind Versuche eines Screenings mittels Sputumzytologie, Röntgen-Thoraxaufnahmen und low-dose CTs unternommen worden. Bisher konnte hierdurch jedoch keine Verbesserung der Überlebensraten erzielt werden [79].

An bildgebenden Verfahren kommen bei Bronchialkarzinomen neben Röntgen- und CT-Untersuchungen auch Positronen-Emissionstomogramme (PET) zum Einsatz. Vor allem für das mediastinale Staging liefert das PET und zunehmend auch das kombinierte PET-CT wichtige Informationen [15, 38, 149].

Die histologische Klassifikation der malignen Lungentumore erfolgt nach Kriterien der World Health Organisation (WHO) [127]. Die vier häufigsten Gruppen umfassen Plattenepithelkarzinome (35-45%), Adenokarzinome (25-35%), großzellige Karzinome (<10%) und kleinzellige Karzinome (15-20%) [54, 127]. Diese Hauptgruppen können noch weiter in spezifische Subtypen unterteilt werden [127].

Aus klinischen Gesichtspunkten ist bei der Einteilung der Bronchialkarzinome vor allem die Unterscheidung zwischen den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC= Non-Small-Cell Lung Cancer) und den kleinzelligen Bronchialkarzinomen (SCLC= Small-Cell Lung Cancer) wichtig. In der großen Gruppe der NSCLC (85%) werden Tumore verschiedener Histologien wie die Plattenepithelkarzinome, die Adenokarzinome und die großzelligen Karzinome subsumiert. NSCLC und SCLC weisen große Unterschiede im biologischen Verhalten, im Therapieansprechen und hinsichtlich der Prognose auf. Daher sind auch verschiedene Therapiestrategien erforderlich.

Die Stadieneinteilung beim NSCLC basiert auf dem TNM-System. Anhand der TNM-Klassifikation erfolgt dann die Zuordnung zu den AJCC (American Joint Committee on Cancer)-Stadiengruppierungen. Im Folgenden wird die TNM-Klassifikation für maligne Lungentumore in ihrer 5. - 6. Auflage (gültig von 1998 bis 2002 bzw. von 2003 bis 2009) dargestellt, da diese bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten angewandt wurden [39]. In der 6. Auflage wurden die TNM-Definitionen und die AJCC-Stadiengruppierungen für Bronchialkarzinome im Vergleich zur 5. Auflage nicht verändert [4]. Seit 2010 ist die 7. Auflage der TNM-Klassifikation gültig. Diese beinhaltet auch hinsichtlich der Einteilung bei Bronchialkarzinomen wesentliche Veränderungen [146].

T – Kategorie : Primärtumor

- Tx: Primärtumor kann nicht beurteilt werden; oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchiallavage, aber der Tumor ist weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
- Tis: Carcinoma in situ
- T1: Tumor weniger als 3 cm Durchmesser, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, bronchoskopisch keine Tumorerinvasion proximal des Lappenbronchus nachweisbar
- T2: Tumor mit mehr als 3 cm Durchmesser oder Infiltration des Hauptbronchus mit mindestens 2 cm Abstand zur Karina oder Infiltration der viszeralen Pleura oder Atelektase oder Obstruktionspneumonie, die den Hilus, aber nicht die ganze Lunge mit einbezieht
- T3: Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen (unabhängig von der Tumorgöße): Thoraxwand, Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard; oder Atelektase oder Obstruktionspneumonie, die die ganze Lunge mit einbezieht; oder Infiltration des Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Karina, aber ohne Einbeziehung der Karina selbst
- T4: Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen (unabhängig von der Tumorgöße): Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina; oder separater Tumorherd im selben Lappen; oder maligner Pleuraerguss

N – Kategorie : regionale Lymphknoten

- Nx: regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
- N0: keine regionalen Lymphknotenmetastasen
- N1: Metastasen in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen hiliären Lymphknoten und intrapulmonale Lymphknoten
- N2: Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
- N3: Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hiliären, ipsi- oder kontralateralen skalenealen oder supraklavikulären Lymphknoten

M – Kategorie : Fernmetastasen

- Mx: Fernmetastasen nicht beurteilbar
- M0: keine Fernmetastasen
- M1: Fernmetastasen vorhanden, beinhaltet auch separate Tumorknoten in der Lunge, die sich nicht im gleichen Lappen befinden wie der Primärtumor

AJCC - Stadiengruppierungen

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

Das kleinzellige Bronchialkarzinom wird vereinfacht in die Kategorien limited disease (LD) und extensive disease (ED) eingeteilt. Beim Stadium LD ist die Erkrankung auf einen Hemithorax beschränkt, während im Stadium ED alle Ausdehnungen über einen Hemithorax hinaus subsumiert sind. Die TNM-Klassifikation gewinnt jedoch auch beim SCLC zunehmend an Bedeutung. Therapeutisch steht beim SCLC die Chemo- und Strahlentherapie an erster Stelle [79].

Orientierend an der AJCC-Stadieneinteilung kommen beim NSCLC verschiedene therapeutische Strategien zum Einsatz, wobei die Therapie der Wahl beim NSCLC in den Stadien I-IIIa primär die Operation ist [99, 115].

Die Operation beinhaltet sowohl die Resektion des Primärtumors, z.B. durch Lobektomie, als auch eine mediastinale Lymphknotendissektion, sobald bei resektablen Tumoren Lymphknotenmetastasen vorliegen [115].

Im Stadium IA ist bei komplett resezierten Tumoren keine adjuvante Therapie erforderlich [99]. Für das Stadium IB konnte ebenfalls in großen Metaanalysen (LACE) und randomisierten kontrollierten Studien (NCIC-CTB JBR.10 trial, ANITA, IALT und ALPI) kein Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie nachgewiesen werden [99]. Lediglich für ausgewählte Patienten, z.B. bei Tumoren ≥ 4 cm, zeigte sich ein leichter Benefit. Ab dem Stadium II ist eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch eine postoperative cisplatinhaltige Chemotherapie belegt (LACE: HR=0,83; 95%-KI:0,73-0,95; ANITA: HR=0,71; 95%-KI:0,49-1,03; NCIC-CTG JBR.10 trial: HR=0,59; 95%-KI:0,42-0,85) [99].

Eine postoperative Strahlentherapie wird für vollständig resezierte Tumore in den Stadien I und II nicht empfohlen [99]. In der PORT Metaanalyse mit 2128 Patienten zeigten sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens schlechtere Ergebnisse in der Gruppe der Patienten, die eine postoperative Strahlentherapie erhalten haben. Für Patienten im Stadium IIIA ist der Nutzen einer adjuvanten Strahlentherapie umstritten [99].

Die Strahlentherapie spielt bei Patienten in den potenziell resektablen Stadien I-IIIa vor allem dann eine wichtige Rolle, wenn eine Operation aufgrund von Komorbiditäten wie z.B. kardiorespiratorischen Vorerkrankungen nicht durchgeführt werden kann oder die Operation von den Patienten abgelehnt wird. Bei nicht resektablen Tumoren wird eine Strahlendosis von annähernd 60 Gy aufgeteilt in insgesamt 30 Fraktionen mit jeweils 5 Fraktionen pro Woche appliziert. Außerdem kommt die Strahlentherapie bei Patienten mit mikroskopisch (R1) oder makroskopisch (R2) nicht vollständig resezierten Tumoren zum Einsatz. Hierbei ist die Strahlendosis abhängig vom Resektionsausmaß [115]. Zur Verbesserung des Therapieansprechens der Tumore und Reduzierung der Toxizität auf das umliegende Gewebe werden moderne Strahlentherapietechniken und Fraktionierungsregime entwickelt. Diese sind Bestandteil vieler klinischer Studien bei Bronchialkarzinompatienten und fließen in die therapeutischen Strategien mit ein [59, 87, 116, 118, 139].

Bei lokal fortgeschrittenen inoperablen Tumoren wird primär eine simultane Radiochemotherapie durchgeführt. Mit dieser konnten in klinischen Studien gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie und auch im Vergleich zu einer sequenziellen Radiochemotherapie bessere Ergebnisse hinsichtlich des Outcomes der Patienten erzielt werden [98, 108]. Liegen bereits Fernmetastasen vor, entsprechend einem Stadium IV, kommt vor allem für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand eine palliative Chemotherapie möglichst in Form einer platinhaltigen Zweifachkombination in Betracht [98, 9]. Zur Therapie von symptomatischen Metastasen kann zudem eine Strahlentherapie durchgeführt werden. Das Gesamtüberleben kann durch eine konventionelle Chemotherapie im Vergleich zu einer bestmöglichen supportiven Therapie jedoch nur geringfügig verbessert werden.

Neue Therapien, die an den molekularen Mechanismen des Tumorwachstums angreifen, gewinnen zunehmend an Bedeutung. Wichtige Angriffspunkte sind hierbei der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und der Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) [104]. Der VEGF ist in die Prozesse der Tumorangiogenese involviert. Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper gegen VEGF und ist bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen einsetzbar [104].

In Kombination mit einer konventionellen Chemotherapie konnte so eine Verbesserung des Therapieansprechens und des Gesamtüberlebens erreicht werden. Die Indikation für den Einsatz von Bevacizumab ist jedoch eingeschränkt, da unter bestimmten Voraussetzungen, wie z.B. bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom oder bei Vorliegen von ZNS-Metastasen, mit einem erhöhten Blutungsrisiko zu rechnen ist [104]. Viele solide Tumore weisen eine Überexpression oder Dysregulation des EGFR auf. Der EGFR spielt eine Rolle bei der Tumorzellproliferation, Adhäsion und Migration. Medikamente, die in diese Prozesse eingreifen, sind z.B. der monoklonale Antikörper Cetuximab oder die auch oral verfügbaren Tyrosinkinaseinhibitoren Erlotinib und Gefitinib.

Trotz der Entwicklung neuer Therapiestrategien ist die Mortalität des Bronchialkarzinoms mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 15% in Europa und in den USA nach wie vor sehr hoch [43]. Liegt die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium IA noch bei 61% und im Stadium IIA bei 34%, so beträgt sie im Stadium IIIA und IV nur noch 9-13% bzw. 1% [79]. Weltweit stehen die Bronchialkarzinome somit als Todesursache unter den malignen Tumoren bei Männern an erster und bei Frauen nach dem Mammakarzinom an zweiter Stelle [43].

1.2 Tumoroxygenierung

In vielen soliden Tumoren der verschiedensten Tumorentitäten sind charakteristischerweise hypoxische Gewebeareale vorhanden [134]. Diese finden sich verstärkt in lokal fortgeschrittenen Tumoren, können jedoch auch in kleineren Tumoren, chirurgischen Resektionsrändern oder Mikrometastasen auftreten. In einer Studie an Karzinomen der Zervix uteri konnten bei annähernd 60% der lokal fortgeschrittenen Tumore hypoxische oder anoxische Areale nachgewiesen werden [133, 134].

Eine gute Tumoroxygenierung ist von entscheidender Bedeutung sowohl für die Effektivität einiger zytostatischer Medikamente wie z.B. Carboplatin und Cyclophosphamid als auch für eine maximale Wirksamkeit der Strahlentherapie [133].

So ist die Strahlenempfindlichkeit von malignen Tumoren bei einer guten Sauerstoffversorgung weitaus höher als unter hypoxischen Bedingungen [48]. Eine Erklärung für die relative Resistenz gegen strahleninduzierten Tumorzellzerfall unter hypoxischen Bedingungen findet sich in der geringeren Produktion und Stabilisierung zytotoxischer freier Radikale, für welche die Anwesenheit von Sauerstoff wichtig ist. Daraus resultierend entstehen unter hypoxischen Bedingungen geringere DNA-Schäden [48]. Wird nur

einmalig ionisierende Strahlung appliziert, ist bei hypoxischen Zellen eine 2-3-fach höhere Strahlendosis notwendig als bei gut oxygenierten Zellen, um den gleichen strahlenbiologischen Effekt zu erzielen [48]. Bei einer fraktionierten Bestrahlung ist zusätzlich die Möglichkeit der Reoxygenierung der Tumorzellen zwischen den Fraktionen zu berücksichtigen, wodurch wieder eine bessere Strahlensensibilität entstehen kann [48]. Die prognostisch signifikanten Auswirkungen eines niedrigen Sauerstoffpartialdruckes im Tumorgewebe vor der Therapie auf das Ansprechen eines Tumors auf die Strahlentherapie wurden in mehreren Studien für verschiedene solide Tumore gezeigt [48].

Zusätzlich zum Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie bewirkt die Hypoxie auch Veränderungen auf zellulärer Ebene [133]. Unter hypoxischen Verhältnissen entstehen vermehrt DNA-Instabilitäten. Damit kommt es zu einer Steigerung der Mutationsraten verbunden mit einem erhöhten Selektionsdruck. Hypoxischer Stress hat außerdem Auswirkungen auf die Genexpression in den Tumorzellen. Zum einen kann dies zum Zellzyklusarrest, zur Apoptose, zur Nekrose oder auch zur Differenzierung der Zellen führen, zum anderen könnten die Tumorzellen aber auch zu Proliferation und invasivem Wachstum angeregt werden [133]. Ein biophysikalisches Modell deutet darauf hin, dass eine Hypoxie bei malignen Zellen zu einer schnelleren und häufigeren Metastasierung führen könnte [109]. Eine wichtige Rolle bei der Reaktion der Tumorzellen unter hypoxischen Bedingungen spielt der Transkriptionsfaktor HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor 1), der bei niedrigem Sauerstoffpartialdruck im Gewebe aktiviert wird [133]. HIF-1 ist bei der Expression einer Vielzahl von Genen involviert. Auswirkungen zeigen sich u.a. auf die Sauerstoffversorgung oder die Angiogenese durch Einflüsse auf die Produktion von Erythropoetin und VEGF [133].

Ursächlich für die Entstehung einer Tumorphypoxie ist ein Ungleichgewicht von Sauerstoffverbrauch und Sauerstoffversorgung. Eine inadäquate Oxygenierung kann begründet sein durch einen reduzierten Blutfluss, durch eine Zunahme der Diffusionsstrecken oder durch eine im Rahmen einer Anämie reduzierte Sauerstofftransportkapazität des Blutes [133, 134].

Vor allem schnell wachsende Tumore weisen häufig eine in Relation zum Tumorwachstum inadäquate Angiogenese mit einer Vergrößerung der Diffusionsstrecken auf. Durch Diffusion können Zellen, die mehr als 70 µm von dem versorgenden Blutgefäß entfernt sind, nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden. Die Durchblutung des Tumorgewebes wird zudem erschwert durch strukturelle und funktionelle Abnormitäten der Mikrogefäße innerhalb des Tumors und durch den Verlust der Blutflussregulation in diesen Gefäßen [133].

Die Sauerstofftransportkapazität des Blutes wird zum großen Teil durch den Hämoglobingehalt bestimmt. Während normales Gewebe auch bei stark erniedrigten Hämoglobinwerten bis zu 8 g/dl und niedriger in der Lage ist, eine adäquate Gewebeer-oxygenierung durch eine Steigerung des Blutflusses aufrecht zu erhalten, gelingt dies im Tumorgewebe durch das Wegfallen der Kompensationsmechanismen nicht [133]. Becker et al. untersuchten die Oxygenierung in normalem Muskelgewebe und in Tumorgewebe in Abhängigkeit von unterschiedlichen Hämoglobinlevels bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren [14]. Es zeigten sich signifikante Unterschiede ($p < 0,0001$) in der Oxygenierung zwischen Primärtumor (medianer pO_2 12 mmHg) und dem Musculus sternokleido-mastoideus (medianer pO_2 38 mmHg). Die Tumoroxygenierung war bei anämischen Patienten mit Hämoglobinwerten < 11 g/dl signifikant schlechter als bei Patienten mit Hämoglobinwerten ≥ 11 g/dl ($p = 0,0001$). In dem Muskelgewebe war hingegen auch bei niedrigen Hämoglobinwerten keine signifikante Veränderung der Oxygenierung zu verzeichnen [14]. Die Tumoroxygenierung ist jedoch nicht nur bei niedrigen Hämoglobinwerten, sondern auch bei Werten > 14 g/dl beeinträchtigt, was durch eine Zunahme der Blutviskosität und einer daraus resultierenden verschlechterten Perfusion erklärbar ist. Nach den Daten von Vaupel et al. wird eine optimale Tumoroxygenierung bei Hämoglobinwerten von 12-14 g/dl erreicht [135].

Ähnliche Verhältnisse wie bei einer Anämie könnten auch bei starken Rauchern durch eine prozentuale Erhöhung des Met- und Carboxyhämoglobinanteils vorliegen [133]. Hierbei wird der Anteil des Hämoglobins, der effektiv am Sauerstofftransport teilnimmt, bei gleich bleibendem Gesamtgehalt reduziert. Methämoglobin ist nicht in der Lage Sauerstoff zu transportieren. Ob bei Rauchern mit höheren Werten zu rechnen ist als bei Nichtrauchern, ist umstritten, wobei die in Studien gemessenen Werte auch bei Rauchern 1-2% nicht übersteigen und somit von fraglicher klinischer Relevanz sind [21, 56]. Kohlenmonoxid bindet reversibel, aber mit einer 200-300-fach höheren Affinität als Sauerstoff an das Hämoglobin und blockiert den Sauerstofftransport. Außerdem führt das Kohlenmonoxid zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve [65], wodurch die Sauerstofffreisetzung im Gewebe erschwert wird. Daher ist der hypoxische Effekt durch das Kohlenmonoxid weitaus höher, als der prozentuale Anteil des Carboxyhämoglobins vermuten lässt. Studien zeigten, dass die Carboxyhämoglobinwerte bei Rauchern mit bis zu $> 10\%$ des Gesamthämoglobins weitaus höher waren als bei Nichtrauchern [21, 56, 142]. Der Einfluss von Rauchen während der Strahlentherapie auf das klinische Outcome wurde unter anderem bei Kopf- und Halstumoren und Bronchialkarzinomen untersucht mit teils kontroversen Ergebnissen hinsichtlich der prognostischen Bedeutung beim NSCLC [24, 42, 120, 128, 136].

1.3 Anämie bei Tumorpatienten

Mehr als 50% der Patienten mit malignen Tumoren weisen bereits zum Zeitpunkt der Diagnose eine Anämie auf oder entwickeln eine Anämie im weiteren Verlauf der Therapie. Es handelt sich typischerweise um eine normochrome, normozytäre Anämie mit niedrigen Retikulozytenzahlen. In der Regel liegt kein Eisenmangel vor, sondern vielmehr eine Störung der Eisenverwertung. Es finden sich normale bis erhöhte Serum-Ferritinspiegel [23]. Häufig ist die Erythropoetin-Produktion in Relation zu dem Ausmaß der Anämie inadäquat niedrig, während das Ansprechen der erythropoetischen Zellen auf Erythropoetin normal sein kann [23].

Die Anämie bei Tumorpatienten kann verschiedenste Ursachen haben. Der Tumor selbst kann z.B. über einen Blutverlust oder eine Knochenmarksinfiltration zu einer Anämie führen. Durch toxische Effekte der Tumorthherapie und eine Myelosuppression kann die Anämie zusätzlich verstärkt werden. Ein weiterer Faktor ist die im Rahmen einer malignen Erkrankung erhöhte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen. Diese bewirken ihrerseits, ähnlich wie bei einer chronischen entzündlichen Erkrankung, eine Hemmung von Erythropoese und Erythropoetin-Produktion, eine Störung der Eisenverwertung und eine Verkürzung der Überlebensdauer der Erythrozyten [23].

Von den Auswirkungen der Anämie betroffen sind diverse Organsysteme. Für den Patienten hängt das Ausmaß der Symptomatik von der Ausprägung der Anämie, der Geschwindigkeit des Auftretens der Anämie, den Kompensationsmechanismen und den bestehenden Komorbiditäten ab. Mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden sind vor allem Symptome wie Müdigkeit und Schwäche im Sinne einer Fatigue-Symptomatik, hinzu kommen Schwindel, Synkopen, Kopfschmerzen, Palpitationen und Einschränkungen kognitiver Funktionen [82].

Aus therapeutischer Sicht ist neben der Symptomatik des Patienten auch der mögliche Einfluss der Anämie auf das Therapieansprechen des Tumors und somit auf die Prognose des Patienten zu berücksichtigen. Für die Effektivität der Radiochemotherapie ist beispielsweise eine gute Oxygenierung des Tumorgewebes entscheidend.

In klinischen Studien wurde bereits für mehrere Tumorentitäten wie dem Endometriumkarzinom, dem Zervixkarzinom und dem Ösophaguskarzinom der Einfluss der Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie auf die Prognose der Patienten gezeigt [46, 89, 103]. Mit Hilfe von Bluttransfusionen oder rekombinantem humanen Erythropoetin kann die Anämie bei Tumorpatienten korrigiert werden. Diese Maßnahmen zeigen jedoch nicht nur positive Effekte, sondern haben ihrerseits auch potentiell negative Auswirkungen.

1.4 Erythropoetin

Erythropoetin (Epo) ist ein Glykoprotein, das in der Erythropoese eine wichtige Rolle spielt. Epo kontrolliert das Überleben, die Proliferation und die Differenzierung der erythropoetischen Vorläuferzellen [124]. Reguliert wird die Expression des Epo-Gens abhängig vom Sauerstoffgehalt hauptsächlich durch HIF-1 [124]. Die endogene Produktion von Epo erfolgt beim Fetus in der Leber und beim Erwachsenen primär in der Niere, wobei jedoch auch in vielen extrarenalen Geweben eine Epo-Expression nachgewiesen wurde [6].

Die Wirkung von Epo wird vermittelt durch den Erythropoetin-Rezeptor (Epo-R). Dieser wird außer in den Zellen der Erythropoese u.a. auch im ZNS, in der Retina und im Herzen sowie von glatten Muskelzellen und Gefäßendothelien exprimiert. So zeigt Epo beispielsweise neuro- und kardioprotektive Effekte nach ischämischen Ereignissen und ist in der Wundheilung involviert [6]. Epo und Epo-R sind zudem an Vorgängen wie der Mitose, der Apoptosehemmung und der Angiogenese beteiligt [47, 58, 105]. Darüber hinaus ist die Expression von Epo und Epo-R bereits für verschiedene solide Tumore beschrieben worden [2, 3, 7, 8, 13, 50, 84, 152].

Rekombinante Epo-Formen wie Epoetin-alfa, Epoetin-beta und das langwirksame Analogon Darbepoetin-alfa wurden anfänglich vorwiegend bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen eingesetzt [6]. Die Indikationsstellung für die Anwendung von rekombinantem humanen Erythropoetin (rh-Epo) wird zunehmend breiter, jedoch gleichzeitig auch diffiziler aufgrund der Identifikation diverser biologischer Funktionen von Epo außerhalb des hämatopoetischen Gewebes [16, 148, 150, 151].

Bei Tumorpatienten konnte durch den Einsatz von rh-Epo zwar eine Steigerung der Hämoglobinwerte und eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden, aber es zeigte sich neben diesen positiven Effekten auch ein potenziell negativer Einfluss auf die Prognose der Patienten. Bisher ist unklar, für welche Tumorentitäten diese negativen Auswirkungen einer rh-Epo-Therapie bestehen und durch welchen Mechanismus diese ausgelöst werden. Eine Möglichkeit wären über Epo-Rezeptoren der Tumorzellen vermittelte Effekte.

Fraglich ist zudem, ob bereits zwischen der Epo- und/oder Epo-R-Expression der Tumorzellen selbst und dem Therapieansprechen des Tumors sowie der Prognose der Patienten eine Assoziation besteht. Weitere Studien sind notwendig, um die Zusammenhänge einer Epo- und/oder Epo-R-Expression sowie einer Epo- und Epo-R-Koexpression der Tumorzellen mit dem klinischen Outcome der Patienten zu durchleuchten.

1.5 Vascular Endothelial Growth Factor

Die Angiogenese nimmt bei der Entstehung von malignen Tumoren einen großen Stellenwert ein. Solide Tumore könnten ohne die Entstehung einer Neovaskularisation aufgrund der mangelnden Sauerstoffversorgung der Zellen eine Größe von 2-3 mm³ nicht überschreiten. Die Neovaskularisation hat somit entscheidenden Einfluss auf das Tumorwachstum, aber auch auf die Invasivität und das Metastasierungsvermögen des Tumors. Die Prozesse der Angiogenese gewinnen auch als Angriffspunkte in der medikamentösen Tumorthherapie zunehmend an klinischer Bedeutung [22].

Von den Tumorzellen werden verschiedene angiogenetische Zytokine ausgeschüttet. Zu den wichtigsten angiogenetischen Faktoren gehören die Vascular Endothelial Growth Factors (VEGFs). Die VEGF-Familie umfasst mindestens fünf Faktoren, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D und VEGF-E, wobei der VEGF-A für die Angiogenese die größte Bedeutung hat und im Folgenden vereinfacht VEGF genannt wird [22].

Der VEGF bewirkt eine Aktivierung, Migration, Proliferation und Differenzierung von Endothelzellen. Somit nimmt er eine Schlüsselrolle sowohl in der physiologischen als auch in der pathologischen Angiogenese, wie z.B. in der Embryogenese, in der Wundheilung und beim Tumorwachstum, ein. Synthetisiert wird der VEGF außer von Endothelzellen auch von Stromazellen, Zellen der Retina und Tumorzellen [22]. In den Tumorzellen kann die VEGF-Produktion zum einen durch Hypoxie stimuliert werden sowie durch Genveränderungen direkt oder indirekt erhöht sein. Bei den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen zeigen 30-40% der Tumore eine hohe VEGF-Expression und /oder eine hohe angiogenetische Aktivität mit jedoch großer Variabilität zwischen den Tumoren gleicher Histologie und Differenzierung [22].

Die Wirkung des VEGFs auf die Endothelzellen wird im Wesentlichen über zwei Rezeptoren vermittelt, den VEGF-Rezeptor 1 (FLT1) und den VEGF-Rezeptor 2 (FLK1 oder KDR) [22]. FLT1 und FLK1 sind Transmembranrezeptoren, deren intrazelluläre Domäne eine Tyrosinkinaseaktivität aufweist. Die beiden Rezeptoren zeigen jedoch Unterschiede in den Bindungsaffinitäten und in den induzierten zellulären Reaktionen [22, 69]. Die prognostischen Auswirkungen einer Expression der Tumorzellen von VEGF und dessen Rezeptoren auf das Outcome der Patienten sind bisher nicht eindeutig geklärt. Die bisher vorliegenden Studien kommen diesbezüglich zu kontroversen Ergebnissen.

1.6 Zielsetzung

Das Bronchialkarzinom gehört zu den häufigsten Tumorerkrankungen und hat gleichzeitig trotz der Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten weiterhin eine sehr schlechte Prognose. Ziel ist es, für den einzelnen Patienten eine möglichst optimale Therapiestrategie zu wählen. Dies erfolgt in Kenntnis des maximal erreichbaren Therapieerfolges und unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils und der Lebensqualität des Patienten. Hierfür sind Prognosefaktoren von entscheidender Bedeutung. Viele Prognosefaktoren haben sich für das Bronchialkarzinom bereits über Jahre etabliert, so ist heute z.B. eine stadiengerechte Therapie selbstverständlich.

Für die weitere Entwicklung ist es wichtig, neue potentielle Prognosefaktoren zu identifizieren. In den Blickpunkt geraten zunehmend sowohl klinische als auch molekulare Faktoren, die das Therapieansprechen des Tumors auf eine Therapiemodalität beeinflussen können. Dies betrifft zum einen die konventionelle Radiochemotherapie, die zum Erreichen der maximalen Effektivität eine gute Tumoroxygenierung benötigt, und zum anderen auch neuere „Targeted“ Therapien, bei denen gerade die molekularen Besonderheiten der Tumorzellen zum Wirkprinzip gehören.

Aufbauend auf diesen Erkenntnissen können neue Strategien entwickelt werden, um durch Korrektur dieser ungünstigen Voraussetzungen, wie z.B. dem Entgegenwirken einer Anämieentwicklung, bessere Therapieergebnisse zu erzielen.

In dieser Studie wurden insgesamt 18 teils bereits etablierte, teils potentielle Prognosefaktoren bei Patienten mit einem NSCLC in Hinblick auf ihren Einfluss auf das Gesamtüberleben, die lokoregionale Tumorkontrolle und das metastasenfreie Überleben untersucht. Hierzu wurden eine Analyse des Gesamtkollektivs der Patienten sowie zusätzliche eigenständige Subgruppenanalysen durchgeführt.

Es wurden insbesondere auch Faktoren in die Analysen eingeschlossen, die einen negativen Einfluss auf die Tumoroxygenierung haben könnten wie das Rauchverhalten während der Strahlentherapie, die respiratorische Insuffizienz vor der Strahlentherapie und die Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie. Dies ist zudem die erste Studie, die die Epo- und Epo-R-Expression der Tumorzellen sowie deren Koexpression hinsichtlich der Auswirkungen auf das Outcome bei Patienten mit einem NSCLC im Stadium II/III untersucht. Außerdem wurde der prognostische Einfluss einer Expression von VEGF und dessen Rezeptor FLT1 geprüft.

2. Material und Methoden

Die Daten dieser Arbeit wurden an 181 Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) erhoben. Alle Patienten wurden im Zeitraum zwischen Januar 2000 und Dezember 2005 aufgrund eines NSCLC in der Klinik für Strahlentherapie der Universität zu Lübeck bestrahlt. Die Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Patienten, bei denen eines der folgenden Ausschlusskriterien vorlag, wurden nicht in die Analyse mit aufgenommen: hämatogene Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose oder noch vor Beginn der Strahlentherapie neu aufgetreten, Malignome in der Vorgeschichte weniger als 5 Jahre vor Diagnosestellung des Bronchialkarzinoms, applizierte Strahlendosis <50 Gy.

Die Datenerhebung erfolgte zunächst retrospektiv anhand von Patientenakten der Klinik für Strahlentherapie. Zur Komplettierung der Hämoglobinwerte und der respiratorischen Parameter wurde ergänzend auf die Datenbanken des Zentrallabors und der Lungenfunktionsabteilung des Klinikums zurückgegriffen. Das Follow-up der Patienten wurde durch direkten Kontakt mit den Patienten bzw. deren Hausärzten und onkologisch tätigen Ärzten vervollständigt.

Von 70 Patienten der insgesamt 181 Patienten des Gesamtkollektivs standen Gewebeproben der Tumore zur immunhistochemischen Aufarbeitung zur Verfügung.

Es wurden vier verschiedene immunhistochemische Färbungen zur Detektion der Expression von Erythropoetin (Epo) und dem Erythropoetin-Rezeptor (Epo-R) sowie von VEGF und dem VEGF-Rezeptor 1 (FLT1) der Tumorzellen durchgeführt. Von ausreichender Qualität für eine adäquate Beurteilung waren die Färbungen bei 62 Patienten hinsichtlich der Epo- und/oder Epo-R-Expression und bei 61 Patienten hinsichtlich der VEGF- und/oder FLT1-Expression. Die Patientencharakteristika der zwei Subgruppenanalysen sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengefasst.

Tab. 1: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs. (RT: Strahlentherapie)

	N Patienten	%
Alter		
≤ 65 Jahre	96	53
> 65 Jahre	85	47
Geschlecht		
Weiblich	39	22
Männlich	142	78
Karnofsky-Index		
≤ 70	73	40
> 70	108	60
AJCC-Stadium		
Stadium I-II	31	17
Stadium III	150	83
T-Kategorie		
T 1-2	55	30
T 3	52	29
T 4	74	41
N-Kategorie		
N 0-1	55	30
N 2	73	40
N 3	53	29
Histologie		
Plattenepithelkarzinom	100	55
Adenokarzinom	63	35
Großzelliges Karzinom	28	10
Histologisches Grading		
G 1-2	70	39
G 3	107	59
G x	4	2
Operation		
Ja	52	29
Nein	129	71
Chemotherapie		
Ja	74	41
Nein	107	59
Rauchen während der RT		
Ja	74	41
Nein	107	59
Pack Years		
≤ 50 Pack Years	84	46
> 50 Pack Years	70	39
Unbekannt	27	15
Hämoglobinwerte während der RT		
< 12 g/dl	107	59
≥ 12 g/dl	74	41
Respiratorische Insuffizienz vor der RT		
Keine Insuffizienz	42	23
Partialinsuffizienz	107	59
Globalinsuffizienz	17	9
Unbekannt	15	8

Tab. 2: Patientencharakteristika der Subgruppenanalyse hinsichtlich der Expression von Erythropoetin und dem Erythropoetin-Rezeptor. (RT: Strahlentherapie)

	N Patienten	%
Alter		
≤ 65 Jahre	36	58
> 65 Jahre	26	42
Geschlecht		
Weiblich	12	19
Männlich	50	81
Karnofsky-Index		
≤ 70	19	31
> 70	43	69
AJCC-Stadium		
Stadium II	12	19
Stadium III	50	81
T-Kategorie		
T 1-2	19	31
T 3	20	32
T 4	23	37
N-Kategorie		
N 0-1	21	34
N 2-3	41	66
Histologie		
Plattenepithelkarzinom	33	53
Adenokarzinom	24	39
Großzelliges Karzinom	5	8
Histologisches Grading		
G 1-2	23	37
G 3	39	63
Operation		
Ja	27	44
Nein	35	56
Chemotherapie		
Ja	32	52
Nein	30	48
Rauchen während der RT		
Ja	21	34
Nein	41	66
Pack Years		
≤ 50 Pack Years	30	48
> 50 Pack Years	21	34
Unbekannt	11	18
Hämoglobinwerte während der RT		
< 12 g/dl	39	63
≥ 12 g/dl	23	37
Respiratorische Insuffizienz vor der RT		
Keine Insuffizienz	18	29
Partialinsuffizienz	40	65
Globalinsuffizienz	0	0
Unbekannt	4	6
Erythropoetin-Expression		
Nein	16	26
Ja	42	68
Unbekannt	4	6
Erythropoetin-Rezeptor-Expression		
Nein	21	34
Ja	39	63
Unbekannt	2	3

Tab. 3: Patientencharakteristika der Subgruppenanalyse hinsichtlich der Expression von VEGF und dem VEGF-Rezeptor 1. (RT: Strahlentherapie)

	N Patienten	%
Alter		
≤ 65 Jahre	33	54
> 65 Jahre	28	46
Geschlecht		
Weiblich	12	20
Männlich	49	80
Karnofsky-Index		
≤ 70	20	33
> 70	41	67
AJCC-Stadium		
AJCC I-II	13	21
AJCC III	48	79
T-Kategorie		
T 1-3	38	62
T 4	23	38
N-Kategorie		
N 0-1	22	36
N 2-3	39	64
Histologie		
Plattenepithelkarzinom	32	52
Adenokarzinom	25	41
Großzelliges Karzinom	4	7
Histologisches Grading		
G 1-2	21	34
G 3	40	66
Operation		
Ja	34	56
Nein	27	44
Chemotherapie		
Ja	30	49
Nein	31	51
Rauchen während der RT		
Ja	21	34
Nein	40	66
Pack Years		
≤ 50 Pack Years	28	46
> 50 Pack Years	22	36
Unbekannt	11	18
Hämoglobinwerte während der RT		
< 12 g/dl	38	62
≥ 12 g/dl	23	38
Respiratorische Insuffizienz vor der RT		
Keine Insuffizienz	18	29
Partialinsuffizienz	40	66
Globalinsuffizienz	0	0
Unbekannt	3	5
VEGF-Expression		
Nein	19	31
Ja	40	66
Unbekannt	2	3
VEGF-Rezeptor 1-Expression		
Nein	32	52
Ja	28	46
Unbekannt	1	2

2.1 Therapie

Die Strahlentherapie wurde an einem Linearbeschleuniger (Clinac 2100 C3, Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, CA, USA) mit 6-18 MV Photonen nach einer CT-basierten 3D-Bestrahlungsplanung durchgeführt. Das Zielvolumen beinhaltete den Primärtumor und die lokoregionalen Lymphknoten mit einem Sicherheitssaum von 2 cm. Die Gesamtdosis lag zwischen 50 Gy und 70 Gy, berechnet als Äquivalenzdosis in Fraktionen mit 2 Gy (EQD2) mit der Formel:

$$\text{EQD2} = D \times [(d + \alpha/\beta) / (2\text{Gy} + \alpha/\beta)],$$

wobei D = Gesamtdosis, d = Dosis pro Fraktion, α = lineare Komponente der Zellinaktivierung (direkt proportional zur Strahlendosis), β = quadratische Komponente der Zellinaktivierung (proportional zum Quadrat der Strahlendosis), α/β -Wert = Dosis bei der beide Komponenten der Zellinaktivierung gleich sind [12, 64].

Als α/β -Wert für die Tumorzellinaktivierung werden üblicherweise 10 Gy angenommen.

Die applizierte Gesamtdosis war Ausdruck der bevorzugten Behandlungsschemata zu den verschiedenen Zeitpunkten. Außerdem war die Dosis vom Resektionsausmaß abhängig. Bei den 52 operierten Patienten betrug die EQD2 66 – 70 Gy nach R2-Resektion (makroskopisch sichtbarer Resttumor), 60 – 66 Gy nach R1-Resektion (mikroskopisch sichtbarer Resttumor), 50 – 60 Gy nach R0-Resektion (kein Resttumor). Bei Patienten ohne Operation lag die Dosis zwischen 56 Gy und 70 Gy.

Zusätzlich zur Strahlentherapie erhielten 74 Patienten 2 – 4 Zyklen einer cisplatinhaltigen Chemotherapie, wovon 2 Zyklen während der Strahlentherapie verabreicht wurden.



Abb. 1: Linearbeschleuniger

2.2 Prognosefaktoren

Insgesamt sind in dieser Arbeit 18 Faktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf die Prognose von Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom untersucht worden. Hierbei erfolgte die Analyse von 14 Faktoren am Gesamtkollektiv der Patienten und von zusätzlich jeweils zwei immunhistochemischen Faktoren in zwei eigenständigen Subgruppenanalysen.

2.2.1 Gesamtkollektiv

Bei den 181 Patienten des Gesamtkollektivs wurden 14 Prognosefaktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf die lokoregionale Tumorkontrolle, das metastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben untersucht.

Besonderes Augenmerk wurde bei der Analyse auf die Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie, die respiratorische Insuffizienz vor der Strahlentherapie und das Rauchverhalten während der Strahlentherapie sowie in der Vorgeschichte gerichtet.

Die Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie wurden durch wöchentliche Blutbildkontrollen erfasst. Da die strahlentherapeutische Behandlung 5 bis 7 Wochen in Anspruch nahm, ergaben sich in der Regel 5 bis 7 Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie. Eingeteilt wurde in Gruppen mit Hämoglobinwerten während der Strahlentherapie überwiegend ≥ 12 g/dl und < 12 g/dl. Diese Einteilung basiert auf den Daten von Vaupel et al. [135], die darauf schließen lassen, dass eine optimale Tumoroxygenierung bei Hämoglobinwerten von 12-14 g/dl erreicht wird. Die Mehrheit der Hämoglobinwerte entsprach entweder ≥ 3 von 5 Werten, ≥ 4 von 6 Werten oder ≥ 4 von 7 Werten. Der Fall, dass von 6 Werten 3 ≥ 12 g/dl und 3 < 12 g/dl waren, trat nicht auf.

Bei der respiratorischen Insuffizienz wurde anhand von Blutgasanalysen zwischen keiner respiratorischen Insuffizienz, einer respiratorischen Partialinsuffizienz und einer respiratorischen Globalinsuffizienz unterschieden. Eine respiratorische Partialinsuffizienz ist gekennzeichnet durch einen erniedrigten pO_2 und einen normalen pCO_2 , während bei der respiratorischen Globalinsuffizienz ein erniedrigter pO_2 und ein erhöhter pCO_2 zu finden sind. Hinsichtlich des Rauchverhaltens der Patienten wurden der Raucherstatus während der Strahlentherapie (ja versus nein) sowie der kumulative Zigarettenkonsum in der Vergangenheit in Form von Pack Years (≤ 50 versus > 50) erfasst. Pack Years werden berechnet aus der Anzahl der gerauchten Zigarettenschachteln pro Tag, multipliziert mit den Jahren des Konsums, d.h. ein Pack Year ist definiert als eine Schachtel Zigaretten pro Tag über ein Jahr.

Zusätzlich wurden auch teils bereits gut etablierte Prognosefaktoren in die Analyse aufgenommen, um als Maßstab für die Validität der erhobenen Daten gelten zu können. Erfasst wurden histologische Merkmale, Stadieneinteilungen, Patientencharakteristika und die zusätzlichen Therapiemodalitäten:

- Alter (≤ 65 Jahre versus > 65 Jahre)
- Geschlecht
- Allgemeinzustand (Karnofsky-Index ≤ 70 versus > 70 , s. Tabelle 4)
- AJCC (American Joint Committee on Cancer)-Stadium (I-II versus III)
- T-Kategorie (T1-2 versus T3 versus T4)
- N-Kategorie (N0-1 versus N2-3)
- Histologie (Plattenepithelkarzinom versus Adenokarzinom versus großzelliges Karzinom)
- histologischer Differenzierungsgrad (Grading, G1-2 versus G3)
 - Gx – Grading nicht möglich,
 - G1 - gut differenziert,
 - G2 - mäßig differenziert,
 - G3 - gering differenziert
- Operation (ja versus nein)
- Chemotherapie (ja versus nein).

Tab. 4: Karnofsky-Index (KI) [10].

KI	Allgemeinzustand des Patienten
100	Normale Aktivität, keine Beschwerden, keine Krankheitszeichen
90	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
80	Normale Aktivität nur mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome
70	Unfähig zur normalen Aktivität oder Arbeit, versorgt sich selbst
60	Gelegentliche Unterstützung notwendig, aber noch weitgehende Selbstversorgung möglich
50	Ständige Unterstützung und häufige ärztliche Hilfe erforderlich
40	Überwiegend bettlägerig, spezielle Pflege und Unterstützung notwendig
30	Dauernd bettlägerig, Hospitalisierung indiziert, nicht akut lebensbedrohlich erkrankt
20	Schwerkrank, Hospitalisierung notwendig, aktive supportive Therapie erforderlich
10	Moribund, rasch fortschreitende terminale Erkrankung
0	Tod

2.2.2 Subgruppen

In den beiden Subgruppen lag der Schwerpunkt auf der Analyse von jeweils zwei immunhistochemischen Faktoren.

Die erste Subgruppe umfasst 62 Patienten zur Analyse des prognostischen Einflusses der Epo-Expression (ja versus nein) und der Epo-R-Expression der Tumorzellen (ja versus nein). Außerdem wurde die Prognose der 9 Patienten, deren Tumorzellen eine Koexpression von Epo und Epo-R aufwiesen, mit der Prognose der 30 Patienten verglichen, deren Tumorzellen weder Epo noch Epo-R exprimierten.

In die zweite Subgruppenanalyse wurden 61 Patienten mit eingeschlossen, um die prognostischen Auswirkungen der VEGF-Expression (ja versus nein) und der FLT1-Expression der Tumorzellen (ja versus nein) zu untersuchen. Zusätzlich wurde das Outcome der 20 Patienten mit einer VEGF- und FLT1-Koexpression mit dem der 11 Patienten verglichen, deren Tumorzellen weder eine VEGF- noch eine FLT1-Expression aufwiesen.

In beide Subgruppenanalysen wurden zusätzlich zu den zwei immunhistochemischen Faktoren auch die 14 bereits im Gesamtkollektiv analysierten Faktoren mit aufgenommen. Somit wurden in jeder Subgruppenanalyse 16 Faktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf die lokoregionale Tumorkontrolle, das metastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben untersucht.

2.3 Immunhistochemie

Von 70 Patienten des Gesamtkollektivs wurden die verfügbaren Gewebeproben der Tumore immunhistochemisch aufgearbeitet. Detektiert wurde die Expression der Tumorzellen von Epo, Epo-R, VEGF und FLT1.

Zunächst wurden aus den Tumorgewebeproben der Patienten Tissue-Microarray (TMA)-Blöcke hergestellt [70]. Durch das Zusammenfassen der Gewebeproben mehrerer Patienten in einem Paraffinblock konnte so anschließend eine größere Anzahl an Tumorgewebeproben gleichzeitig immunhistochemisch gefärbt und ausgewertet werden.

2.3.1 Herstellung der Tissue-Microarrays

Die Herstellung der TMA-Blöcke erfolgte an der Universität Bergen, Norwegen, unter Verwendung eines Manual Tissue Arrayer 1 (Beecher Instruments, Silver Spring, MD, USA). Die Gewebeproben der Patienten stammen aus in 10% Formalin (pH 7,5) fixierten und in Paraffin eingebetteten Resektionspräparaten oder Tumorbiopsien. Aus den Tumorgewebeproben der Patienten wurden repräsentative Areale des Tumorgewebes ausgewählt. Hier wurden mit einer Hohlneedle von 1,0 mm Durchmesser pro Gewebeprobe 1-3 Stanzbiopsien von 5 mm Tiefe entnommen. Diese wurden jeweils im Abstand von 1,5 mm in einen präformierten Hohlraum des Empfängerblocks aus Paraffin transferiert. So konnten in zwei TMA-Blöcken alle Stanzbiopsien zusammengefasst werden. Abschließend erfolgte eine Erwärmung der TMA-Blöcke auf 37 °C für ca. 5 min, um die Stanzbiopsien mit dem Paraffinblock zu verbinden.

2.3.2 Immunhistochemische Färbung

Insgesamt wurde die Expression von vier verschiedenen Antigenen in den Tumorzellen detektiert. Eine Übersicht der hierzu verwendeten Antikörper findet sich in Tabelle 5. Die immunhistochemischen Färbungen und deren Auswertung erfolgten in Kooperation mit dem Institut für Pathologie der Universität zu Lübeck.

Tab. 5: Primärantikörper

Antigen	Antikörper	Hersteller	Verdünnung
Erythropoetin	Anti-human Epo polyclonal, rabbit (ab30545)	Abcam, Cambridge, UK	1:30
Erythropoetin-Rezeptor	Anti-human Epo Receptor monoclonal, mouse, clone [MM-0031-6G7] (ab56310)		1:30
VEGF	Anti-human VEGF monoclonal, mouse (SC-53462)	Santa Cruz Biotechnology, Heidelberg	1:100
VEGF-Rezeptor 1	Anti-human FLT1 polyclonal, rabbit (SC-9029)		1:30

Aus den vorbereiteten TMA-Blöcken wurden 4 µm dicke Serienschnitte angefertigt. Diese Schnitte wurden in Xylol entparaffiniert (3 x 15 min), in einer absteigenden Alkoholreihe rehydriert (2 x 99%, 1 x 96% und 1 x 70%) und anschließend in Trispuffer überführt. Im Folgenden wurden die Präparate jeweils zwischen den Arbeitsschritten für 5 min in Trispuffer gespült. Die Antigendemaskierung erfolgte in 0,01 mol/l Citratpuffer (pH 6,0) für

5 min bei 850 W in der Mikrowelle. Um unspezifische Hintergrundfärbungen zu reduzieren, wurden die endogenen Peroxidasen für 3 x 5 min mit 0,3% Wasserstoffperoxid geblockt. Anschließend erfolgte das Aufbringen des entsprechenden Primärantikörpers (s. Tabelle 5). Die Inkubationszeit für die Primärantikörper betrug 30min bei Raumtemperatur. Die weitere Reaktion erfolgte mit dem biotinfreien Horseradish-Peroxidase-Enzym gelabeltem Polymer des PowerVision Systems (PowerVision+Poly-Hrp- Anti Ms/Rb/Rt IgG Biotin-free, ready-to-use von ImmunoLogic, Duiven, Niederlande). Nach 15 min Inkubation wurde als Chromogen ein Diaminobenzidin-Komplex für 10 min aufgebracht. Im nächsten Schritt erfolgte die Gegenfärbung mit Hämatoxylin für 3 min mit anschließendem fließenden Bläuen unter Leitungswasser. Abschließend wurden die Schnitte in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert (70%, 95%, 99%), in Xylol überführt (3 x 1 min) und in Kunstharz eingedeckt. Abbildung 2 zeigt exemplarisch einen Objektträger mit einem immunhistochemisch gefärbten Schnitt aus einem TMA-Block.

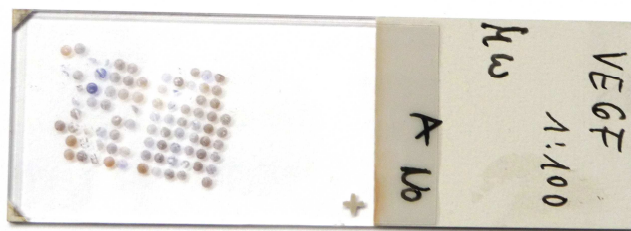


Abb. 2: Objektträger mit einem immunhistochemisch gefärbten Schnitt aus einem TMA Block.

2.3.3 Auswertung der Immunhistochemischen Färbungen

Die lichtmikroskopische Auswertung erfolgte an einem Olympus BX 50 Mikroskop. Zur genaueren morphologischen Beurteilung des Tumorgewebes wurde jeweils auch eine Hämatoxylin-Eosin Färbung der Schnitte durchgeführt. Im Rahmen der Auswertung der immunhistochemischen Färbungen wurde das Färbeverhalten der Tumorzellen analysiert (Anfärbung leicht bis stark). Zur Beurteilung wurden zudem die Menge der im Präparat vorhandenen Tumorzellen und die Intensität ihrer Anfärbung herangezogen. Außerdem wurde die Intensität der Hintergrundfärbung berücksichtigt.

Die Klassifikation der Tumore als das entsprechende Antigen exprimierend erfolgte, wenn mindestens 10% der Tumorzellen eine immunhistochemisch positive Reaktion zeigten.

In den Abbildungen 3-6 finden sich Beispiele einer Expression der Tumorzellen von Epo, Epo-R, VEGF und FLT1.

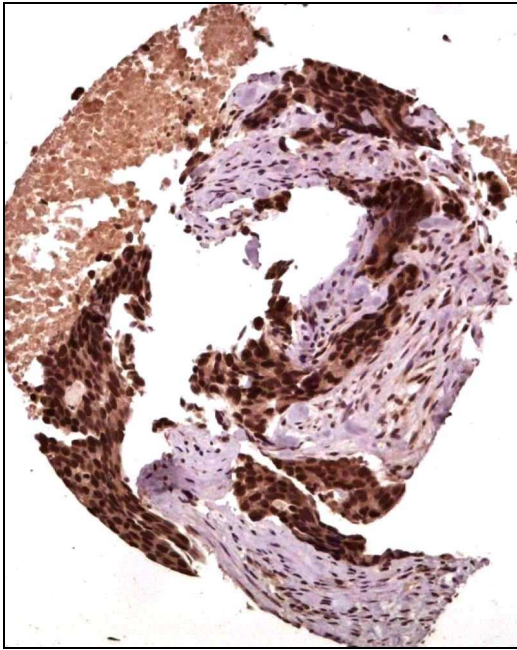


Abb. 3: Immunhistochemische Färbung mit Antikörpern gegen Epo, Beispiel einer Epo-Expression der Tumorzellen, Vergrößerung 50-fach.

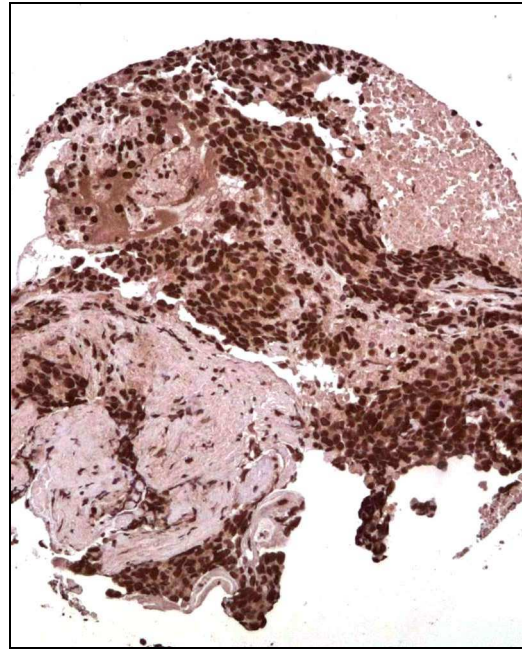


Abb. 4: Immunhistochemische Färbung mit Antikörpern gegen Epo-R, Beispiel einer Epo-R-Expression der Tumorzellen, Vergrößerung 50-fach.

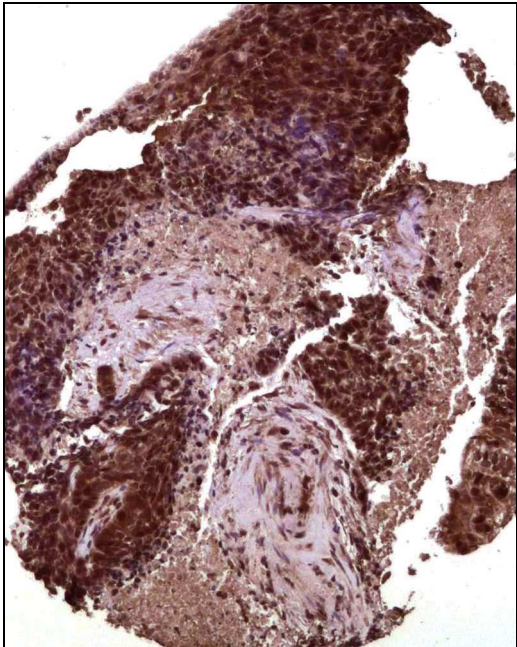


Abb. 5: Immunhistochemische Färbung mit Antikörpern gegen VEGF, Beispiel einer VEGF-Expression der Tumorzellen, Vergrößerung 50-fach.

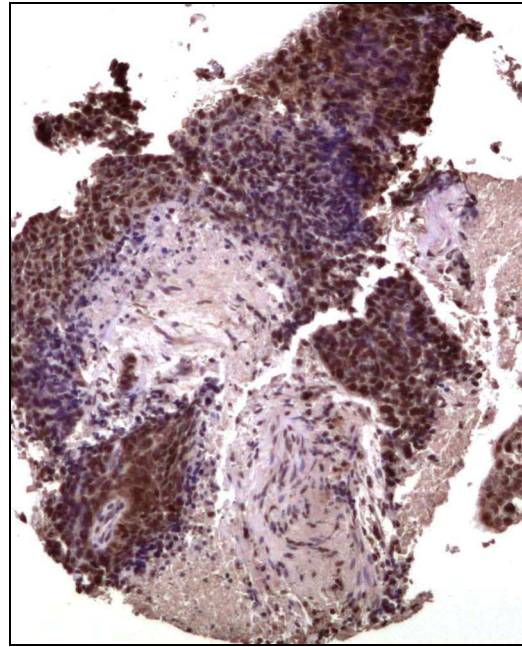


Abb. 6: Immunhistochemische Färbung mit Antikörpern gegen FLT1, Beispiel einer FLT1-Expression der Tumorzellen, Vergrößerung 50-fach.

2.4 Analyse und Statistik

Die Analyse des Gesamtkollektivs mit 181 Patienten umfasst die Auswertung von 14 Faktoren hinsichtlich ihres potentiellen prognostischen Einflusses auf das Outcome von Patienten mit einem NSCLC. Außerdem erfolgten zwei eigenständige Subgruppenanalysen, in denen jeweils zwei immunhistochemische Faktoren zusätzlich in die Analyse mit aufgenommen wurden.

Die lokoregionale Tumorkontrolle, das metastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet [66]. In der univariaten Analyse wurden die Unterschiede zwischen den Kaplan-Meier-Kurven mit dem log-rank Test berechnet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die in der univariaten Analyse signifikanten potentiellen prognostischen Faktoren ($p < 0,05$) wurden zusätzlich in einer multivariaten Analyse mit Hilfe des Cox proportional hazard model auf ihre Unabhängigkeit hin untersucht. In den Subgruppenanalysen wurden auch Faktoren, die in den univariaten Analysen ein $p \leq 0,06$ aufwiesen, in die Multivariationsanalysen mit aufgenommen.

Die Zeit bis zum Auftreten von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen sowie die Zeit bis zum Tode der Patienten wurde vom Ende der Strahlentherapie an gemessen. Im Verlauf der Therapie und in der Nachbeobachtungsphase wurden Bronchoskopien und Computertomographien zur Beurteilung des Therapieansprechens bzw. Diagnostik eines möglichen Lokalrezidivs durchgeführt. Traten im Einzelfall Schwierigkeiten bei der Abgrenzung eines Rezidivs von z.B. strahlenbedingten Fibrosen oder Narben auf, wurde zur weiteren Abklärung zusätzlich eine Positronen-Emissionstomographie durchgeführt. Die Patienten wurden bis zu ihrem Tode oder für mindestens 12 Monate nachverfolgt (Spannweite 12-64 Monate, Median 17 Monate).

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden die 18 potentiellen prognostischen Faktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf die Prognose der Patienten zunächst in Form von univariaten Analysen untersucht. Anschließend wurden die in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren in einer Multivarianzanalyse auf ihre Unabhängigkeit überprüft.

3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Eine bessere lokoregionale Tumorkontrolle war in der univariaten Analyse des Gesamtkollektivs signifikant assoziiert mit einem Karnofsky-Index >70, niedriger T-Kategorie, niedriger N-Kategorie, AJCC-Stadium I-II, erfolgter Operation, keiner oder einer partiellen respiratorischen Insuffizienz vor der Strahlentherapie, keinem Rauchen während der Strahlentherapie und Hämoglobinwerten während der Strahlentherapie von ≥ 12 g/dl.

In den univariaten Analysen der Subgruppen zeigte zudem eine fehlende Epo-Expression der Tumorzellen signifikante positive Auswirkungen auf die lokale Tumorkontrolle. Eine ebenfalls signifikant bessere lokoregionale Tumorkontrolle wiesen die Patienten auf, deren Tumore weder Epo noch Epo-R exprimierten. Für die VEGF- und FLT1-Expression sowie die Koexpression beider Faktoren lag kein signifikanter Einfluss vor.

In den multivariaten Analysen zur lokoregionalen Tumorkontrolle blieben die T-Kategorie, das Rauchverhalten während der Strahlentherapie und die Epo-Expression weiterhin signifikant, wohingegen die anderen Faktoren keine Signifikanz erreichten.

Ein längeres metastasenfreies Überleben war in der univariaten Analyse signifikant assoziiert mit einem Karnofsky-Index >70, niedriger T-Kategorie, niedriger N-Kategorie und AJCC-Stadium I-II. Für die Operation und die Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie ≥ 12 g/dl war ein Trend erkennbar.

In den Subgruppenanalysen zeigte eine fehlende Epo-R-Expression der Tumorzellen eine signifikante Assoziation zu einem längeren metastasenfreien Überleben, während für eine fehlende Epo-Expression ein Trend erkennbar war. Zudem wiesen Patienten, deren Tumore weder Epo noch Epo-R exprimierten, ein besseres metastasenfreies Überleben auf. Die VEGF- und die FLT1-Expression sowie deren Koexpression zeigten auch hinsichtlich des metastasenfreien Überlebens keinen signifikanten Einfluss.

In den multivariaten Analysen wiesen die T-Kategorie, die N-Kategorie und die Epo-R-Expression signifikante Auswirkungen auf das metastasenfreie Überleben auf, während für den Karnofsky-Index ein Trend blieb.

Ein besseres Gesamtüberleben war in der univariaten Analyse des Gesamtkollektivs signifikant assoziiert mit einem Karnofsky-Index >70, niedriger T-Kategorie, niedriger N-Kategorie, AJCC-Stadium I-II, erfolgter Operation, keiner oder einer partiellen respiratorischen Insuffizienz vor der Strahlentherapie und Hämoglobinwerten während der Strahlentherapie von ≥ 12 g/dl.

In den Subgruppenanalysen wies das Fehlen einer Epo-Expression der Tumorzellen signifikant positive Auswirkungen auf das Gesamtüberleben auf. Ein besseres Gesamtüberleben wiesen zudem Patienten auf, deren Tumore weder Epo noch Epo-R exprimierten. Eine Expression von VEGF und FLT1 zeigte keine signifikante Assoziation zum Gesamtüberleben der Patienten.

In den multivariaten Analysen blieben die T-Kategorie, die N-Kategorie, die Operation, die respiratorische Insuffizienz und die Epo-Expression der Tumorzellen signifikant, während für den Karnofsky-Index ein Trend blieb und die Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie nicht signifikant waren.

Im Folgenden sind zunächst die Ergebnisse aus den univariaten Analysen des Gesamtkollektivs zu den prognostischen Auswirkungen der untersuchten 14 Faktoren auf die lokoregionale Tumorkontrolle, das metastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben orientiert an den jeweiligen Faktoren dargestellt. Anschließend folgt eine Zusammenstellung der Ergebnisse aus den Multivarianzanalysen.

Nach der Darstellung der Ergebnisse aus den Analysen des Gesamtkollektivs finden sich die Ergebnisse aus den univariaten und multivariaten Analysen der zwei Subgruppen mit Schwerpunkt auf den jeweils zwei immunhistochemischen Faktoren.

3.2 Univariate Analysen des Gesamtkollektivs

Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgte im Median für 17 Monate (12-64 Monate) bei den überlebenden Patienten bzw. bis zum Versterben der Patienten.

Ein Lokalrezidiv war bei 76 der 181 Patienten (42%) zu verzeichnen. Eine lokoregionale Tumorkontrolle bestand nach einem Jahr bei 60% und nach zwei Jahren bei 48% der Patienten.

Fernmetastasen wurden bei 94 der 181 Patienten (52%) beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen betrug 12 Monate. 49% der Patienten waren nach einem Jahr und 38% nach zwei Jahren noch metastasenfrei.

Die mediane Überlebenszeit der 181 Patienten lag bei 12 Monaten. Die Überlebensraten betrugen nach einem Jahr 49% und nach zwei Jahren 33%.

3.2.1 Alter und Geschlecht

Das Alter zeigte auf keinen der drei Endpunkte einen signifikanten Einfluss, weder auf die lokoregionale Tumorkontrolle noch auf das metastasenfreie Überleben oder das Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven: Abb. 7-9).

Tab. 6: Ergebnisse der univariaten Analysen zum Einfluss des Alters.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 2 Jahren (%)	p
Lokoregionale Tumorkontrolle			
≤ 65 Jahre	64	46	0,52
> 65 Jahre	55	49	
Metastasenfreies Überleben			
≤ 65 Jahre	51	36	0,74
> 65 Jahre	47	39	
Gesamtüberleben			
≤ 65 Jahre	53	32	0,63
> 65 Jahre	44	35	

Hinsichtlich der lokoregionalen Tumorkontrolle, des metastasenfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens waren in den univariaten Analysen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern zu erkennen (Kaplan-Meier-Kurven: Abb. 10-12).

Tab. 7: Ergebnisse der univariaten Analysen zum Einfluss des Geschlechts.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 2 Jahren (%)	p
Lokoregionale Tumorkontrolle			
Weiblich	66	43	0,63
Männlich	58	49	
Metastasenfreies Überleben			
Weiblich	40	40	0,47
Männlich	52	38	
Gesamtüberleben			
Weiblich	41	22	0,16
Männlich	51	36	

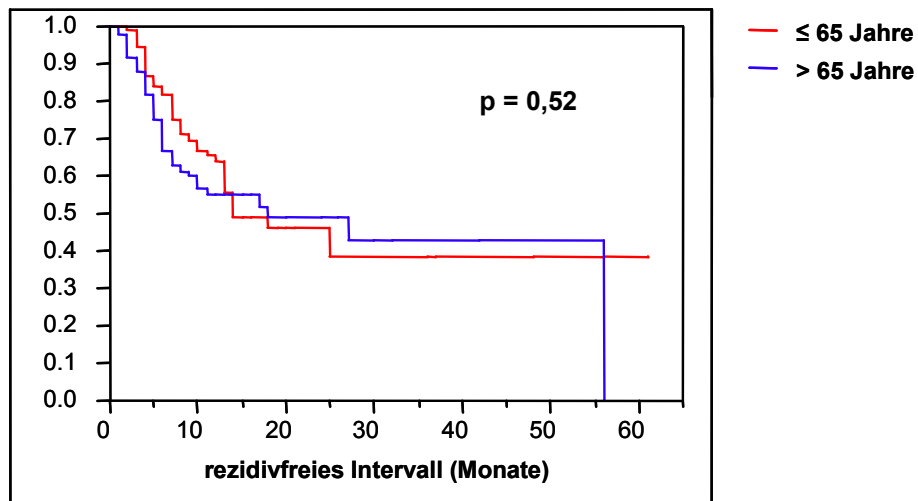


Abb. 7: Einfluss des Alters auf die lokoregionale Tumorkontrolle.

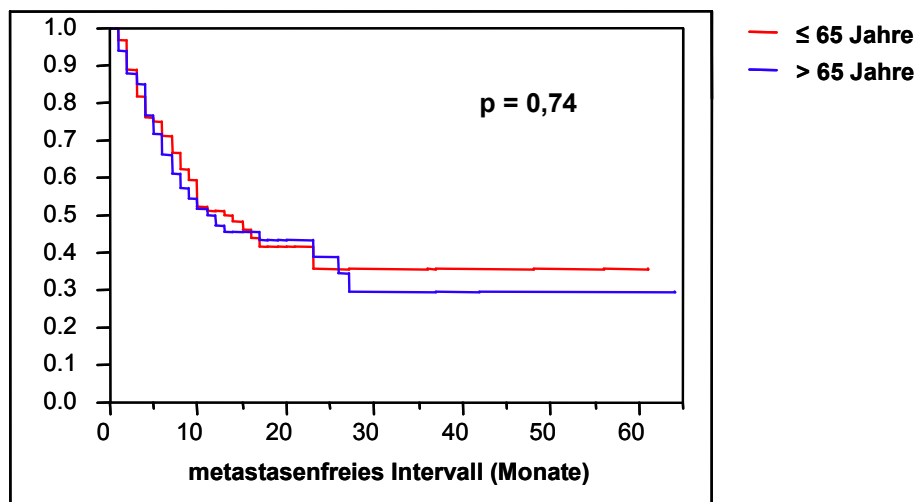


Abb. 8: Einfluss des Alters auf das metastasenfreie Überleben.

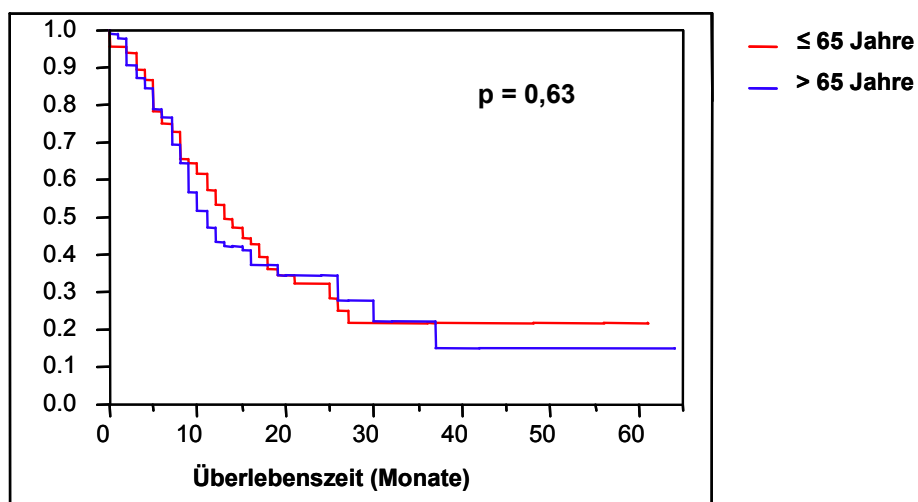


Abb. 9: Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben.

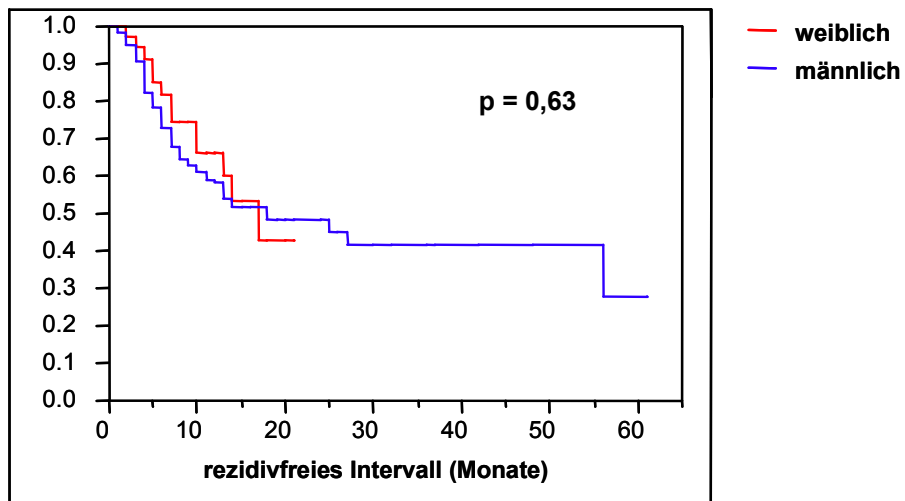


Abb. 10: Einfluss des Geschlechts auf die lokoregionale Tumorkontrolle.

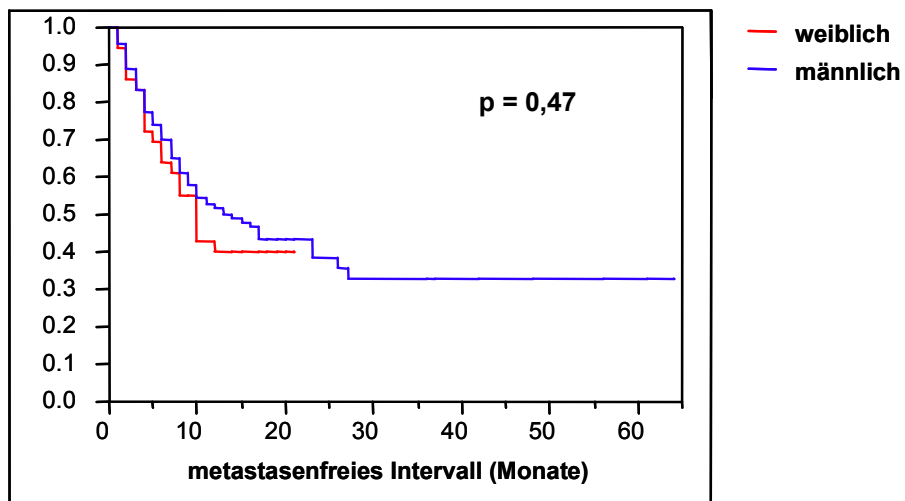


Abb. 11: Einfluss des Geschlechts auf das metastasenfreie Überleben.

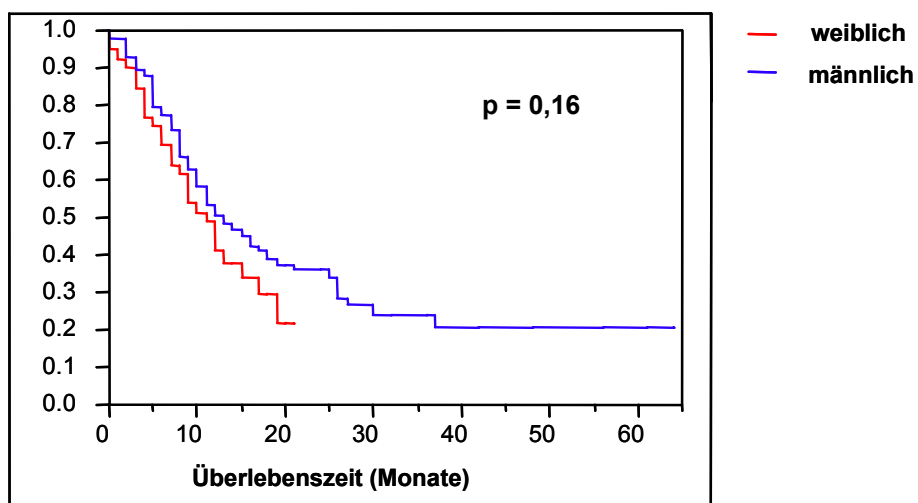


Abb. 12: Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben.

3.2.2 Karnofsky-Index und AJCC-Stadium

In den univariaten Analysen hatte ein niedrigerer Karnofsky-Index auf alle drei Endpunkte signifikante negative Auswirkungen (Kaplan-Meier-Kurven: Abb. 13-15).

Tab. 8: Ergebnisse der univariaten Analysen zum Einfluss des Karnofsky-Indexes.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 2 Jahren (%)	p
Lokoregionale Tumorkontrolle			
Karnofsky-Index $\leq$ 70	46	43	0,029
Karnofsky-Index > 70	68	51	
Metastatenfreies Überleben			
Karnofsky-Index $\leq$ 70	38	24	0,019
Karnofsky-Index > 70	56	45	
Gesamtüberleben			
Karnofsky-Index $\leq$ 70	30	21	<0,001
Karnofsky-Index > 70	61	42	

Bei Vorliegen eines höheren AJCC-Stadiums zeigte sich eine schlechtere lokoregionale Tumorkontrolle, ein kürzeres metastatenfreies Überleben und ein kürzeres Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven: Abb. 16-18).

Tab. 9: Ergebnisse der univariaten Analysen zum Einfluss des AJCC-Stadiums.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 2 Jahren (%)	p
Lokoregionale Tumorkontrolle			
AJCC- I-II	85	70	0,012
AJCC- III	55	43	
Metastatenfreies Überleben			
AJCC- I-II	81	71	0,001
AJCC- III	44	30	
Gesamtüberleben			
AJCC- I-II	68	58	0,013
AJCC- III	45	28	

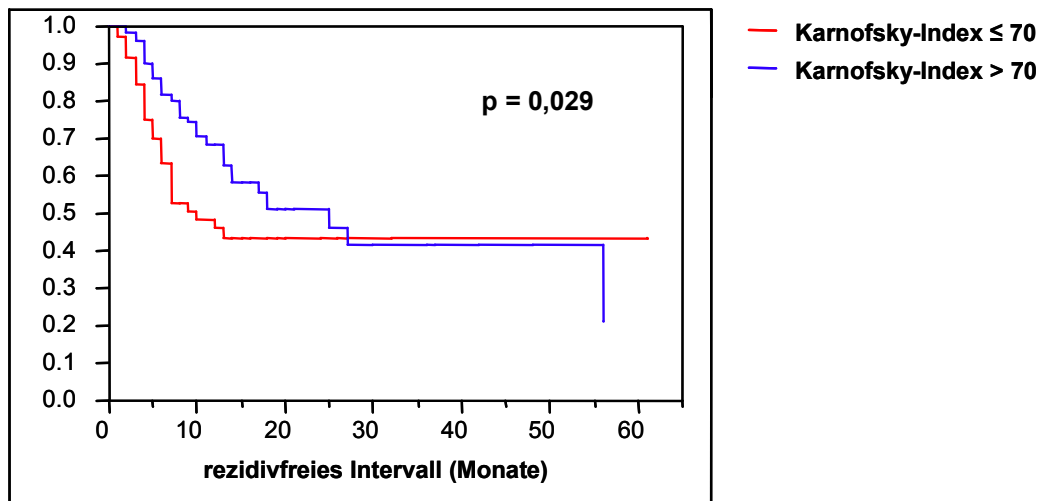


Abb. 13: Einfluss des Karnofsky-Indexes auf die lokoregionale Tumorkontrolle.

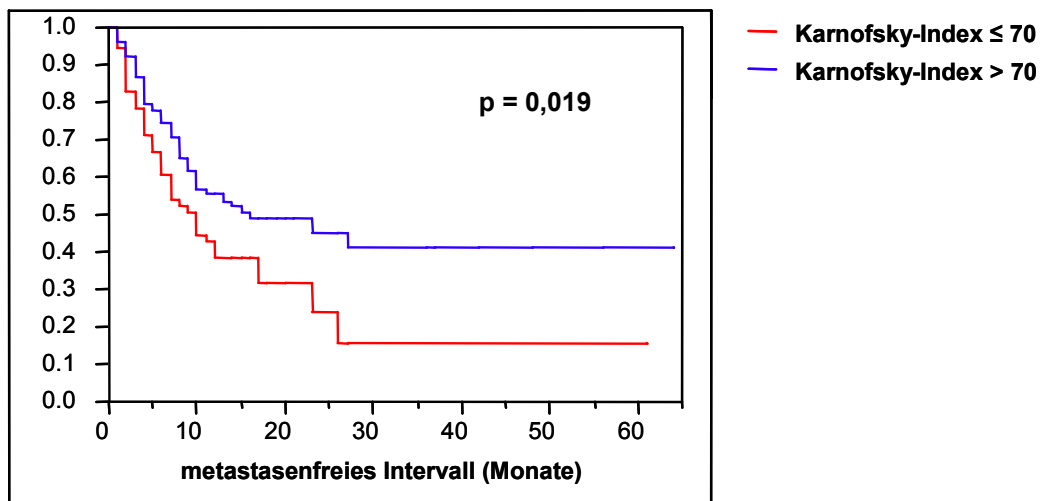


Abb. 14: Einfluss des Karnofsky-Indexes auf das metastasenfreie Überleben.

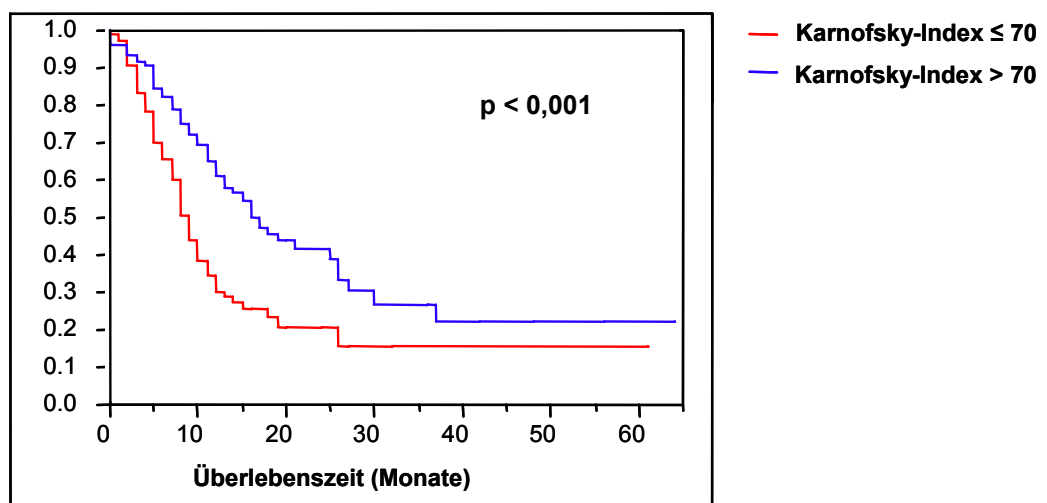


Abb. 15: Einfluss des Karnofsky-Indexes auf das Gesamtüberleben.

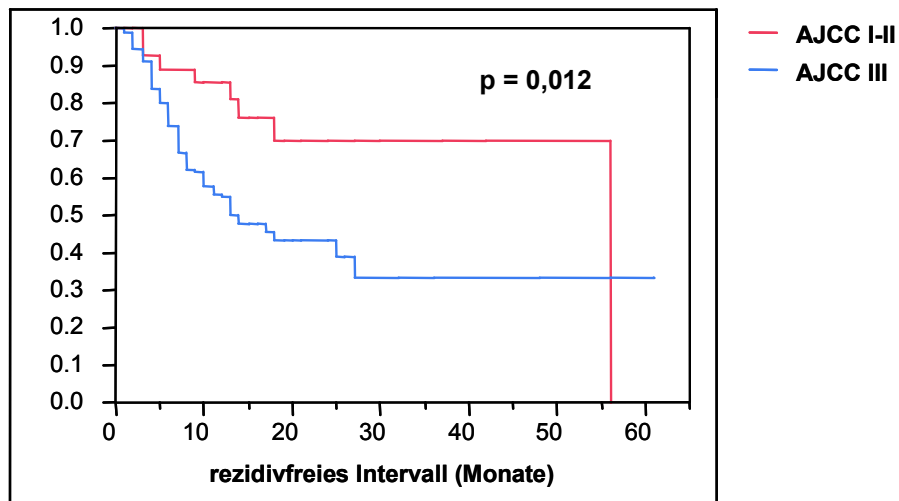


Abb. 16: Einfluss des AJCC-Stadiums auf die lokoregionale Tumorkontrolle.

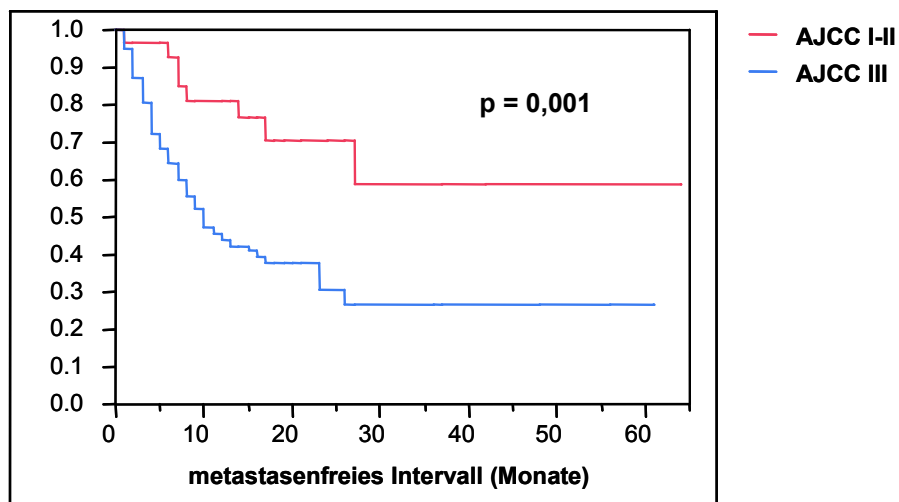


Abb. 17: Einfluss des AJCC-Stadiums auf das metastasenfreie Überleben.

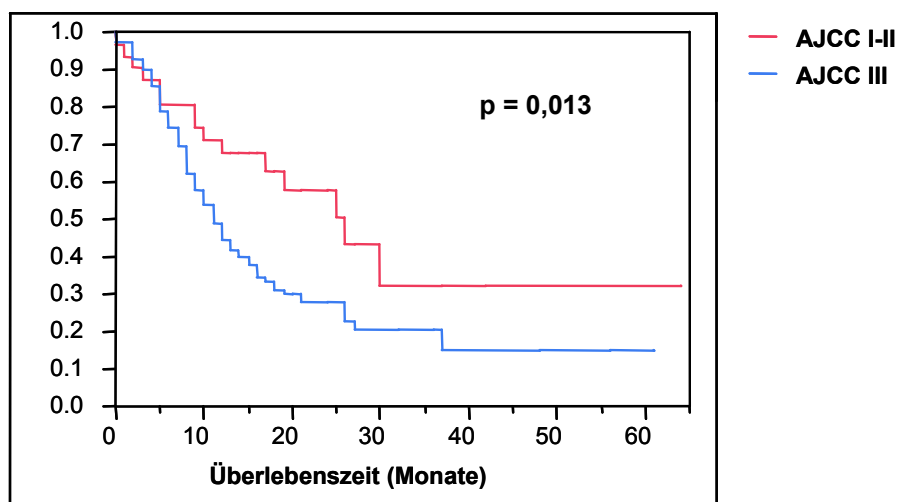


Abb. 18: Einfluss des AJCC-Stadiums auf das Gesamtüberleben.

3.2.3 T- und N-Kategorie

Eine höhere T-Kategorie war in den univariaten Analysen mit einer signifikant schlechteren lokoregionalen Tumorkontrolle, einem schlechteren metastasenfreien Überleben und einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert (Kaplan-Meier-Kurven: Abb. 19-21).

Tab. 10: Ergebnisse der univariaten Analysen zum Einfluss der T-Kategorie.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 2 Jahren (%)	p
Lokoregionale Tumorkontrolle			
T 1-2	74	67	<0,001
T 3	70	47	
T 4	42	31	
Metastasenfreies Überleben			
T 1-2	63	55	<0,001
T 3	57	48	
T 4	35	17	
Gesamtüberleben			
T 1-2	56	47	0,002
T 3	54	38	
T 4	39	19	

Auch eine höhere N-Kategorie zeigte hinsichtlich aller drei Endpunkte signifikante negative Auswirkungen (Kaplan-Meier-Kurven: Abb. 22-24).

Tab. 11: Ergebnisse der univariaten Analysen zum Einfluss der N-Kategorie.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 2 Jahren (%)	p
Lokoregionale Tumorkontrolle			
N 0-1	71	59	0,037
N 2-3	55	43	
Metastasenfreies Überleben			
N 0-1	75	64	<0,001
N 2-3	40	27	
Gesamtüberleben			
N 0-1	67	54	0,001
N 2-3	40	25	

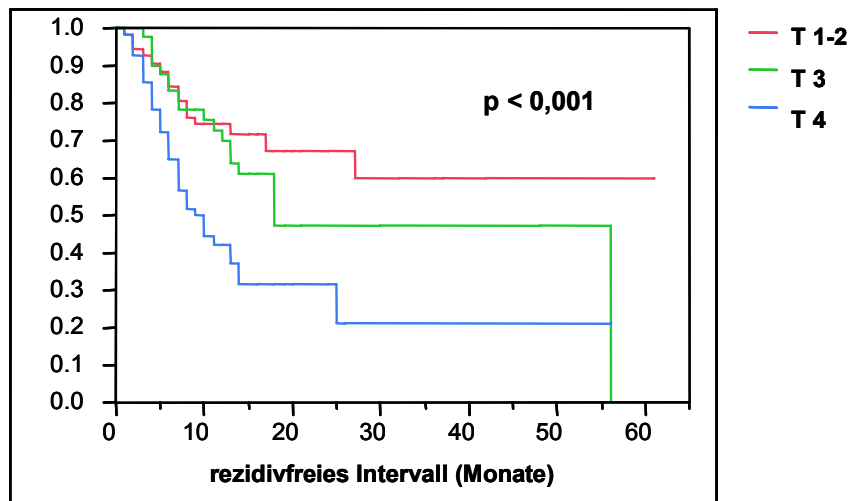


Abb. 19: Einfluss der T-Kategorie auf die lokoregionale Tumorkontrolle.

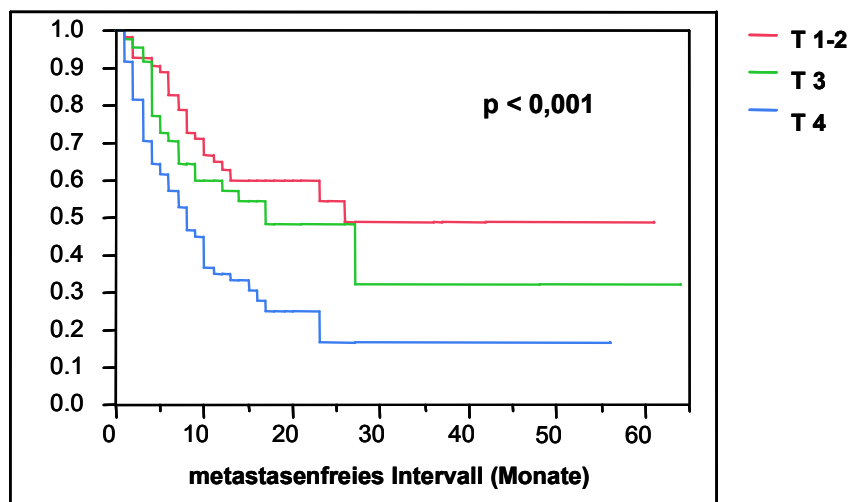


Abb. 20: Einfluss der T-Kategorie auf das metastasenfreie Überleben.

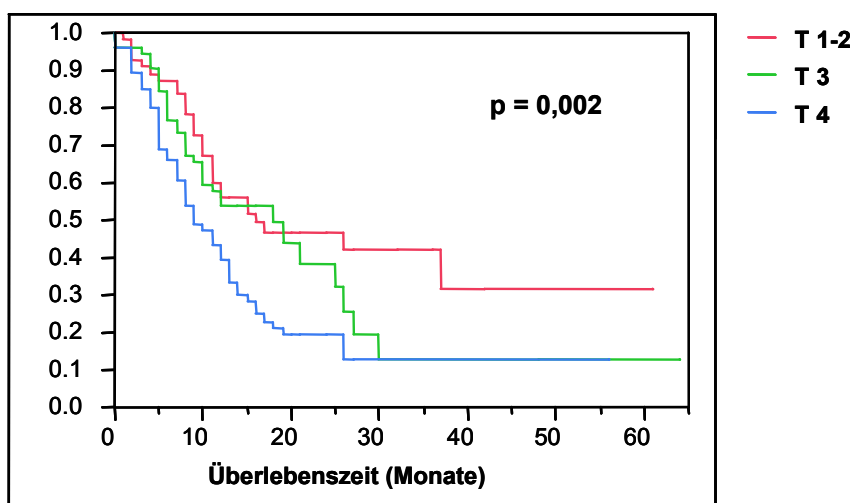


Abb. 21: Einfluss der T-Kategorie auf das Gesamtüberleben.

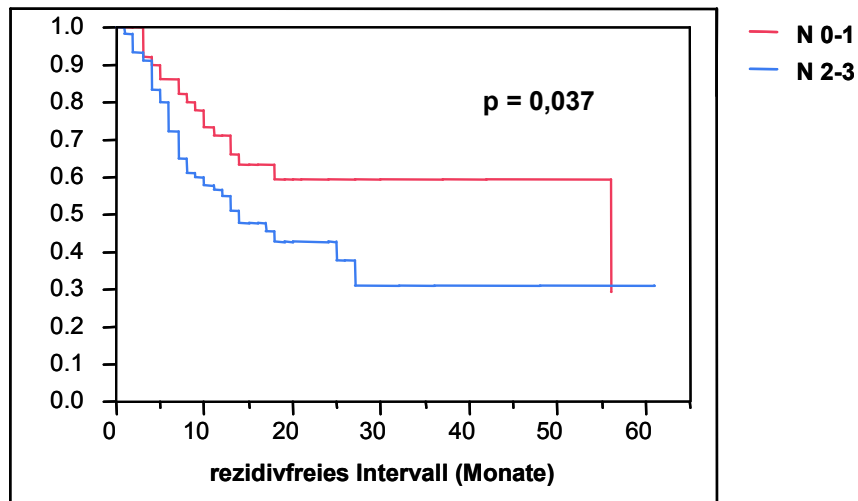


Abb. 22: Einfluss der N-Kategorie auf die lokoregionale Tumorkontrolle.

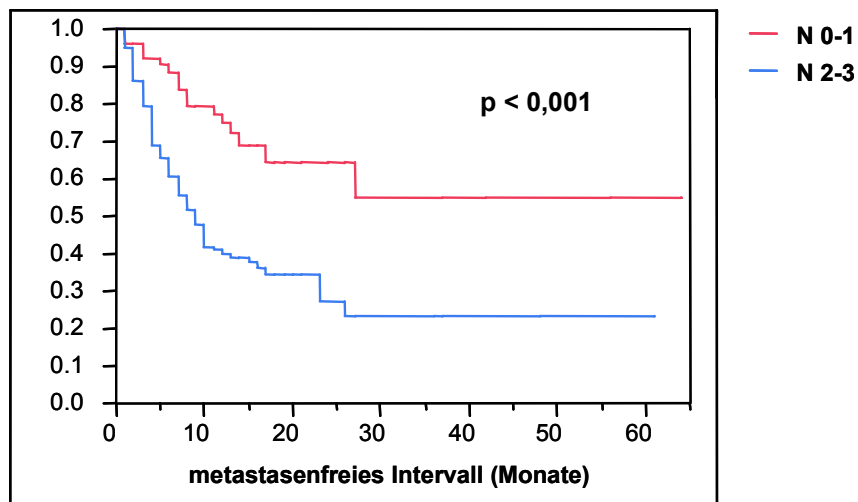


Abb. 23: Einfluss der N-Kategorie auf das metastasenfreie Überleben.

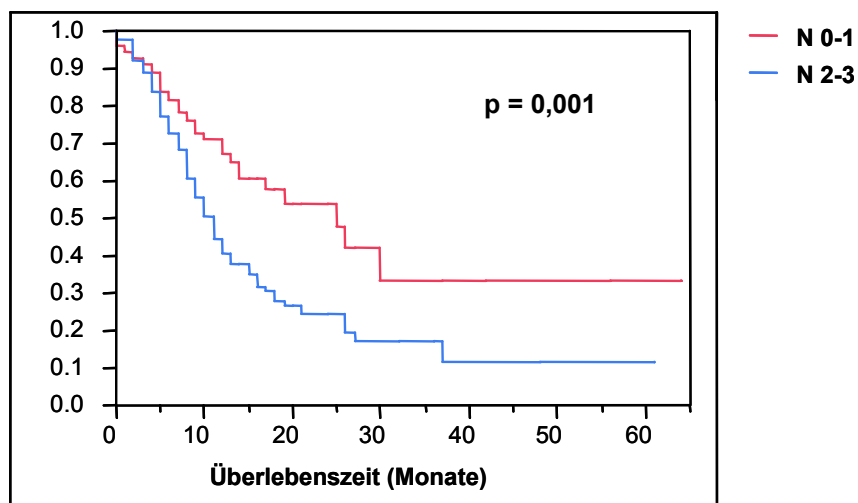


Abb. 24: Einfluss der N-Kategorie auf das Gesamtüberleben.

3.2.4 Histologie und histologisches Grading

Die verschiedenen histologischen Typen wiesen keine signifikanten Unterschiede in der lokoregionalen Tumorkontrolle, dem metastasenfreien Überleben oder dem Gesamtüberleben auf (Kaplan-Meier-Kurven: Abb. 25-27).

Tab. 12: Ergebnisse der univariaten Analysen zum Einfluss der Histologie.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 2 Jahren (%)	p
Lokoregionale Tumorkontrolle			
Plattenepithelkarzinom	63	51	0,10
Adenokarzinom	59	53	
Großzelliges Karzinom	49	Unbekannt	
Metastasenfreies Überleben			
Plattenepithelkarzinom	57	49	0,13
Adenokarzinom	43	29	
Großzelliges Karzinom	37	Unbekannt	
Gesamtüberleben			
Plattenepithelkarzinom	56	35	0,23
Adenokarzinom	40	34	
Großzelliges Karzinom	38	Unbekannt	

In den univariaten Analysen zeigte das histologische Grading auf keinen der Endpunkte signifikante Auswirkungen (Kaplan-Meier-Kurven: Abb. 28-30).

Tab. 13: Ergebnisse der univariaten Analysen zum Einfluss des histologischen Gradings.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 2 Jahren (%)	p
Lokoregionale Tumorkontrolle			
G 1-2	62	51	0,97
G 3	60	48	
Metastasenfreies Überleben			
G 1-2	56	36	0,39
G 3	48	41	
Gesamtüberleben			
G 1-2	59	34	0,29
G 3	44	33	

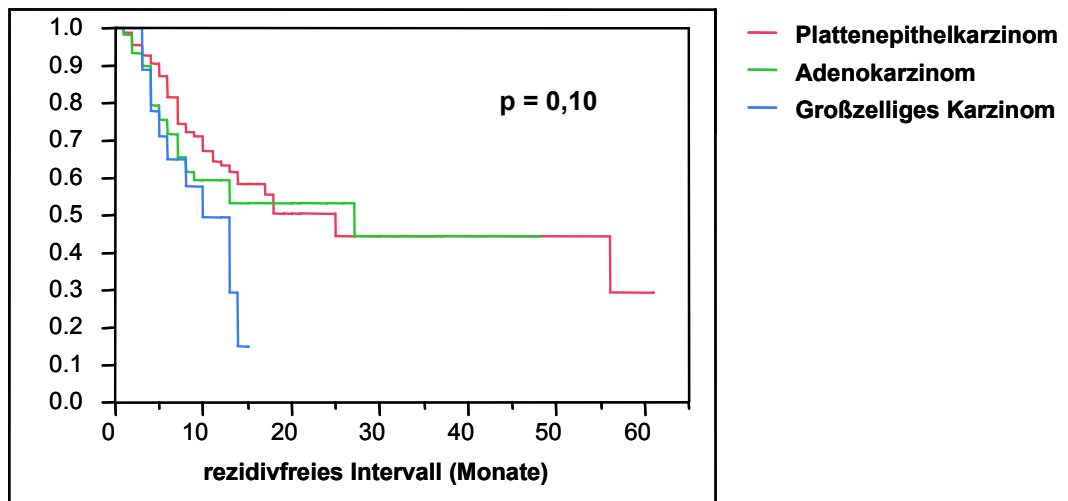


Abb. 25: Einfluss der Histologie auf die lokoregionale Tumorkontrolle.

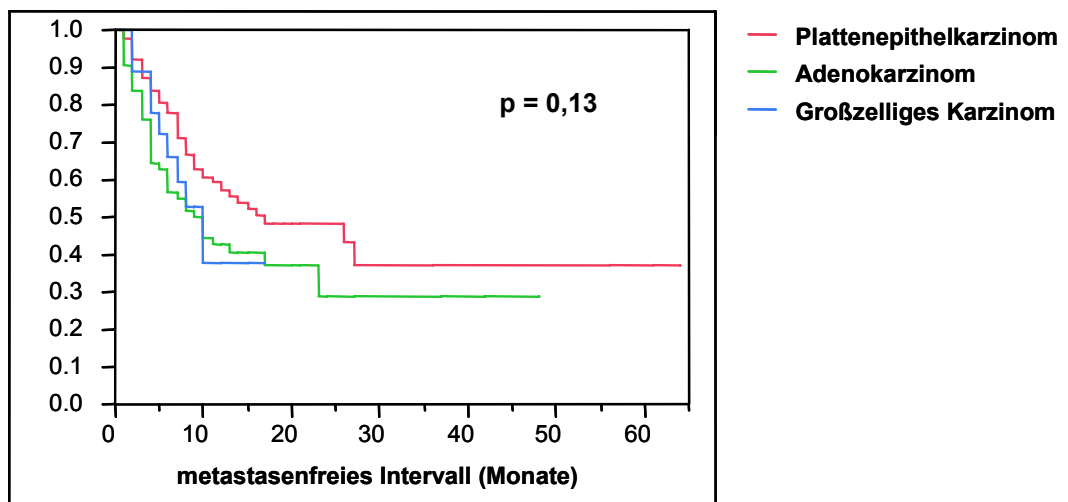


Abb. 26: Einfluss der Histologie auf das metastasenfreie Überleben.

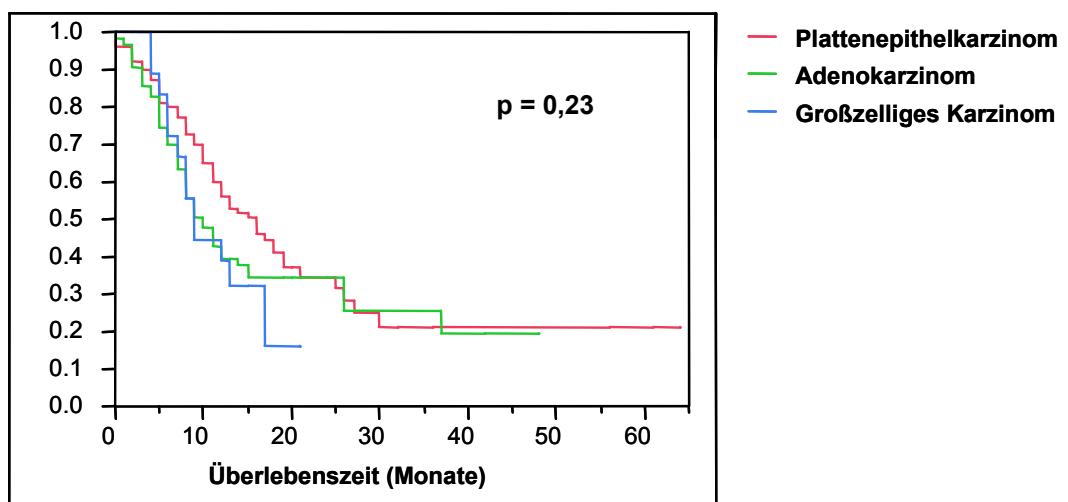


Abb. 27: Einfluss der Histologie auf das Gesamtüberleben.

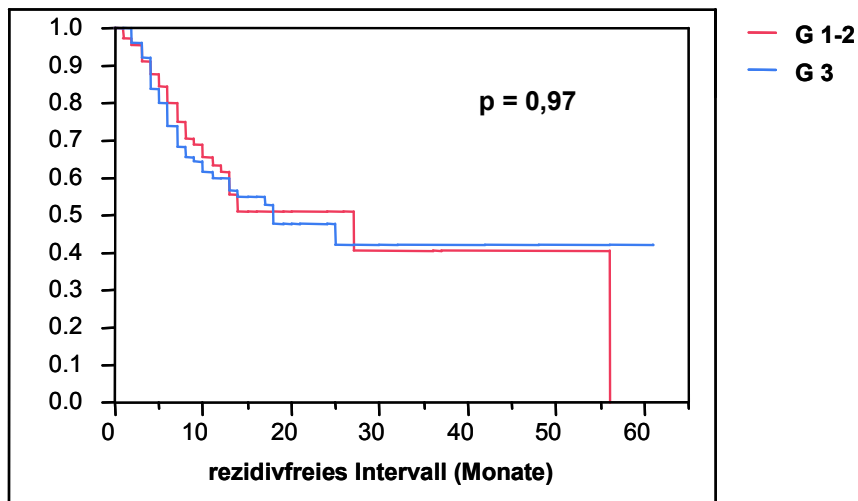


Abb. 28: Einfluss des histologischen Gradings auf die lokoregionale Tumorkontrolle.

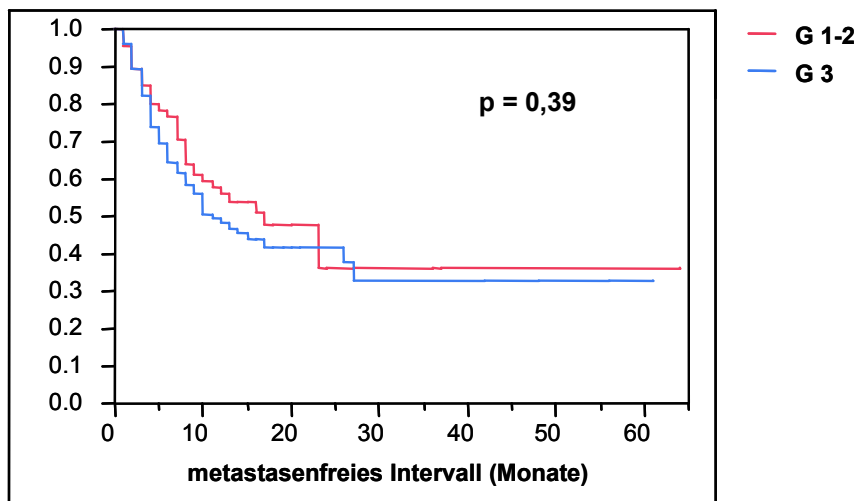


Abb. 29: Einfluss des histologischen Gradings auf das metastasenfreie Überleben.

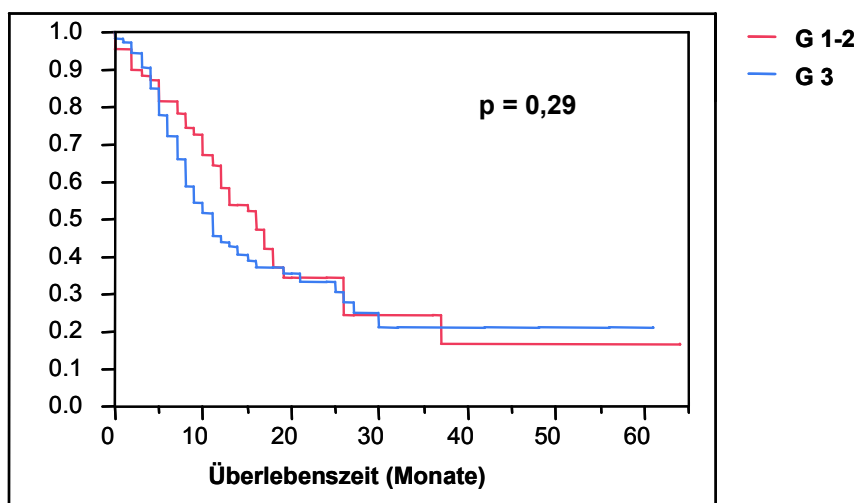


Abb. 30: Einfluss des histologischen Gradings auf das Gesamtüberleben.

3.2.5 Operation und Chemotherapie

Die lokoregionale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben war bei den operierten Patienten signifikant besser (Kaplan-Meier-Kurve: Abb. 31, 33). Hinsichtlich des metastasenfreien Überlebens zeigte sich bei erfolgter Operation ein positiver Trend (Abb. 32).

Tab. 14: Ergebnisse der univariaten Analysen zum Einfluss der Operation.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 2 Jahren (%)	p
Lokoregionale Tumorkontrolle			
Operation	77	71	<0,001
Keine Operation	52	36	
Metastasenfreies Überleben			
Operation	56	44	0,06
Keine Operation	47	34	
Gesamtüberleben			
Operation	69	59	<0,001
Keine Operation	40	23	

In den univariaten Analysen hatte eine zusätzlich zur Strahlentherapie applizierte Chemotherapie keinen signifikanten Einfluss auf die lokoregionale Tumorkontrolle, das metastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven: Abb. 34-36).

Tab. 15: Ergebnisse der univariaten Analysen zum Einfluss der Chemotherapie.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 2 Jahren (%)	p
Lokoregionale Tumorkontrolle			
Chemotherapie	68	48	0,27
Keine Chemotherapie	54	46	
Metastasenfreies Überleben			
Chemotherapie	52	38	0,97
Keine Chemotherapie	48	37	
Gesamtüberleben			
Chemotherapie	51	32	0,86
Keine Chemotherapie	46	34	

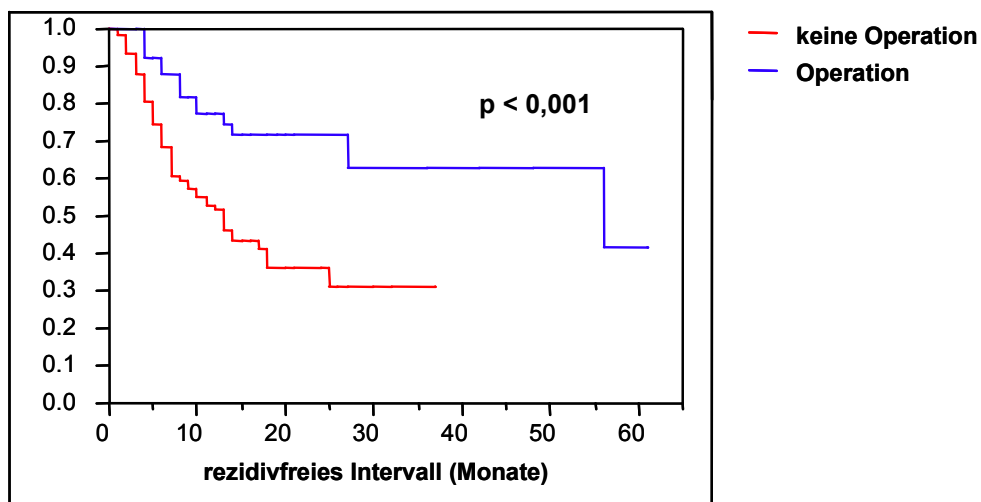


Abb. 31: Einfluss der Operation auf die lokoregionale Tumorkontrolle.

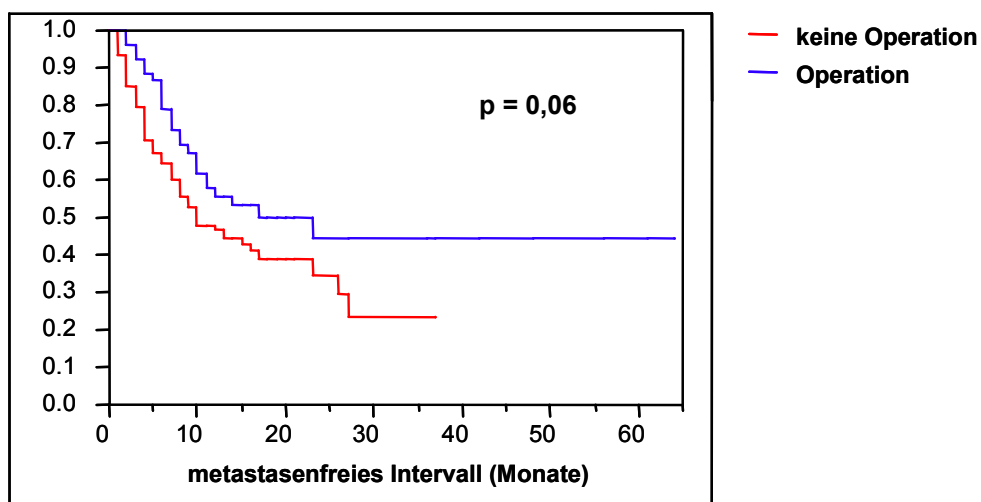


Abb. 32: Einfluss der Operation auf das metastasenfreie Überleben.

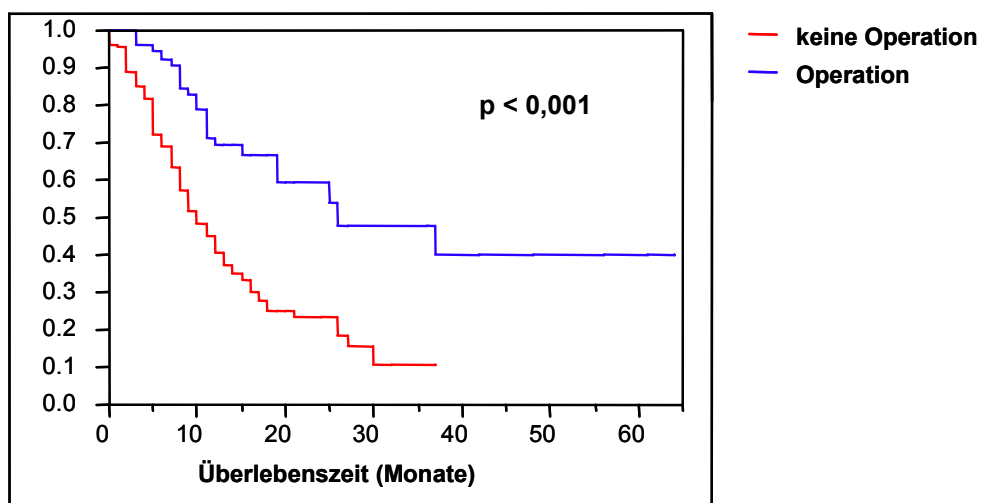


Abb. 33: Einfluss der Operation auf das Gesamtüberleben.

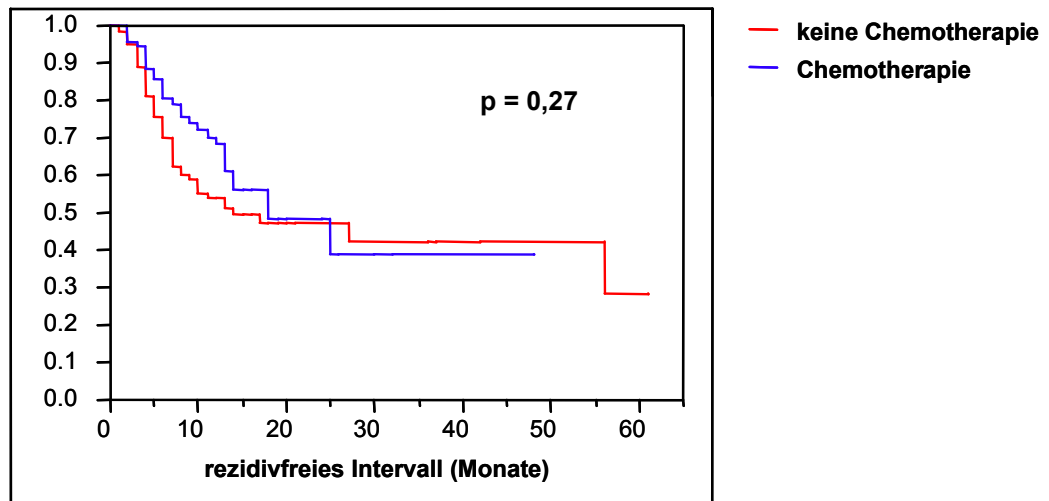


Abb. 34: Einfluss der Chemotherapie auf die lokoregionale Tumorkontrolle.

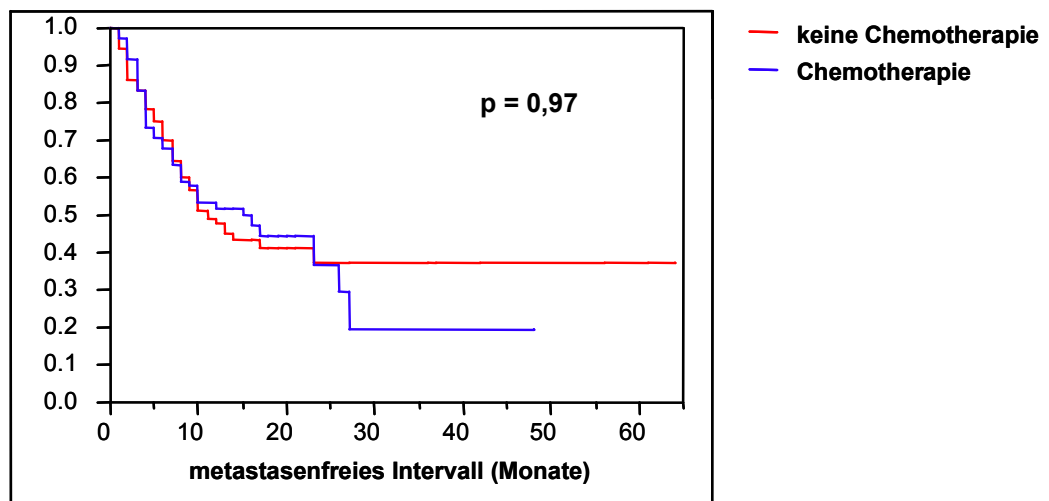


Abb. 35: Einfluss der Chemotherapie auf das metastasenfreie Überleben.

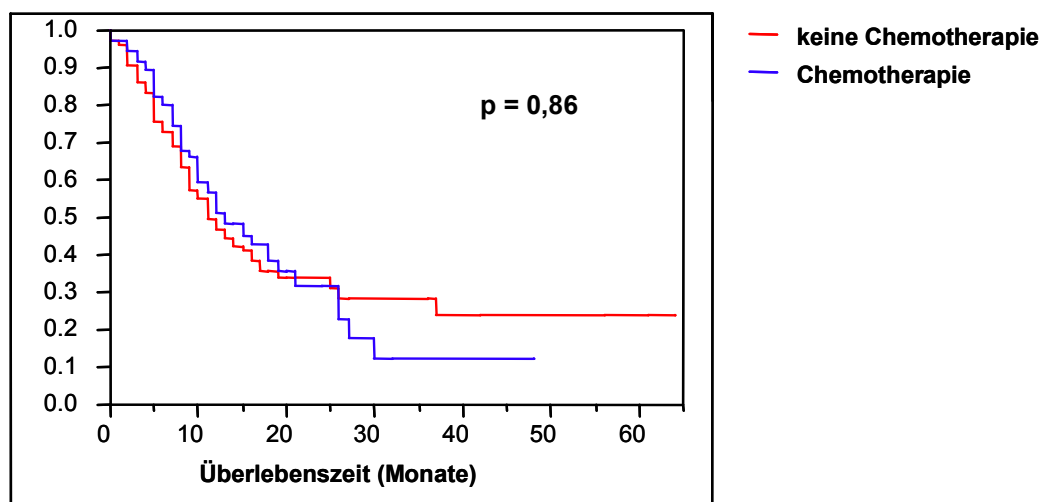


Abb. 36: Einfluss der Chemotherapie auf das Gesamtüberleben.

3.2.6 Rauchverhalten während der Strahlentherapie und Pack Years

Patienten, die während der Strahlentherapie rauchten, wiesen in der univariaten Analyse eine schlechtere lokoregionale Tumorkontrolle auf (Abb. 37). Auf das metastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben zeigten sich keine signifikanten Auswirkungen (Kaplan-Meier-Kurven: Abb. 38-39).

Tab. 16: Ergebnisse der univariaten Analysen zum Einfluss des Rauchverhaltens während der Strahlentherapie.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 2 Jahren (%)	p
Lokoregionale Tumorkontrolle			
Rauchen	46	34	<0,001
Kein Rauchen	71	59	
Metastasenfreies Überleben			
Rauchen	48	36	0,38
Kein Rauchen	54	46	
Gesamtüberleben			
Rauchen	45	25	0,20
Kein Rauchen	51	39	

Die Anzahl der Pack Years hatte auf keinen der drei Endpunkte einen signifikanten Einfluss, weder auf die lokoregionale Tumorkontrolle noch auf das metastasenfreie Überleben oder das Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven: Abb. 40-42).

Tab. 17: Ergebnisse der univariaten Analysen zum Einfluss der Pack Years.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 2 Jahren (%)	p
Lokoregionale Tumorkontrolle			
≤ 50 Pack Years	58	45	0,73
> 50 Pack Years	55	40	
Metastasenfreies Überleben			
≤ 50 Pack Years	54	40	0,98
> 50 Pack Years	48	37	
Gesamtüberleben			
≤ 50 Pack Years	50	35	0,46
> 50 Pack Years	44	27	

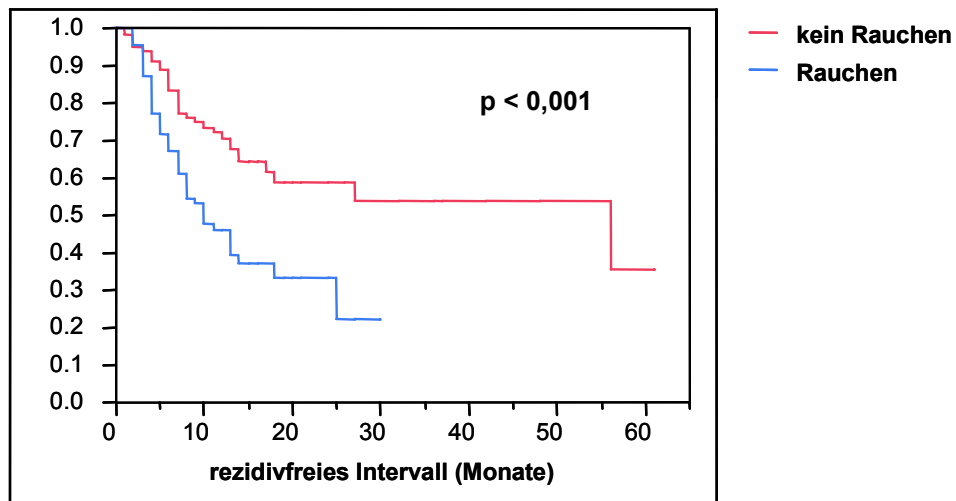


Abb. 37: Einfluss des Rauchverhaltens während der Strahlentherapie auf die lokoregionale Tumorkontrolle.

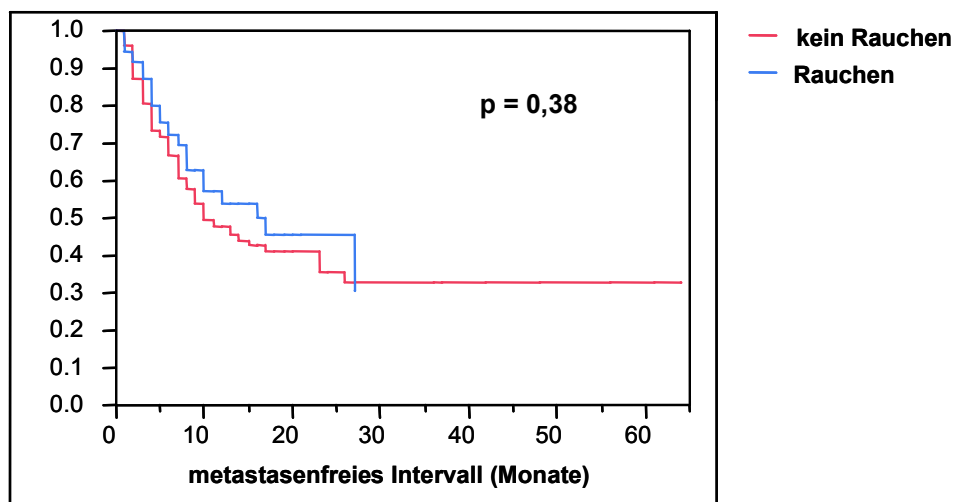


Abb. 38: Einfluss des Rauchverhaltens während der Strahlentherapie auf das metastasenfreie Überleben.

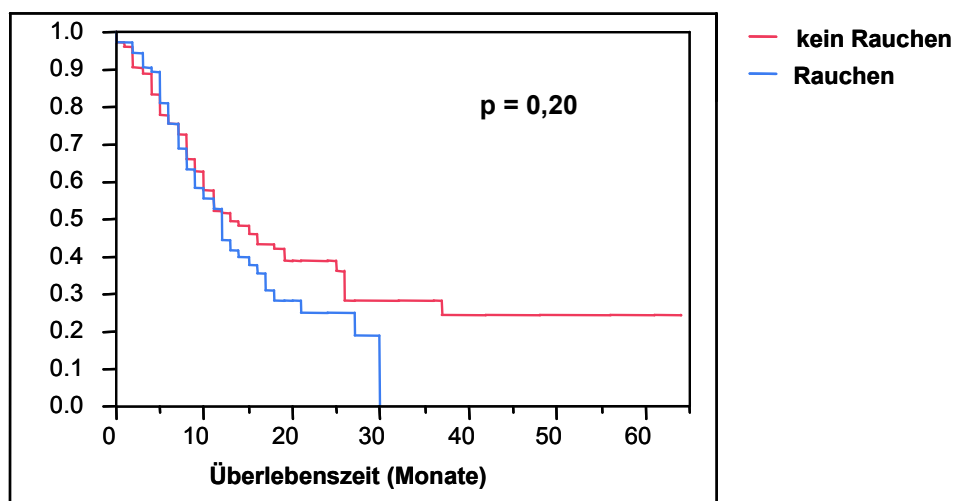


Abb. 39: Einfluss des Rauchverhaltens während der Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben.

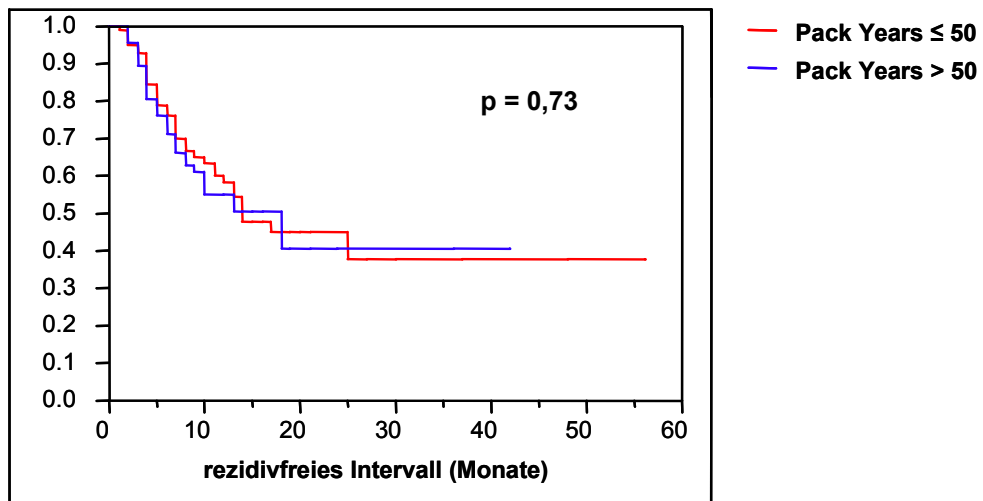


Abb. 40: Einfluss der Pack Years auf die lokoregionale Tumorkontrolle.

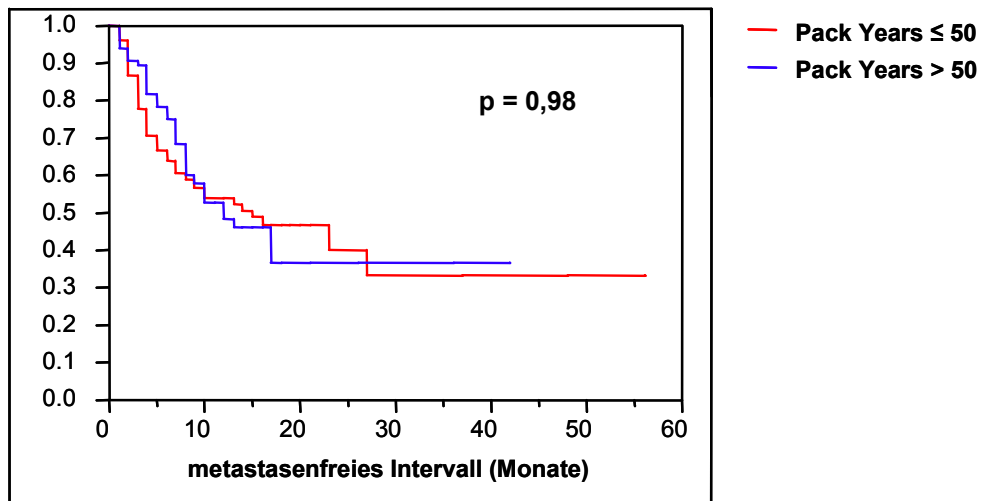


Abb. 41: Einfluss der Pack Years auf das metastasenfreie Überleben.

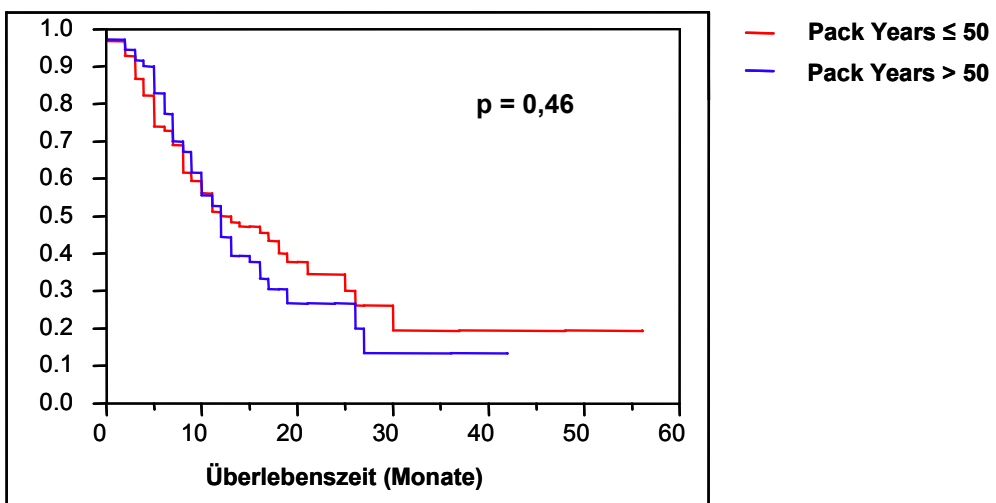


Abb. 42: Einfluss der Pack Years auf das Gesamtüberleben.

3.2.7 Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie und respiratorische Insuffizienz vor der Strahlentherapie

In den univariaten Analysen hatten Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie ≥ 12 g/dl einen signifikanten positiven Einfluss auf die lokoregionale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven: Abb. 43, 45). Hinsichtlich des metastasenfreien Überlebens war ein Trend erkennbar (Abb. 44).

Tab. 18: Ergebnisse der univariaten Analysen zum Einfluss der Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 2 Jahren (%)	p
Lokoregionale Tumorkontrolle			
Hb < 12 g/dl	52	41	0,013
Hb $\geq$ 12 g/dl	71	58	
Metastasenfreies Überleben			
Hb < 12 g/dl	42	34	0,08
Hb $\geq$ 12 g/dl	61	44	
Gesamtüberleben			
Hb < 12 g/dl	36	29	0,004
Hb $\geq$ 12 g/dl	66	41	

Das Vorliegen einer respiratorischen Globalinsuffizienz vor der Strahlentherapie war mit einer signifikant schlechteren lokoregionalen Tumorkontrolle und einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert (Kaplan-Meier-Kurven: Abb. 46, 48). Auf das metastasenfreie Überleben bestanden keine signifikanten Auswirkungen (Abb. 47).

Tab. 19: Ergebnisse der univariaten Analysen zum Einfluss der respiratorischen Insuffizienz vor der Strahlentherapie.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 2 Jahren (%)	p
Lokoregionale Tumorkontrolle			
Keine Insuffizienz	57	52	0,014
Partialinsuffizienz	64	50	
Globalinsuffizienz	31	0	
Metastasenfreies Überleben			
Keine Insuffizienz	65	54	0,10
Partialinsuffizienz	48	33	
Globalinsuffizienz	31	Unbekannt	
Gesamtüberleben			
Keine Insuffizienz	57	40	<0,001
Partialinsuffizienz	50	36	
Globalinsuffizienz	12	0	

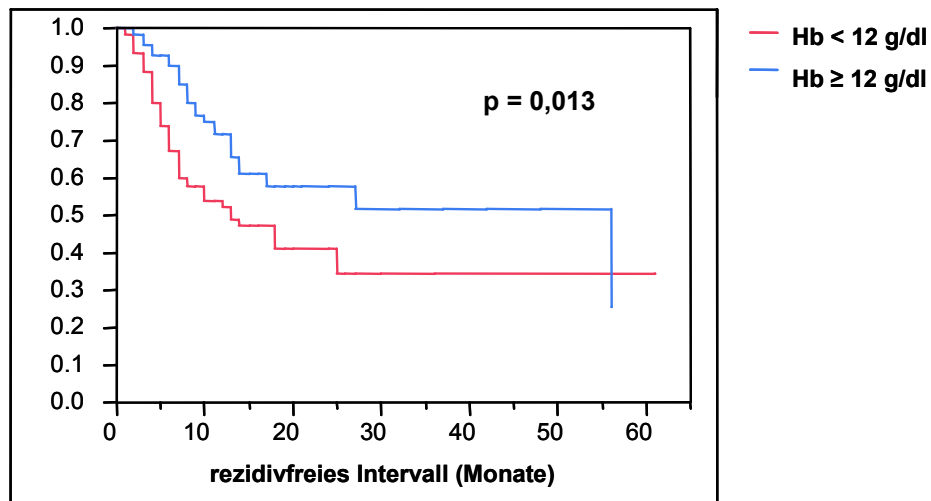


Abb. 43: Einfluss der Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie auf die lokoregionale Tumorkontrolle.

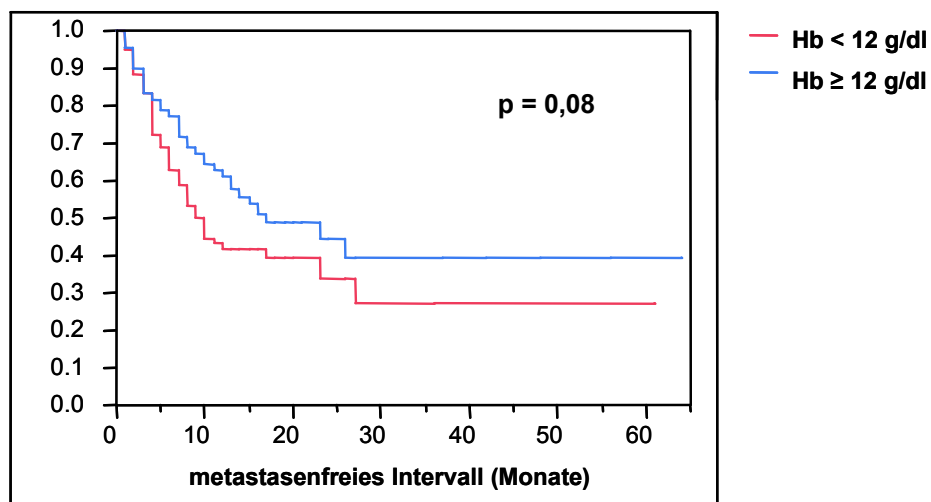


Abb. 44: Einfluss der Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie auf das metastasenfreie Überleben.

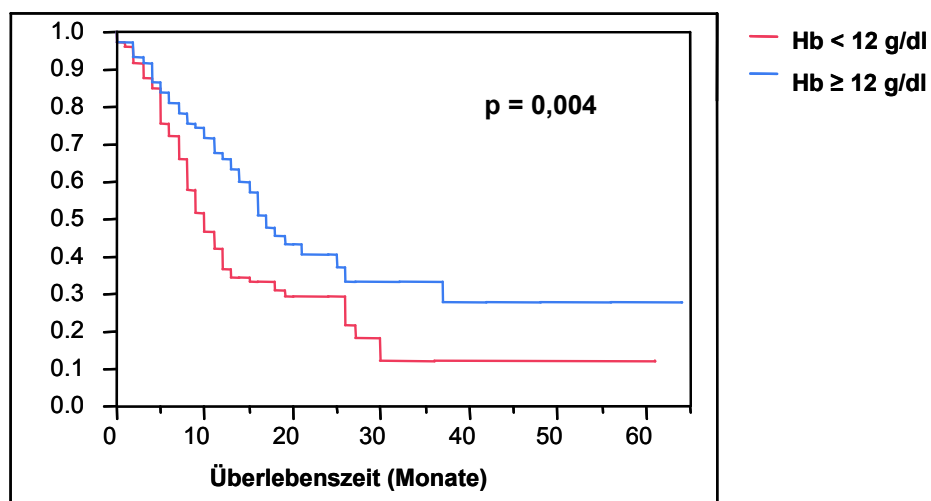


Abb. 45: Einfluss der Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben.

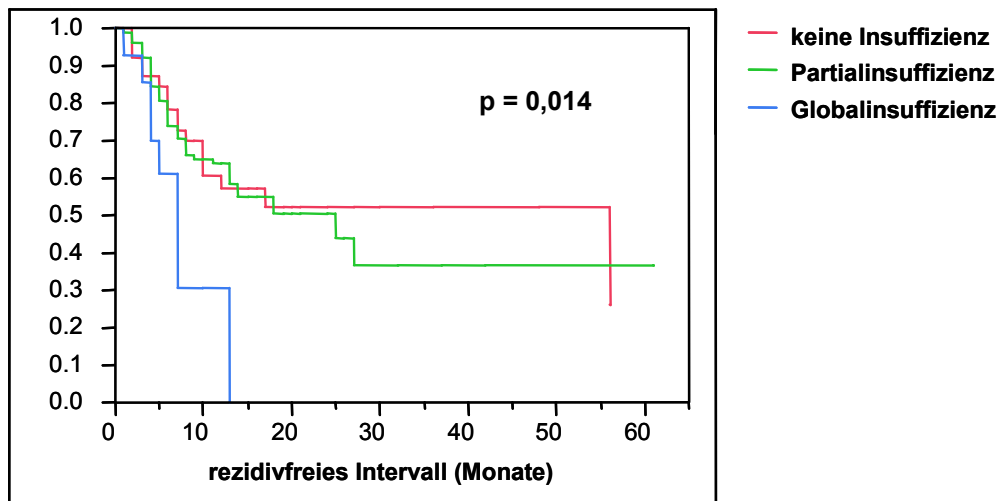


Abb. 46: Einfluss der respiratorischen Insuffizienz vor der Strahlentherapie auf die lokoregionale Tumorkontrolle.

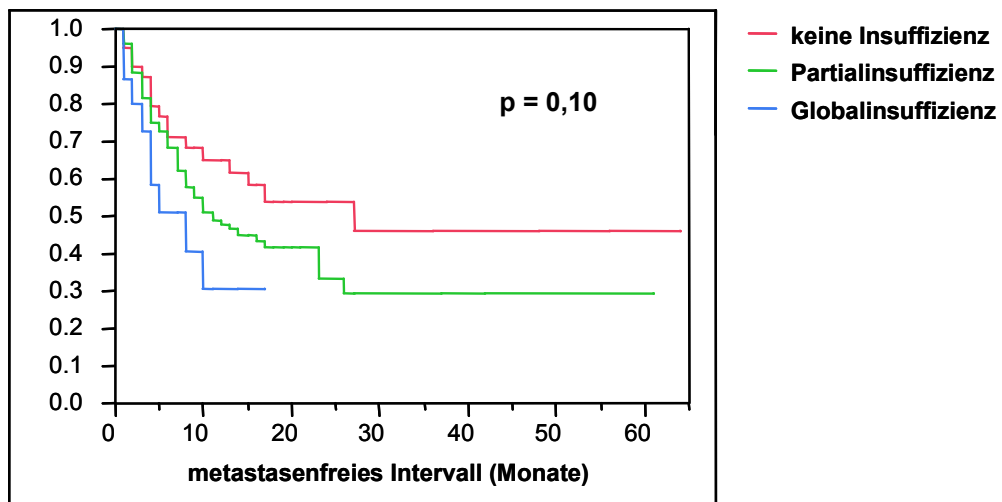


Abb. 47: Einfluss der respiratorischen Insuffizienz vor der Strahlentherapie auf das metastasenfreie Überleben.

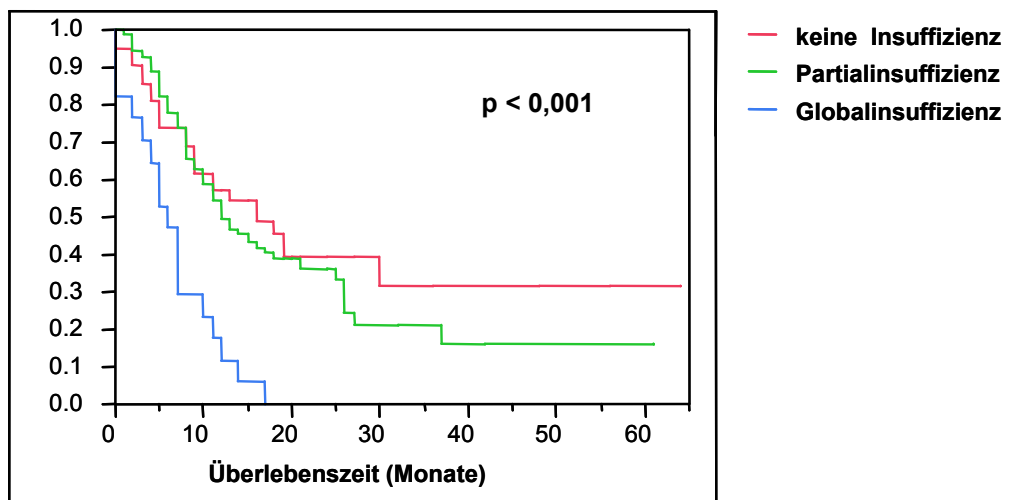


Abb. 48: Einfluss der respiratorischen Insuffizienz vor der Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben.

3.3 Multivarianzanalysen des Gesamtkollektivs

Im Folgenden sind die Ergebnisse der multivariaten Analysen zur lokoregionalen Tumorkontrolle, zum metastasenfreien Überleben und zum Gesamtüberleben tabellarisch zusammengefasst. Eingeschlossen wurden jeweils die in den univariaten Analysen signifikanten Faktoren.

Das AJCC-Stadium wurde, obwohl in den univariaten Analysen signifikant, nicht in die Multivarianzanalysen mit aufgenommen, da ein direkter Zusammenhang mit der T-Kategorie und der N-Kategorie besteht.

Die T-Kategorie hatte in den multivariaten Analysen auf alle drei Endpunkte signifikante Auswirkungen. Für die N-Kategorie wurde sowohl hinsichtlich des metastasenfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens ein signifikanter Einfluss nachgewiesen. Für das Gesamtüberleben waren zudem eine Operation und die respiratorische Insuffizienz vor der Strahlentherapie von signifikanter Bedeutung. Das Rauchen während der Strahlentherapie war mit einer signifikant schlechteren lokoregionalen Tumorkontrolle assoziiert.

Tab. 20: Multivarianzanalyse für die lokoregionale Tumorkontrolle.

AJCC-Stadium wurde nicht eingeschlossen (s. Text). (RT: Strahlentherapie)

	Relatives Risiko	95%-Konfidenz-intervall	p
Karnofsky-Index (≤70 versus >70)	0.72	0.44-1.18	0.19
T-Kategorie (T1-2 versus T3 versus T4)	1.59	1.17-2.21	0.003
N-Kategorie (N0-1 versus N2 versus N3)	1.24	0.93-1.69	0.15
Operation (nein versus ja)	0.63	0.31-1.21	0.17
Rauchen während der RT (nein versus ja)	1.74	1.06-2.89	0.029
Hämoglobin Werte während der RT (<12 g/dl versus ≥12 g/dl)	0.77	0.45-1.28	0.31
Respiratorische Insuffizienz vor RT (keine versus partial versus global)	1.27	0.78-2.09	0.34

Tab 21: Multivarianzanalyse für das metastasenfreie Überleben.
AJCC-Stadium wurde nicht eingeschlossen (s. Text).

	Relatives Risiko	95%-Konfidenz-intervall	p
Karnofsky-Index (≤70 versus >70)	0.67	0.44-1.01	0.07
T-Kategorie (T1-2 versus T3 versus T4)	1.59	1.24-2.06	<0.001
N-Kategorie (N0-1 versus N2 versus N3)	1.60	1.23-2.13	<0.001

Tab 22: Multivarianzanalyse für das Gesamtüberleben.
AJCC-Stadium wurde nicht eingeschlossen (s. Text). (RT: Strahlentherapie)

	Relatives Risiko	95%-Konfidenz-intervall	p
Karnofsky-Index (≤70 versus >70)	0.69	0.47-1.01	0.056
T-Kategorie (T1-2 versus T3 versus T4)	1.43	1.12-1.83	0.004
N-Kategorie (N0-1 versus N2 versus N3)	1.26	1.01-1.62	0.040
Operation (nein versus ja)	0.51	0.29-0.86	0.010
Hämoglobin Werte während RT (<12 g/dl versus ≥12 g/dl)	0.74	0.48-1.11	0.15
Respiratorische Insuffizienz vor RT (keine versus partial versus global)	1.56	1.06-2.31	0.023

3.4 Subgruppenanalysen

In den beiden Subgruppenanalysen lag der Schwerpunkt vor allem auf der prognostischen Bedeutung der Expression von Epo und Epo-R bzw. der Expression von VEGF und dessen Rezeptor FLT1. Analysiert wurden die Patienten des Gesamtkollektivs, deren Gewebeproben verfügbar waren und erfolgreich immunhistochemisch gefärbt werden konnten.

In der ersten Subgruppenanalyse wurden die prognostischen Auswirkungen einer Epo- und Epo-R-Expression der Tumorzellen anhand der Daten von 62 Patienten analysiert. In der zweiten Subgruppenanalyse standen zur Analyse des Einflusses einer VEGF- und FLT1-Expression die Daten von 61 Patienten zur Verfügung. In beiden Subgruppenanalysen wurden zusätzlich zu den immunhistochemischen Faktoren die 14 bereits für das Gesamtkollektiv untersuchten Prognosefaktoren mit eingeschlossen.

3.4.1 Subgruppenanalyse 1

3.4.1.1 Erythropoetin- und Erythropoetin-Rezeptor-Expression der Tumorzellen

Eine Erythropoetin (Epo)-Expression der Tumorzellen war in den univariaten Analysen signifikant mit schlechteren Ergebnissen hinsichtlich der lokoregionalen Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens assoziiert (Kaplan-Meier-Kurven: Abb. 49, 51). Auch in den multivariaten Analysen blieben die signifikanten Auswirkungen auf die lokoregionale Tumorkontrolle (RR:5,99; 95%-KI:1,54-40,29; $p=0,007$) und das Gesamtüberleben (RR:5,92; 95%-KI:1,84-26,84; $p=0,002$) bestehen. Für das metastasenfreie Überleben war in der univariaten Analyse ein Trend erkennbar (Abb. 50).

Tab. 23: Ergebnisse der univariaten Analysen zum Einfluss der Epo-Expression.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 2 Jahren (%)	p
Lokoregionale Tumorkontrolle			
Keine Epo-Expression	93	86	0,001
Epo-Expression	60	35	
Metastasenfreies Überleben			
Keine Epo-Expression	63	63	0,073
Epo-Expression	58	23	
Gesamtüberleben			
Keine Epo-Expression	81	81	0,001
Epo-Expression	62	31	

Für die Erythropoetin-Rezeptor (Epo-R)-Expression der Tumorzellen zeigte sich ein nicht signifikanter negativer Einfluss auf die lokoregionale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben (Kalpan-Meier-Kurve: Abb. 52, 54). Hinsichtlich des metastasenfreen Überlebens waren die Auswirkungen einer Epo-R-Expression sowohl in der univariaten (Abb. 53) als auch in der multivariaten Analyse signifikant (RR:2,54; 95%-KI:1,15-6,44; p=0,021).

Tab. 24: Ergebnisse der univariaten Analysen zum Einfluss der Epo-R-Expression.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 2 Jahren (%)	p
Lokoregionale Tumorkontrolle			
Keine Epo-R-Expression	79	71	0,10
Epo-R Expression	66	41	
Metastatenfreies Überleben			
Keine Epo-R-Expression	70	62	0,027
Epo-R-Expression	50	27	
Gesamtüberleben			
Keine Epo-R-Expression	67	67	0,16
Epo-R-Expression	64	35	

Eine Untergruppenanalyse verglich die Prognose der Patienten, deren Tumore eine Epo- und Epo-R-Koexpression aufwiesen, mit der Prognose der Patienten, deren Tumore weder Epo noch Epo-R exprimierten. Hierbei zeigten die Patienten, in deren Tumoren eine Epo- und Epo-R-Koexpression nachgewiesen wurde, für alle drei Endpunkte signifikant schlechtere Ergebnisse (Kalpan-Meier-Kurven: Abb. 55-57).

Tab. 25: Ergebnisse der Untergruppenanalyse zum Einfluss der Epo- und Epo-R-Koexpression.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 2 Jahren (%)	p
Lokoregionale Tumorkontrolle			
Keine Expression von Epo u. Epo-R	89	89	0,010
Koexpression von Epo u. Epo-R	61	32	
Metastatenfreies Überleben			
Keine Expression von Epo u. Epo-R	78	78	0,016
Koexpression von Epo u. Epo-R	56	20	
Gesamtüberleben			
Keine Expression von Epo u. Epo-R	89	89	0,003
Koexpression von Epo u. Epo-R	67	27	

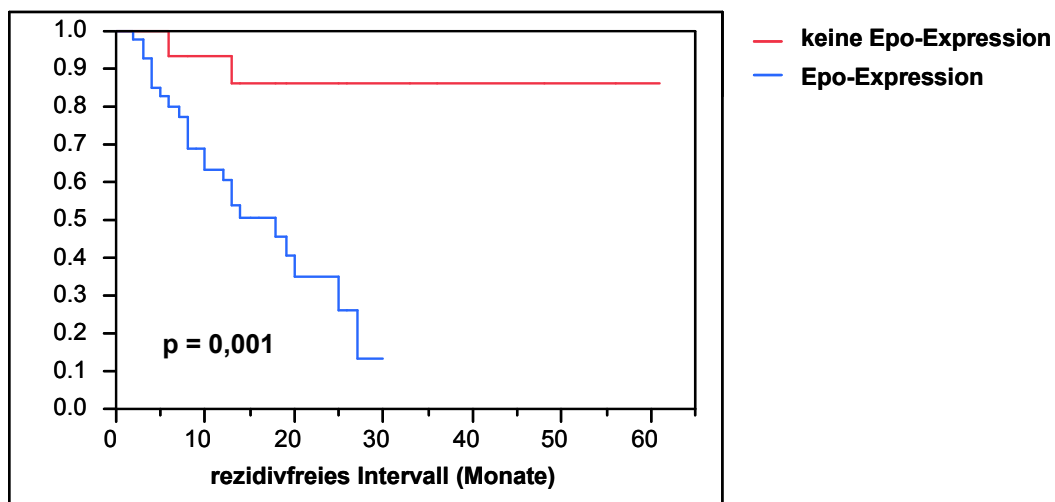


Abb. 49: Einfluss der Epo-Expression auf die lokoregionale Tumorkontrolle.

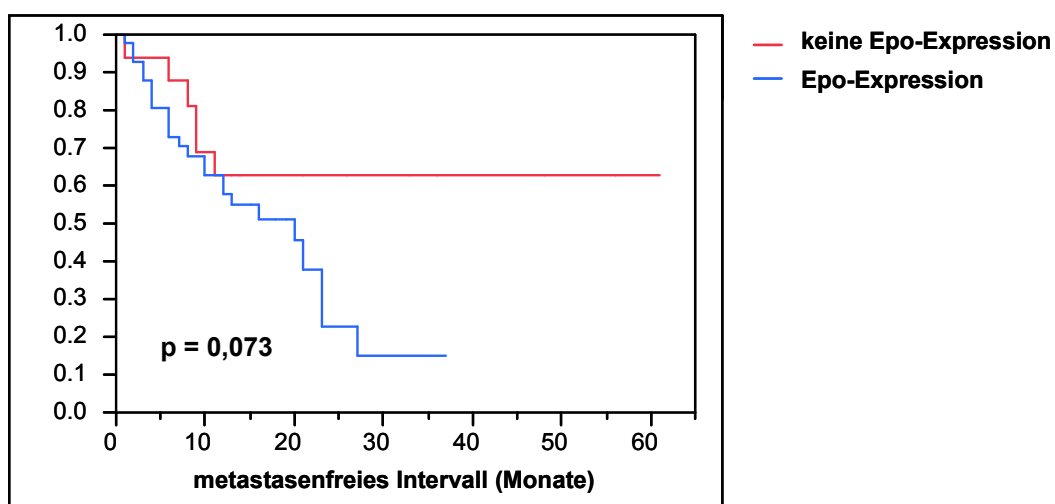


Abb. 50: Einfluss der Epo-Expression auf das metastasenfreie Überleben.

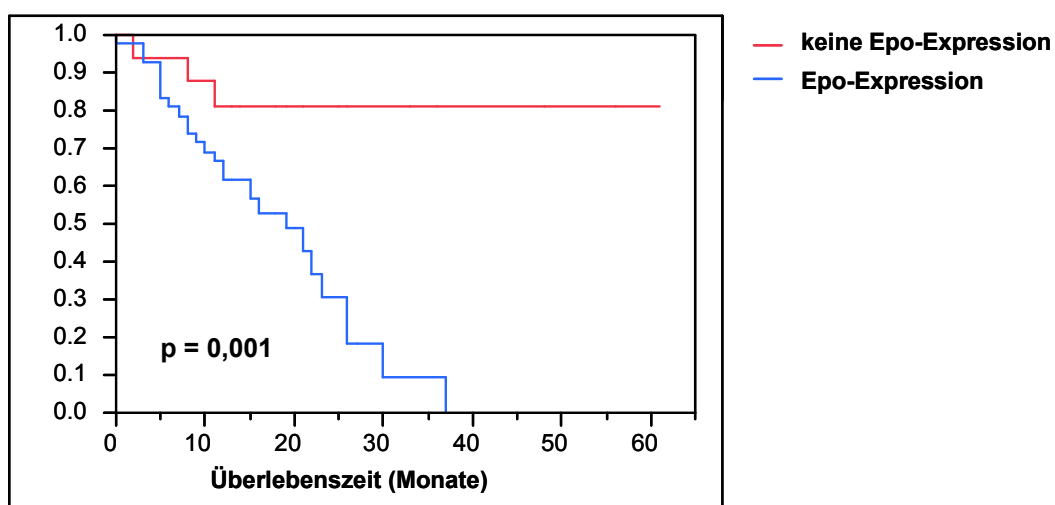


Abb. 51: Einfluss der Epo-Expression auf das Gesamtüberleben.

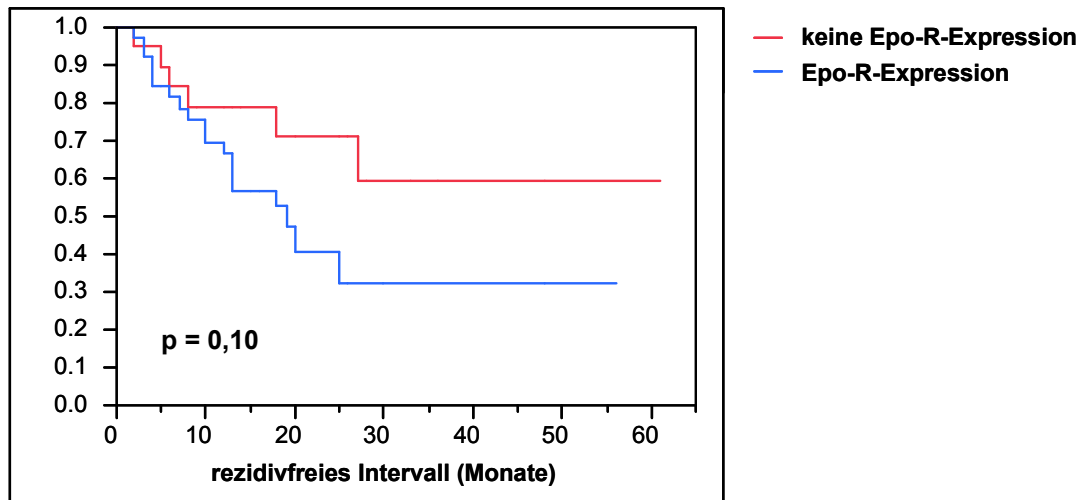


Abb. 52: Einfluss der Epo-R-Expression auf die lokoregionale Tumorkontrolle.

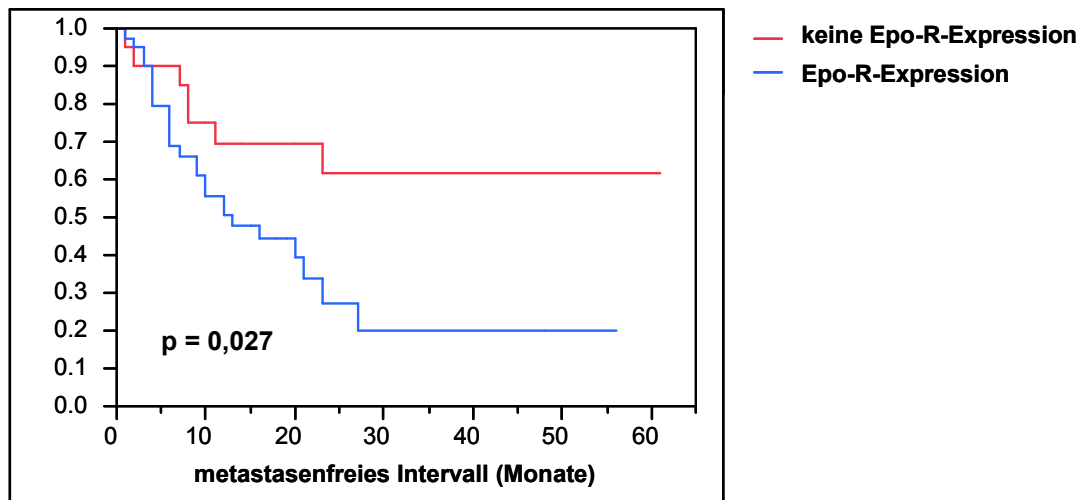


Abb. 53: Einfluss der Epo-R-Expression auf das metastasenfreie Überleben.

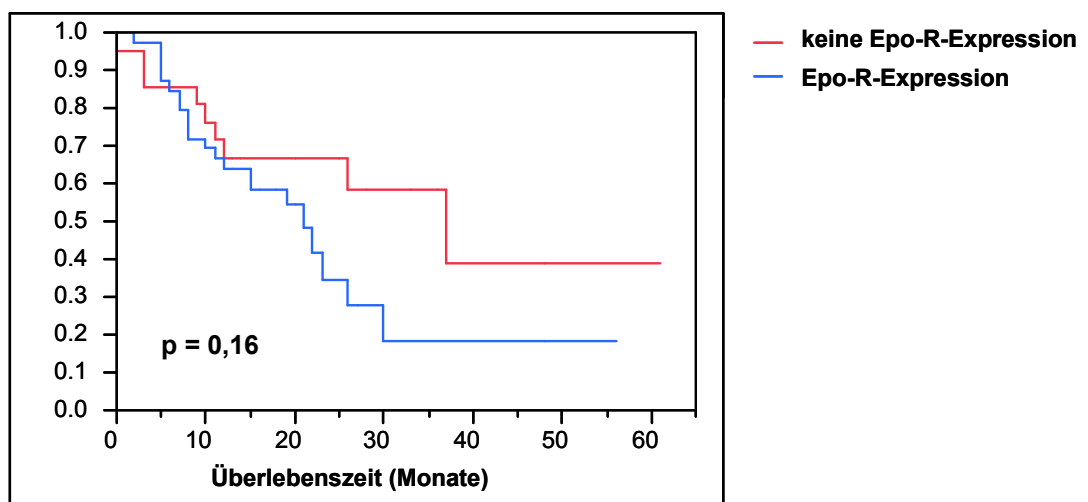


Abb. 54: Einfluss der Epo-R-Expression auf das Gesamtüberleben.

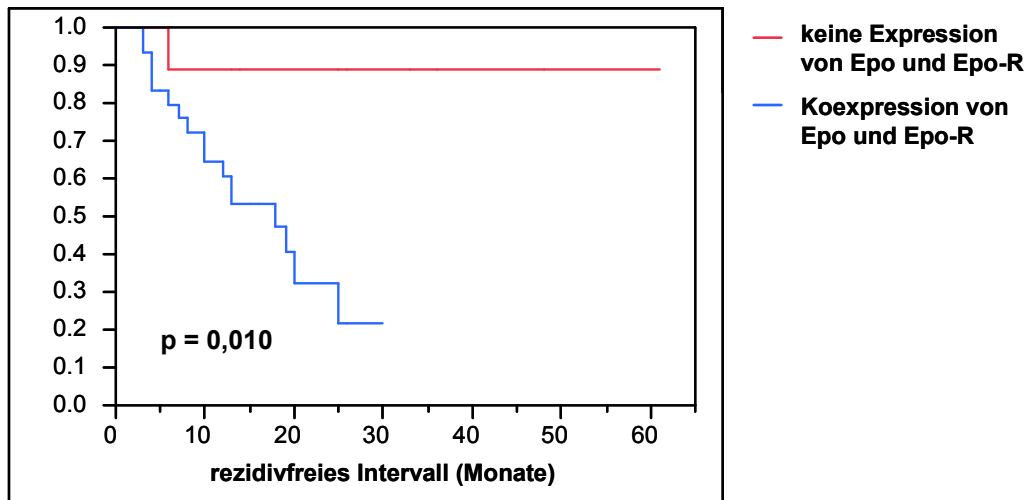


Abb. 55: Einfluss der Epo- und Epo-R-Koexpression auf die lokoregionale Tumorkontrolle

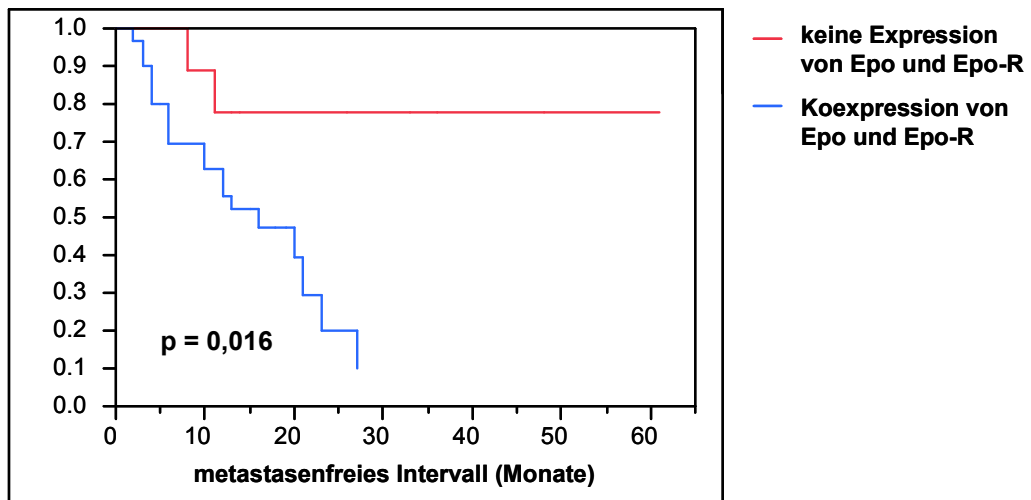


Abb. 56: Einfluss der Epo- und Epo-R-Koexpression auf das metastasenfreie Überleben.

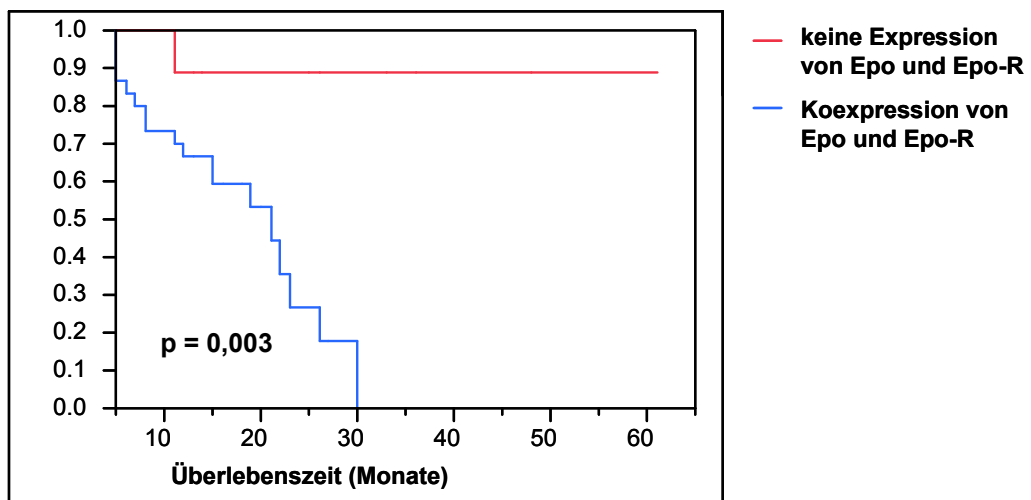


Abb. 57: Einfluss der Epo- und Epo-R-Koexpression auf das Gesamtüberleben

3.4.1.2 Weitere Ergebnisse der ersten Subgruppenanalyse

Ein Lokalrezidiv war bei 27 der 62 Patienten (44%) zu verzeichnen. Bei 70% der Patienten bestand nach 1 Jahr und bei 51% nach 2 Jahren eine lokoregionale Tumorkontrolle. In der univariaten Analyse war eine bessere lokoregionale Tumorkontrolle signifikant assoziiert mit niedrigem AJCC-Stadium ($p < 0,048$), erfolgter Operation ($p < 0,043$) und keinem Rauchen während der Strahlentherapie ($p = 0,024$). Ein Trend war für einen Karnofsky-Index > 70 ($p = 0,08$) und eine niedrige N-Kategorie ($p = 0,07$) nachzuweisen.

In der multivariaten Analyse zur lokoregionalen Tumorkontrolle blieb das AJCC-Stadium (RR:4,61; 95%-KI:1,30-29,55; $p = 0,015$) signifikant, während der Raucherstatus während der Strahlentherapie (RR:2,29; 95%-KI:0,93-5,69; $p = 0,07$) einen Trend erkennen ließ und die Operation (RR:1,06; 95%-KI:0,42-2,63; $p = 0,90$) nicht signifikant war.

Bei 32 der 62 Patienten traten im Verlauf Metastasen auf. Nach 1 Jahr waren 58% und nach 2 Jahren noch 41% der Patienten metastasenfrei. Die Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie hatten sowohl in der univariaten ($p = 0,059$) als auch in der multivariaten Analyse (RR:2,07; 95%-KI:0,99-4,73; $p = 0,054$) fast signifikante Einflüsse auf das metastasenfreie Überleben.

Das mediane Gesamtüberleben der 62 Patienten lag bei 22,5 Monaten. Nach einem Jahr betrug die Überlebensrate 67% und nach 2 Jahren noch 48%. In der univariaten Analyse hatten eine niedrige N-Kategorie ($p = 0,009$), eine Operation ($p = 0,039$) und Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie von ≥ 12 g/dl ($p = 0,016$) signifikante positive Auswirkungen auf das Gesamtüberleben.

In der multivariaten Analyse zum Gesamtüberleben zeigte sich die N-Kategorie signifikant (RR:1,58; 95%-KI:1,01-2,74; $p = 0,045$), während die Hämoglobinwerte während der Therapie (RR:2,23; 95%-KI:0,95-5,95; $p = 0,07$) einen Trend aufwiesen und die Operation (RR:1,08; 95%-KI:0,51-2,44; $p = 0,82$) nicht signifikant war.

3.4.2 Subgruppenanalyse 2

3.4.2.1 VEGF- und FLT1-Expression der Tumorzellen

Die VEGF-Expression der Tumorzellen hatte in den univariaten Analysen keinerlei signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patienten, weder auf die lokoregionale Tumorkontrolle noch auf das metastasenfreie Überleben oder das Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurven: Abb. 58-60).

Tab. 26: Ergebnisse der univariaten Analysen zum Einfluss der VEGF-Expression.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 2 Jahren (%)	p
Lokoregionale Tumorkontrolle			
Keine VEGF-Expression	63	39	0,26
VEGF-Expression	78	67	
Metastasenfreies Überleben			
Keine VEGF-Expression	58	37	0,80
VEGF-Expression	57	42	
Gesamtüberleben			
Keine VEGF-Expression	74	48	0,59
VEGF-Expression	65	55	

Auch für die FLT1-Expression konnten auf keinen der drei Endpunkte signifikante Auswirkungen nachgewiesen werden (Kaplan-Meier-Kurven: Abb. 61-63).

Tab. 27: Ergebnisse der univariaten Analysen zum Einfluss der FLT1-Expression.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 2 Jahren (%)	p
Lokoregionale Tumorkontrolle			
Keine FLT1-Expression	70	56	0,70
FLT1-Expression	77	57	
Metastasenfreies Überleben			
Keine FLT1-Expression	61	48	0,61
FLT1-Expression	56	36	
Gesamtüberleben			
Keine FLT1-Expression	72	45	0,85
FLT1-Expression	68	58	

Eine Untergruppenanalyse verglich das Outcome der Patienten mit einer VEGF- und FLT1-Koexpression mit dem Outcome der Patienten, deren Tumore weder eine Expression von VEGF noch von FLT1 aufwiesen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der lokoregionalen Tumorkontrolle, des metastasenfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens (Kaplan-Meier-Kurven: Abb. 64-66)

Tab. 28: Ergebnisse der univariaten Analysen zum Einfluss der VEGF- und FLT1-Koexpression.

	Nach 1 Jahr (%)	Nach 2 Jahren (%)	p
Lokoregionale Tumorkontrolle			
Keine Expression von VEGF und FLT1	55	34	0,21
Koexpression von VEGF und FLT1	79	64	
Metastasenfreies Überleben			
Keine Expression von VEGF und FLT1	55	41	0,92
Koexpression von VEGF und FLT1	53	38	
Gesamtüberleben			
Keine Expression von VEGF und FLT1	64	32	0,90
Koexpression von VEGF und FLT1	60	55	

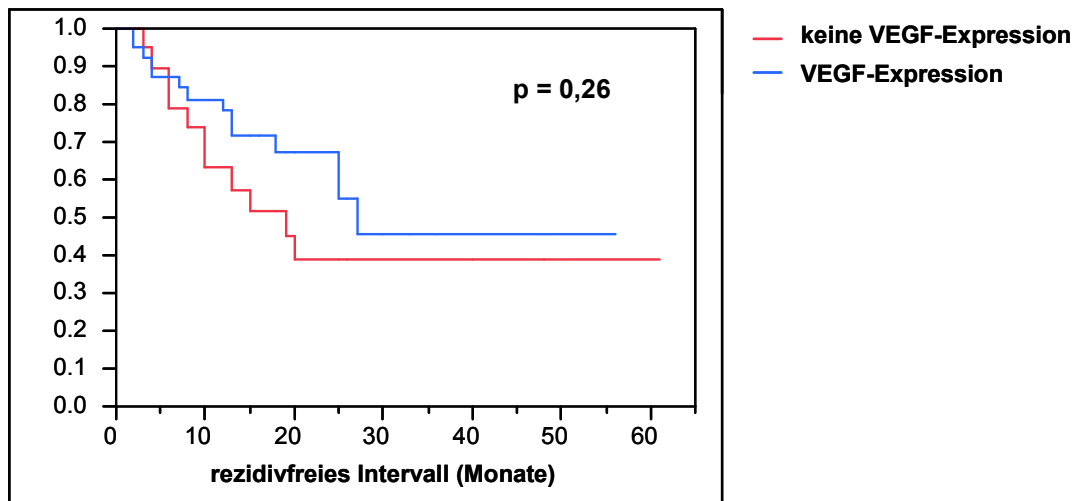


Abb. 58: Einfluss der VEGF-Expression auf die lokoregionale Tumorkontrolle.

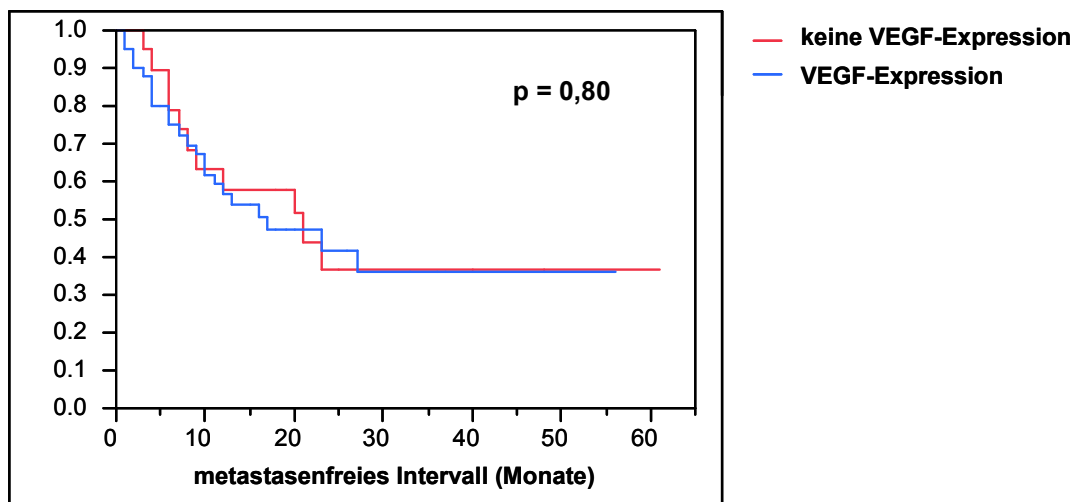


Abb. 59: Einfluss der VEGF-Expression auf das metastasenfreie Überleben.

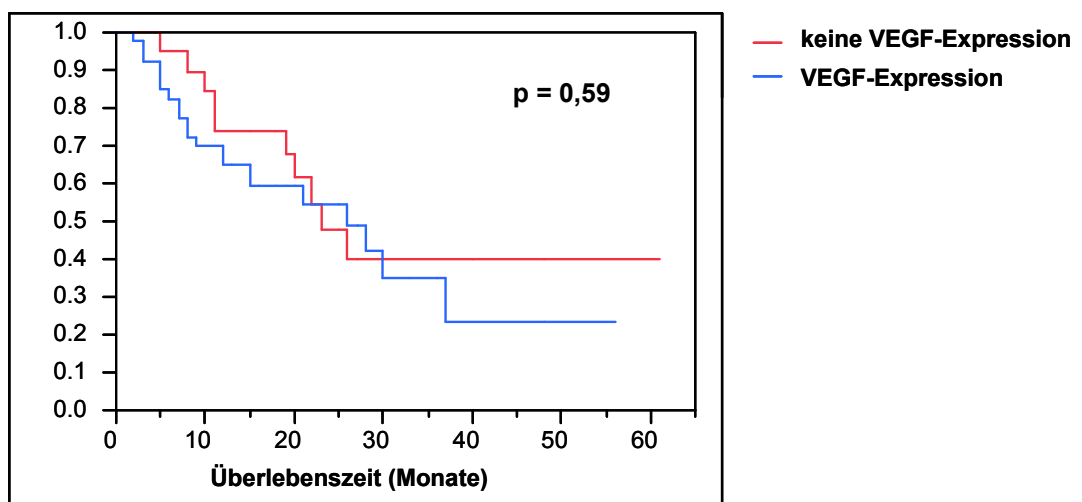


Abb. 60: Einfluss der VEGF-Expression auf das Gesamtüberleben.

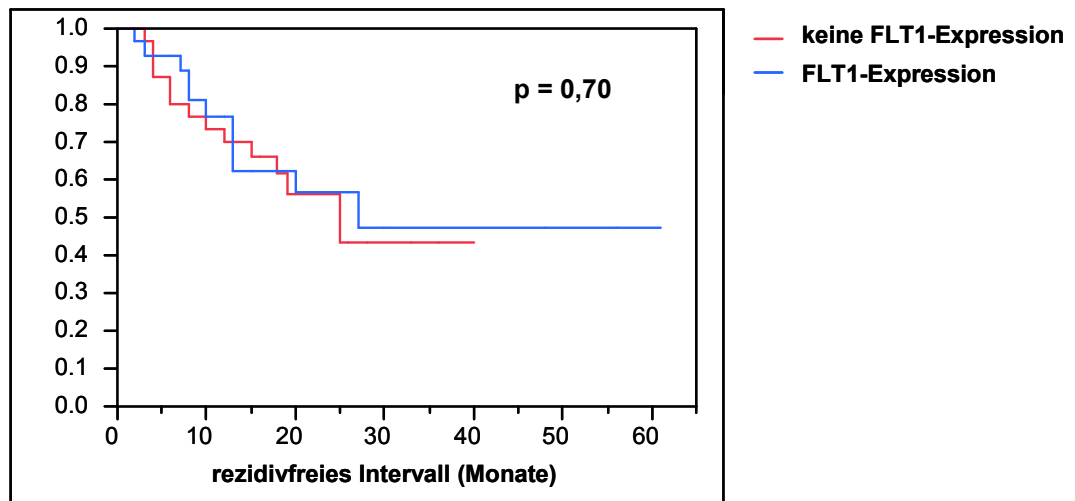


Abb. 61: Einfluss der FLT1-Expression auf die lokoregionale Tumorkontrolle.

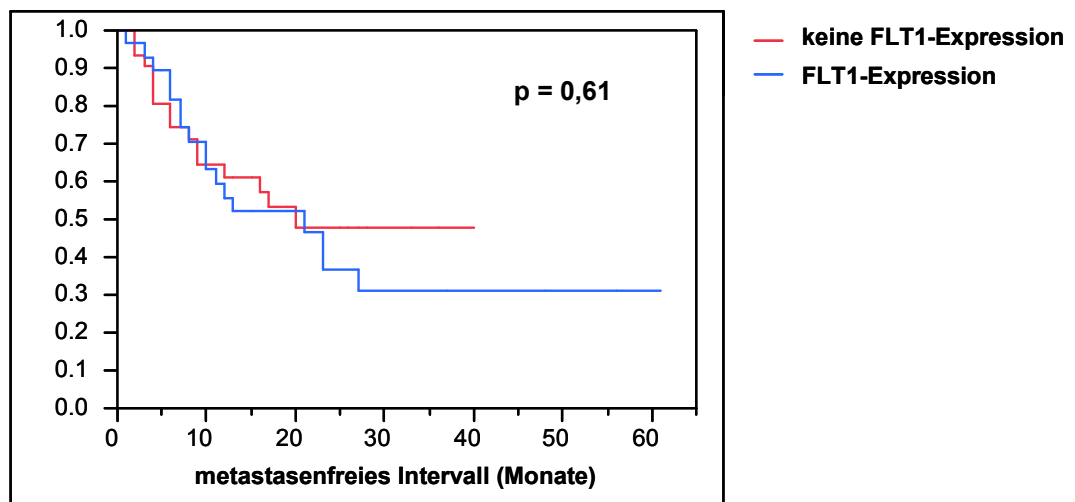


Abb. 62: Einfluss der FLT1-Expression auf das metastasenfreie Überleben.

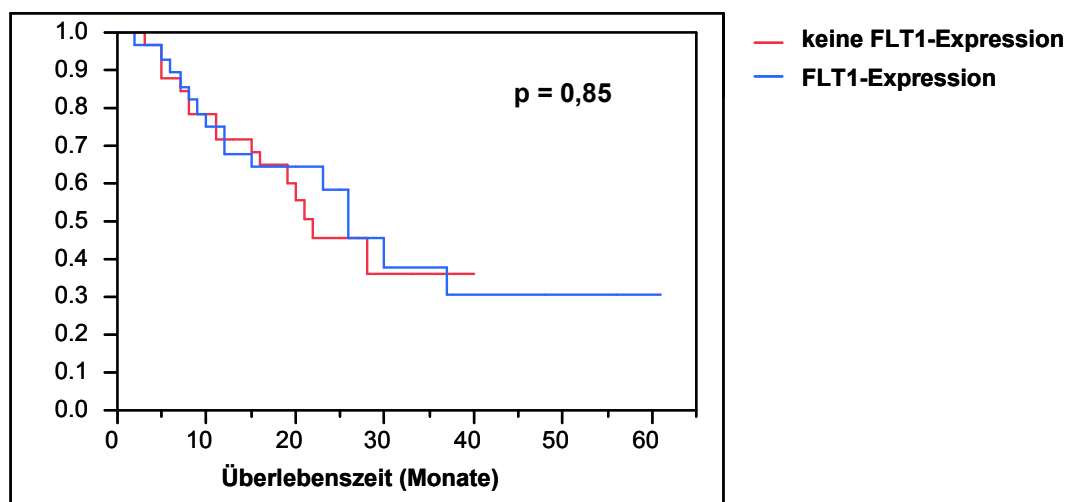


Abb. 63: Einfluss der FLT1-Expression auf das Gesamtüberleben.

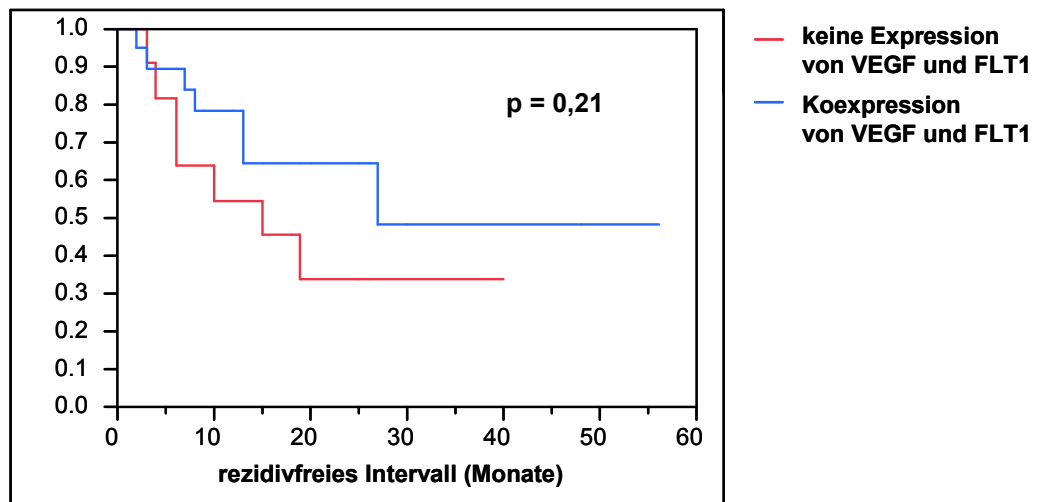


Abb. 64: Einfluss der VEGF- und FLT1-Koexpression auf die lokoregionale Tumorkontrolle.

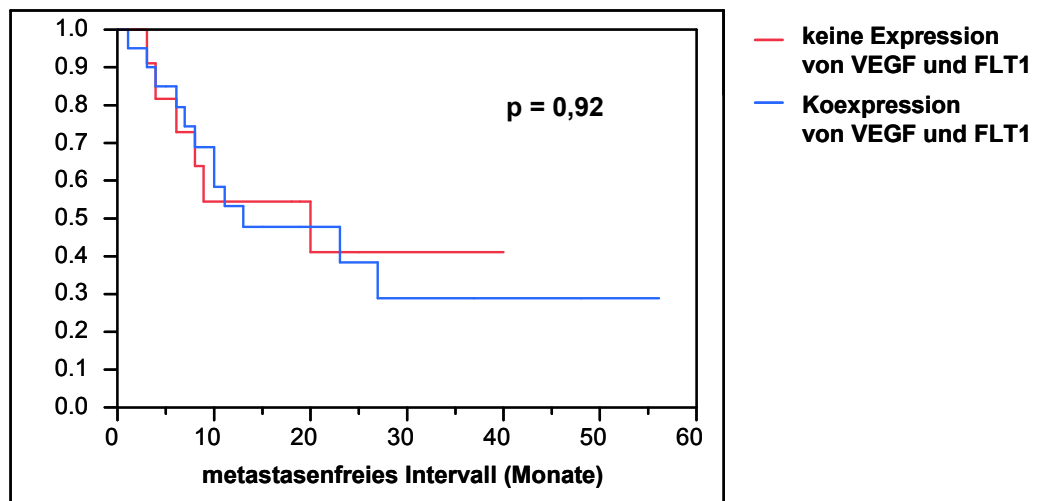


Abb. 65: Einfluss der VEGF- und FLT1-Koexpression auf das metastasenfreie Überleben.

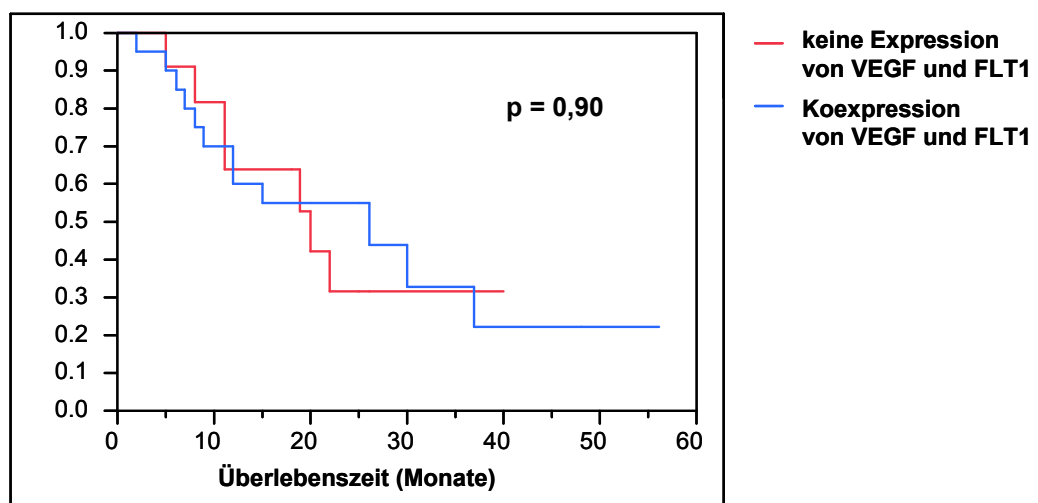


Abb. 66: Einfluss der VEGF- und FLT1-Koexpression auf das Gesamtüberleben.

3.4.2.2 Weitere Ergebnisse der zweiten Subgruppenanalyse

Zu einem Lokalrezidiv kam es bei 26 der 61 Patienten im Median nach 9 Monaten. Eine lokoregionale Tumorkontrolle bestand nach einem Jahr bei 73% und nach zwei Jahren bei 56% der Patienten. In der univariaten Analyse war eine bessere lokoregionale Tumorkontrolle signifikant assoziiert mit niedrigerer T-Kategorie ($p=0,046$), niedrigerer N-Kategorie ($p=0,047$), niedrigerem AJCC-Stadium ($p=0,025$) und keinem Rauchen während der Strahlentherapie ($p=0,012$). Für eine Operation vor der Strahlentherapie zeigte sich ein Trend ($p=0,06$).

Die N-Kategorie (RR:2,59; 95%-KI:1,05-7,31; $p=0,037$) blieb in der multivariaten Analyse signifikant, während das Rauchverhalten während der Strahlentherapie (RR:2,29; 95%-KI:0,99-5,30; $p=0,052$) fast signifikant war. Die T-Kategorie (RR:1,25; 95%-KI:0,81-1,92; $p=0,31$) und die Operation (RR:1,35; 95%-KI:0,56-3,33; $p=0,50$) erreichten keine Signifikanz.

Bei 33 der 61 Patienten traten Fernmetastasen auf (im Median nach 8 Monaten). Metastasenfrei waren nach einem Jahr 57% und nach zwei Jahren 39% der Patienten.

Ein längeres metastasenfreies Überleben war in der univariaten Analyse signifikant assoziiert mit niedrigerer T-Kategorie ($p=0,034$) und niedrigerer N-Kategorie ($p=0,027$). Für Hämoglobinwerte ≥ 12 g/dl während der Strahlentherapie bestand ein fast signifikanter Einfluss ($p=0,053$), während sich für die Histologie ($p=0,08$) ein Trend zeigte.

In der multivariaten Analyse blieb die N-Kategorie (RR:1,49; 95%-KI:1,02-2,30; $p=0,040$) signifikant, während für die T-Kategorie (RR:1,38; 95%-KI:0,97-1,95; $p=0,07$) ein Trend blieb. Die Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie (RR:1,70; 95%-KI:0,79-4,00; $p=0,18$) waren nicht signifikant.

Das Gesamtüberleben lag im Median bei 22,5 Monaten. Die Überlebensraten betrugen nach einem Jahr 68% und nach 2 Jahren 51%. In der univariaten Analyse war ein besseres Gesamtüberleben signifikant mit niedrigerer T-Kategorie ($p=0,028$), niedrigerer N-Kategorie ($p=0,003$), keinem Rauchen während der Strahlentherapie ($p=0,047$) und Hämoglobinwerten ≥ 12 g/dl während der Strahlentherapie ($p=0,019$) assoziiert.

In der multivariaten Analyse für das Gesamtüberleben blieb die N-Kategorie (RR:1,80; 95%-KI:1,14-3,14; $p=0,011$) signifikant, während sich für das Rauchverhalten während der Strahlentherapie (RR:1,92; 95%-KI:0,90-4,09; $p=0,09$) ein Trend zeigte. Die T-Kategorie (RR:1,27; 95%-KI:0,86-1,89; $p=0,22$) und die Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie (RR:1,90; 95%-KI:0,87; $p=0,11$) waren in der multivariaten Analyse nicht signifikant.

4. Diskussion

4.1 Anämie und die Prognose von Tumorpatienten

Bei Tumorpatienten liegt häufig eine Anämie vor, insbesondere bei Patienten mit einem Bronchialkarzinom. Eine retrospektive Analyse zeigte, dass 41% aller Patienten bereits vor Beginn der Strahlentherapie Hämoglobinwerte <12 g/dl aufwiesen. Im Verlauf der Behandlung stieg der Anteil auf 54% an [49]. Patienten, die zusätzlich eine Chemotherapie erhielten, entwickelten besonders häufig eine Anämie.

Eine Anämie bei Tumorpatienten ist nicht nur mit einer Einschränkung der Lebensqualität verbunden, sondern kann auch negative Auswirkungen auf das Therapieansprechen und die Prognose der Patienten haben.

Für das NSCLC sind bisher in einigen Studien die prognostischen Einflüsse der prätherapeutischen Hämoglobinwerte auf das Outcome strahlentherapeutisch behandelter Patienten untersucht worden [74, 83, 94, 100, 114, 119, 141, 143, 144].

In den meisten dieser Studien zeigten sich bei Patienten mit höheren Hämoglobinwerten vor der Strahlentherapie bessere Überlebensraten [74, 100, 119, 141, 143, 144], ein besseres Therapieansprechen [94] und weniger Lokalrezidive [74]. Werner-Wasik et al. untersuchten ein Kollektiv von 1999 Patienten mit einem NSCLC in den Stadien II-IIIb. Die Patienten, deren Hämoglobinwerte vor der Strahlentherapie im Normbereich lagen, zeigten signifikant längere mediane Überlebenszeiten als die Patienten mit einer prätherapeutischen Anämie (9,5 Monate versus 7,8 Monate, $p=0,002$) [141]. Eine Studie von Langendijk et al. umfasste 526 strahlentherapeutisch behandelte Patienten mit einem NSCLC in den Stadien I-IIIb [74]. Bei Vorliegen von prätherapeutisch höheren Hämoglobinwerten wurden sowohl ein längeres Gesamtüberleben als auch eine bessere lokoregionale Tumorkontrolle erzielt. Diese Ergebnisse blieben auch in den multivariaten Analysen signifikant (relatives Risiko (RR):1,2; 95%-Konfidenzintervall (95%-KI):1,1-1,4; $p=0,02$ bzw. RR:1,1; 95%-KI:1,0-1,2; $p=0,008$). Auf die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen waren analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Auswirkungen der Hämoglobinwerte nachzuweisen.

Lediglich in zwei Studien mit Patienten mit einem NSCLC waren keine prognostischen Auswirkungen des prätherapeutischen Hämoglobinwerts zu verzeichnen [83, 114]. MacRae et al. konnten jedoch bei Vorliegen eines stärkeren prozentualen Abfalls des Hämoglobinlevels während der Strahlentherapie schlechtere Überlebensraten nachweisen [83].

Wichtiger noch als die Hämoglobinwerte vor der Therapie, v.a. auch hinsichtlich der Wirksamkeit der Strahlentherapie, könnten noch die Hämoglobinwerte während der Therapie sein, da die Hämoglobinwerte während der Behandlung ein besserer Indikator für die Tumoroxygenierung unter der Strahlentherapie sind als die Hämoglobinwerte vor der Therapie. In der vorliegenden Studie wurden erstmals die prognostischen Auswirkungen der Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie für Patienten mit einem NSCLC retrospektiv untersucht. Es zeigte sich, dass niedrigere Hämoglobinwerte in den univariaten Analysen signifikant mit einem kürzeren Gesamtüberleben und mit einer schlechteren lokoregionalen Tumorkontrolle assoziiert waren. Auf das metastasenfreie Überleben waren keine signifikanten Auswirkungen nachzuweisen.

Für andere Tumorentitäten einschließlich des Endometriumkarzinoms [89], des Zervixkarzinoms [34, 46, 80, 88, 93] und des Ösophaguskarzinoms [103] wurde der prognostische Einfluss der Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie bereits beschrieben. Mundstedt et al. zeigten in einer retrospektiven Studie an 996 Patienten mit einem Endometriumkarzinom, dass die Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie von entscheidender Bedeutung für das Gesamtüberleben der Patienten und die lokale Tumorkontrolle waren [89]. Bei Patienten mit einem Karzinom der Zervix uteri wurden in einigen Studien sowohl die prognostischen Auswirkungen der Hämoglobinwerte vor als auch während der Strahlentherapie untersucht [34, 46, 80, 93]. Hierbei zeigte sich, dass die Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie stärker mit der Prognose der Patienten assoziiert waren als die Hämoglobinwerte vor der Strahlentherapie [34, 46, 93]. Grogan et al. analysierten retrospektiv 605 Patienten mit einem Zervixkarzinom [46]. Es zeigten sich unterschiedliche 5-Jahre-Überlebensraten abhängig vom erreichten wöchentlichen Tiefpunkt der Hämoglobinwerte (74% bei Hb ≥ 12 g/dl, 52% bei Hb 11-11,9 g/dl und 45% bei Hb < 11 g/dl, $p < 0,0001$). Bei Hämoglobinwerten > 13 g/dl wurde keine zusätzliche Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt.

Statt der Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie untersuchten Studien mit Patienten mit einem Larynxkarzinom die Auswirkungen der Hämoglobinwerte nach der Strahlentherapie auf das Therapieansprechen und die Prognose [122, 130, 138].

Hierbei zeigte sich durch die Hämoglobinwerte nach der Strahlentherapie ein stärkerer Einfluss auf die Behandlungsergebnisse als durch die Werte vor der Therapie. Zudem war ein Abfall der Hämoglobinwerte während der Therapie mit einer schlechteren Prognose assoziiert [122, 130].

Insgesamt stellt eine Anämie für verschiedene solide Tumore, so auch für das Bronchialkarzinom, einen negativen Prognosefaktor dar. Vor allem die Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie scheinen entscheidende Auswirkungen auf die

Behandlungsergebnisse zu haben. Für die maximale Wirksamkeit der Strahlentherapie ist eine optimale Tumoroxygenierung wichtig. Bei Vorliegen einer Anämie kann die Tumoroxygenierung deutlich reduziert sein. Das hieraus resultierende schlechtere Therapieansprechen der Tumore auf die Strahlentherapie stellt eine Erklärung für die schlechtere Prognose der Patienten mit niedrigen Hämoglobinwerten während der Strahlentherapie dar. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen diese Hypothese. Bei Patienten mit niedrigeren Hämoglobinwerten während der Strahlentherapie zeigten sich eine schlechtere lokoregionale Tumorkontrolle und ein schlechteres Gesamtüberleben, während das metastasenfreie Überleben nicht signifikant beeinflusst wurde. Diese Konstellation spricht für die Bedeutung der Tumoroxygenierung während einer Strahlentherapie. Da die Strahlentherapie ein lokoregionales Behandlungsverfahren ist, führt eine bessere Tumoroxygenierung unter der Strahlentherapie insbesondere zur Verbesserung der lokoregionalen Tumorkontrolle und weniger zur Verbesserung des metastasenfreien Überlebens. Eine verbesserte lokoregionale Tumorkontrolle hat ihrerseits auch positive Effekte auf das Gesamtüberleben.

Neben der schlechteren Wirksamkeit der Strahlentherapie im Rahmen einer Anämie scheinen jedoch auch noch andere Faktoren eine Rolle zu spielen. In einigen Studien zum NSCLC zeigte sich, dass bei primär operativ behandelten Patienten ebenfalls eine Assoziation zwischen einem präoperativ niedrigen Hämoglobinwert und einer schlechteren Prognose der Patienten bestand [97, 126, 153]. In der Studie von Yovino et al. wurden 82 ausschließlich operativ behandelte Patienten mit einem NSCLC der Stadien I-II untersucht. Die Patienten mit einem präoperativen Hämoglobinwert <12 g/dl zeigten ein signifikant schlechteres rezidivfreies Überleben (26,6 Monate versus 34,9 Monate, $p=0,043$) und Gesamtüberleben (27 Monate versus 42,5 Monate, $p=0,011$) als die Patienten mit einem Hämoglobinwert ≥ 12 g/dl [153]. Auch in den multivariaten Analysen blieb ein niedriger Hämoglobinwert, wie auch in den Studien von Panagopoulos et al. und Tomita et al., als ein unabhängiger negativer prognostischer Faktor bestehen [97, 126, 153]. Eine weitere mögliche Erklärung für das schlechtere Outcome anämischer Tumorpatienten könnte sich in einem Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Anämie und einem aggressiven Verhalten des Tumors finden. Yovino et al. diskutierten die Möglichkeit, dass Tumore mit einem biologisch besonders aggressiven Verhalten über die vermehrte Freisetzung verschiedener Zytokine häufiger mit einer Anämie assoziiert sein könnten [153]. Folglich könnte das Vorliegen einer Anämie somit Ausdruck eines aggressiven Tumors sein. Andererseits könnte die Anämie selbst über eine Verstärkung der Tumorphoxie zu einem aggressiveren Verhalten des Tumors führen.

4.2 Therapie der Anämie bei Tumorpatienten

In Kenntnis der negativen Auswirkungen einer Anämie für Tumorpatienten stellt sich die Frage, ob durch Anheben der Hämoglobinwerte die Prognose der Patienten positiv beeinflusst werden kann.

Eine Option hierbei ist die Gabe von Bluttransfusionen. In der Studie von Grogan et al. erhielt ein Teil der 605 Patienten mit einem Karzinom der Zervix uteri im Verlauf der Behandlung Bluttransfusionen. Die Patienten, deren Hämoglobinwerte hierdurch erfolgreich angehoben werden konnten, zeigten ähnliche Überlebensraten wie jene Patienten, die spontan einen höheren Hämoglobinwert aufwiesen. Bei den Patienten mit niedrigen Hämoglobinwerten während der Therapie zeigte sich hingegen ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben unabhängig vom initialen Hämoglobinniveau ($p < 0,0002$) [46]. In einer weiteren retrospektiven Studie von Kapp et al. hatten die Patienten, deren Hämoglobinwert durch Transfusionen angehoben werden konnte, ebenfalls eine vergleichbare Prognose wie die Patienten ohne Anämie [67]. Diese Studie demonstriert jedoch auch, dass durch Transfusionen die Hämoglobinwerte nur schwer konstant auf höherem Niveau zu halten sind. Bei nur 19% der anämischen Patienten konnte ein Hämoglobinwert während der Strahlentherapie von >11 g/dl erreicht werden. Zudem bleiben noch die potenziellen Nebenwirkungen von Bluttransfusionen wie immunsuppressive Effekte und Transfusionsreaktionen sowie das Infektionsrisiko zu beachten.

Eine weitere Möglichkeit zur Korrektur der Anämie bietet der Einsatz von rekombinantem humanem Erythropoetin (rh-Epo) wie z.B. Epoetin alpha, Epoetin beta oder Darbepoetin. Rh-Epo führte bei Tumorpatienten zu einem Anstieg der Hämoglobinkonzentration und reduzierte den Bedarf an Bluttransfusionen [18, 107]. Auch Patienten mit einem NSCLC zeigten hämatologisch ein gutes Ansprechen auf rh-Epo [26, 31, 71, 132, 147]. Außerdem konnte in einigen Studien eine Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden [18, 107]. Neben diesen positiven Auswirkungen sind zunehmend jedoch auch die potentiellen Nebenwirkungen wie z.B. das erhöhte Risiko für thromboembolische Komplikationen oder eine Stimulation des Tumorzellwachstums im Gespräch [18]. Die initialen Erwartungen, dass durch den Einsatz von rh-Epo u.a. über eine Verbesserung der Tumoroxygenierung bessere Behandlungsergebnisse erzielt werden könnten, wurden bisher nicht eindeutig bestätigt. In einigen Studien mit chemotherapeutisch behandelten Patienten mit einem NSCLC zeigten sich hinsichtlich der Prognose der Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, die rh-Epo erhielten, und der Kontrollgruppe [29, 86, 132]. In einer Studie von Wright et al. mit 70 Patienten mit einem NSCLC hingegen war in der Placebogruppe ein signifikant längeres Überleben zu

verzeichnen als für die mit Epoetin alfa behandelten Patienten (Median 129 Tage versus 63 Tage, HR:1,84, p=0,04) [147]. Ähnlich negative Ergebnisse zeigten sich auch in einer Studie mit chemotherapeutisch behandelten Patienten mit einem metastasierten Mammakarzinom (BEST-Studie) und in zwei Studien mit Patienten mit Kopf- und Halstumoren, die eine Strahlentherapie erhielten (ENHANCE-Studie und DAHANCA 10-Studie) [51, 76, 96]. Hierin wiesen ebenfalls die Patienten der Placebogruppe eine bessere lokale Tumorkontrolle und ein längeres krankheitsspezifisches Überleben auf. Diese Studien wurden jedoch aufgrund methodischer Probleme vielfach kritisiert. Die BEST-Studie wies eine Imbalance wichtiger Prognosefaktoren, wie z.B. des Allgemeinzustandes, zu Gunsten der Placebogruppe auf [76]. Für die Studie von Wright et al. kommen noch die geringe Fallzahl und eine ungewöhnlich hohe Kurzzeitmortalität als Kritikpunkte hinzu [147]. In der ENHANCE-Studie wurden bei den mit Epoetin beta behandelten Patienten sehr hohe mittlere Hämoglobinkonzentrationen erzielt (nach 4 Wochen 14,8 g/dl und nach 9 Wochen 15,4 g/dl) [51]. In der Kontrollgruppe lagen die Hämoglobinwerte mit 12,4 g/dl nach 4 Wochen und 12,9 g/dl nach 9 Wochen in einem für die Tumoroxygenierung weitaus günstigeren Bereich. Nach den Daten von Vaupel et al. liegt der hinsichtlich der Tumoroxygenierung optimale Bereich für die Hämoglobinwerte zwischen 12 g/dl und 14 g/dl [135]. Ähnlich wie bei der ENHANCE-Studie wurden auch in der DAHANCA 10-Studie für die Hämoglobinkonzentration sehr hohe Zielwerte von 14-15,5 g/dl angestrebt [96]. Dies entspricht weder den aktuellen ASCO (American Society of Clinical Oncology) -Leitlinien noch den EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)- Leitlinien zum Einsatz von rh-Epo bei Tumorpatienten [19, 106]. Leitliniengemäß sollte eine rh-Epo-Gabe ab einem Hb <10 g/dl nach der ASCO-Leitlinie bzw. nach der EORTC-Leitlinie bei einem Hb von 9-11g/dl und orientiert an der Symptomatik des Patienten begonnen werden. Angestrebt wird eine Hämoglobinkonzentration von 12 g/dl bzw. 12-13 g/dl. Außerdem wird in der ASCO-Leitlinie gewarnt vor dem Einsatz von rh-Epo bei Tumorpatienten, die keine Chemotherapie erhalten, aufgrund des möglicherweise erhöhten Risikos thromboembolischer Komplikationen und der möglichen negativen Auswirkungen auf die Prognose der Patienten [106]. Eine aktuelle Metaanalyse bestärkt den Verdacht, dass die Gabe von Epo bei Tumorpatienten die Prognose der Patienten negativ beeinflusst [17]. Insgesamt wurden die Daten von 13933 Patienten aus 53 Studien analysiert. Ein Bronchialkarzinom lag bei ca. 22% der Patienten vor. Die mit Epoetin alfa, Epoetin beta oder Darbepoetin alfa behandelten Patienten zeigten im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe ein schlechteres Gesamtüberleben (combined Hazard Ratio (cHR):1,06; 95%-KI:1,00-1,12) und eine erhöhte Mortalität in der aktiven Studienphase (cHR:1,17; 95%-KI:1,06-1,30). Für die Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, war dieser Effekt

weniger stark ausgeprägt. Es ist nach wie vor nicht eindeutig geklärt, welche direkten Auswirkungen der Einsatz von rh-Epo bei Tumorpatienten auf das biologische Verhalten und das Therapieansprechen von malignen Tumoren hat. Die funktionelle Bedeutung der Expression von Epo und Epo-R in malignen Tumoren und deren Auswirkungen auf das Outcome der Patienten ist derzeit Gegenstand aktueller Studien.

4.3 Erythropoetin- und Erythropoetin–Rezeptor-Expression der Tumorzellen

Eine Epo- und/oder Epo-R-Expression der Tumorzellen ist für viele solide Tumore beschrieben worden [1-3, 7-8, 13, 30, 47, 50, 84, 102, 110, 152]. Die Koexpression von Epo und Epo-R wurde insbesondere beim NSCLC nachgewiesen [47, 110]. Die Epo- und Epo-R-Expression zeigten sich in malignem Tumorgewebe im Vergleich zu den entsprechenden benignen Gewebeformen deutlich gesteigert [2, 3, 75]. Verstärkt exprimiert wurde Epo zudem im Bereich der Infiltrationszone der Tumore und in Nekrosenähe [1, 2, 3]. Eine zusätzliche Steigerung der Epo-Expression unter hypoxischen Bedingungen konnte zudem in Zelllinien nachgewiesen werden [2, 13, 77]. Bei gynäkologischen Tumoren zeigte sich eine Assoziation zwischen einer erhöhten Epo-R-Expression und einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, einer Lymphgefäßinvasion und Lymphknotenmetastasen [1]. Für eine Epo-Expression bestand dieser Zusammenhang nicht.

In nur wenigen Studien wurde bisher der potentielle Einfluss einer Epo- und / oder Epo-R-Expression auf das klinische Outcome der Patienten untersucht [1, 50, 75, 77, 85, 102, 110, 145]. In der vorliegenden Studie konnte für Patienten mit einem NSCLC überwiegend in den Stadien II/III ein signifikant negativer Einfluss einer Epo-Expression sowohl auf die lokale Tumorkontrolle als auch auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Für die Epo-R-Expression zeigten sich für die lokale Tumorkontrolle nicht signifikante negative Auswirkungen sowie ein signifikant schlechteres metastasenfreies Überleben. Außerdem war eine Epo- und Epo-R-Koexpression signifikant mit einer schlechteren lokoregionalen Tumorkontrolle, einem schlechteren metastasenfreien Überleben und einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert. Die Studie von Saintigny et al. analysierte retrospektiv 158 operierte Patienten mit einem NSCLC im Stadium I [110]. Untersucht wurden die Epo- und Epo-R-Expression der Tumorzellen sowie die Koexpression der beiden Faktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf das krankheitsspezifische Überleben. Für die 5-Jahres-

Überlebensraten zeigten sich negative Auswirkungen einer hohen Epo-Expression, verglichen mit einer negativen oder niedrigen Epo-Expression (70% versus 80%, $p=0,13$). Eine hohe Epo-R Expression sowie eine Epo- und Epo-R-Koexpression waren signifikant mit einem schlechteren krankheitsspezifischen Überleben assoziiert (50% versus 80%, $p=0,005$). Die vorliegende Arbeit und die Studie von Saintigny et al. lieferten somit ergänzende Ergebnisse, wobei die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit für Patienten in fortgeschrittenen Stadien mit den Ergebnissen von Saintigny et al. für Patienten mit einem NSCLC im Stadium I übereinstimmten.

Für andere solide Tumorentitäten wie dem Endometriumkarzinom, dem Zervixkarzinom, dem Ösophaguskarzinom und dem Zungenkarzinom war eine höhere Epo-Expression der Tumorzellen ebenfalls mit einer schlechteren Prognose der Patienten assoziiert [1, 75, 77, 102]. Für Kopf- und Halstumore konnte dieser Zusammenhang in einer Studie nachgewiesen werden, während in einer weiteren Studie keine Assoziation zwischen der Epo-Expression der Tumorzellen und dem Outcome der Patienten vorlag [85, 145]. In zwei Studien war eine höhere Epo-R-Expression für die Patienten teilweise ebenfalls mit tendenziell negativen prognostischen Auswirkungen verbunden [77, 85]. In anderen Studien zeigte jedoch eine Epo-R-Expression alleine keine signifikante Assoziation mit der Prognose der Patienten [1, 52, 75, 145].

Die Ergebnisse zweier retrospektiver Analysen deuten allerdings darauf hin, dass die Epo-R-Expression der Tumorzellen im Zusammenhang mit einer therapeutischen Gabe von rh-Epo von Bedeutung sein könnte [50, 102]. Henke et al. untersuchten die Proben von 154 Patienten mit Kopf- und Halstumoren, die an einer randomisierten Studie zum Einfluss von rh-Epo auf die lokale Tumorkontrolle teilnahmen [50]. Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass rh-Epo die Prognose von Patienten, deren Tumorzellen Epo-R exprimieren, negativ beeinflussen könnte. Eine Studie mit 64 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom, die im Rahmen einer klinischen Studie teilweise während der Strahlentherapie mit rh-Epo behandelt worden waren, analysierte ebenfalls die Epo- und Epo-R-Expression der Tumorzellen [102]. Für Patienten, die rh-Epo erhielten und eine niedrige Epo- oder Epo-R-Expression aufwiesen, zeigten sich die besten Behandlungsergebnisse hinsichtlich der lokoregionalen Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens. Die Patienten mit einer höheren Epo- oder Epo-R-Expression der Tumorzellen schienen hingegen nicht von einer rh-Epo Gabe zu profitieren. Eine schlechte Prognose zeigten zudem Patienten, deren Tumore eine Koexpression von Epo und Epo-R aufwiesen.

Inwieweit exogen zugeführtes rh-Epo, möglicherweise über Epo-R vermittelt, zu einer Tumorprogression führen kann, ist noch nicht hinreichend geklärt. In vitro führte rh-Epo in Tumorzelllinien zu einer vermehrten Expression von antiapoptotischen Genen und einem

verstärkten Wachstum der Tumorzellen [2, 13], obwohl die Funktionsfähigkeit der Epo-R in Frage gestellt wurde. In Tiermodellen hingegen konnte kein Einfluss von rh-Epo auf die Wachstumsraten der Tumore nachgewiesen werden [117, 123]. Vielmehr bewirkte hier die Korrektur einer Anämie durch rh-Epo eine Verbesserung der Chemo- und Strahlensensibilität der Tumore [117, 123]. Von Bedeutung für den Effekt der Gabe von rh-Epo auf die Prognose von bestrahlten Patienten sind sicherlich auch die Dauer der Epo-Behandlung und die Höhe der Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie. Es ist wichtig, dass die Hämoglobinwerte 14 g/dl nicht überschreiten, um eine optimale Tumoroxygenierung zu erreichen.

Die Expression von Epo-R in den Tumorzellen scheint, unabhängig von den Auswirkungen exogen zugeführten rh-Epos, auch im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Epo-Expression der Tumorzellen von Bedeutung zu sein. In Anbetracht der signifikanten negativen prognostischen Auswirkungen einer Epo- und Epo-R-Koexpression für Patienten mit einem NSCLC oder Patienten mit einem Ösophaguskarzinom könnte auch ein autokriner Mechanismus bei der Tumorprogression eine Rolle spielen.

4.4 VEGF- und FLT1-Expression der Tumorzellen

Bei malignen Tumoren ist die Neoangiogenese entscheidend an Prozessen des Tumorwachstums, der Invasion und der Metastasierung beteiligt. Für verschiedene Tumore einschließlich der Bronchialkarzinome hat sich eine ausgeprägte Neoangiogenese als ein negativer prognostischer Faktor herausgestellt [22]. Angiogenetische Faktoren wie der VEGF können von Tumorzellen gerade auch unter hypoxischen Bedingungen verstärkt produziert werden. In der vorliegenden Arbeit wurden die direkten prognostischen Auswirkungen einer VEGF- und FLT1-Expression der Tumorzellen sowie einer Koexpression beider Faktoren untersucht. Es konnte keine Assoziation zwischen einer VEGF- oder FLT1-Expression der Tumorzellen und der Prognose der Patienten mit einem NSCLC nachgewiesen werden. Auch eine Koexpression von VEGF und FLT1 zeigte keine signifikanten Auswirkungen, weder auf die lokale Tumorkontrolle, noch auf das metastasenfreie Überleben oder das Gesamtüberleben.

Diese Ergebnisse stimmen hinsichtlich der VEGF-Expression mit den Daten mehrerer Studien zum NSCLC überein [11, 20, 32, 35, 78, 112, 125]. In der Studie von Bonnesen et al. mit 102 Patienten mit einem NSCLC der Stadien I-IIIb zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der VEGF-Expression und dem Überleben der Patienten [20]. Auch Liao et al. konnten anhand von 127 Patienten der Stadien I-IIIa keine signifikanten Unterschiede in den Überlebensraten der Patienten mit hoher oder niedriger VEGF-Expression der Tumorzellen nachweisen [78]. Die Studien von Tomita et al. (n=60), Baille et al. (n=81) und Dziadziuszko et al. (n=67) ergaben ebenfalls keine signifikante Assoziation zwischen der VEGF-Expression und der Prognose der Patienten [11, 35, 125]. In der Mehrzahl der Studien zum NSCLC zeigten sich jedoch zumindest in den univariaten Analysen signifikante negative prognostische Auswirkungen einer erhöhten VEGF-Expression der Tumorzellen [5, 40, 57, 90, 91, 92, 95, 113, 137]. Ein größeres Patientenkollektiv umfasst die Studie von O'Byrne et al. mit 223 Patienten mit einem NSCLC der Stadien IB-IIIa. Eine positive VEGF-Expression war in der univariaten Analyse mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben assoziiert (HR:1,63; p=0,02) [92]. In der Studie von Sheng et al. wiesen Patienten mit einer starken, einer schwachen und einer negativen VEGF-Expression der Tumorzellen deutliche Unterschiede in den 5-Jahres-Überlebensraten auf (8,5% versus 43,9% versus 79,2%, p<0,01) [113]. In der multivariaten Analyse blieb eine hohe VEGF-Expression, wie auch in den Studien von Volm et al., Imoto et al. und Fontanini et al. als ein unabhängiger negativer Prognosefaktor bestehen [40, 57, 113, 137]. Mehrere Studien untersuchten zusätzlich die Gefäßdichte der Tumore und konnten so einen Zusammenhang zwischen einer hohen VEGF-Expression der Tumorzellen und einem stärkeren Vaskularisierungsgrad der Tumore nachweisen [40, 57, 92, 113]. Außerdem zeigten sich in zwei Studien unterschiedlich stark ausgeprägte VEGF-Expressionen abhängig von der Histologie der Tumore mit einer vermehrten Expression in Adenokarzinomen im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen [20, 57].

Neben der vorliegenden Arbeit untersuchten fünf weitere Studien den Zusammenhang zwischen einer FLT1-Expression der Tumorzellen und der Prognose von Patienten mit einem NSCLC [5, 32, 33, 112, 137]. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie bestand in der Studie von Decaussin et al. mit 69 Patienten mit einem NSCLC der Stadien I-II keine Assoziation zwischen einer FLT1-Expression der Tumorzellen und dem Überleben der Patienten [32]. Auch in der Studie von Volm et al. mit 109 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im medianen Überleben zwischen einer hohen, einer niedrigen oder einer negativen FLT1-Expression (88 Wochen versus 117 Wochen versus 111 Wochen,

p=0,91) [137]. Die Studie von Seto et al. konnte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den 5-Jahres-Überlebensraten zwischen FLT1 negativen und FLT1 positiven Tumoren nachweisen (72% versus 64%, p=0,10) [112].

Die Ergebnisse zweier weiterer Studien deuten hingegen auf prognostisch negative Auswirkungen einer FLT1-Expression hin. In der Studie von Donnem et al. mit einem Kollektiv von 335 Patienten mit einem NSCLC der Stadien I-IIIa wiesen Patienten mit einer hohen FLT1-Expression der Tumorzellen signifikant schlechtere 5-Jahres-Überlebensraten auf als Patienten mit einer niedrigen FLT1-Expression (48% versus 66%, p=0,013) [33]. Andersen et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen im Vergleich der 5-Jahres-Überlebensraten bei hoher und niedriger FLT1-Expression (31% versus 55%, p=0,028) [5].

Für andere solide Tumorentitäten war, analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, in den meisten bisherigen Studien ebenfalls kein prognostischer Einfluss der FLT1-Expression nachweisbar. Dies trifft für vier retrospektive Studien zum Ovarialkarzinom [111], zum Zungenkarzinom [121] und zum Ösophaguskarzinom [68, 101] zu. Im Gegensatz hierzu wiesen zwei andere retrospektive Studien auf eine bessere Prognose bei Vorliegen einer FLT1-Expression hin [28, 154]. Zhukova et al. untersuchten 83 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom [154]. Patienten mit FLT1 positiv Tumoren zeigten verglichen mit Patienten, deren Tumore keine FLT1-Expression auswiesen, ein längeres rezidivfreies Überleben (Median 55 Monate versus 32 Monate, p=0,006) und ein längeres Gesamtüberleben (68 Monate versus 45 Monate, p=0,014). In der Studie von Chung et al., die 76 Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas untersuchte, war eine niedrige FLT1-Expression ebenfalls mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert [28].

Mit den prognostischen Auswirkungen einer Koexpression von VEGF und FLT1 bei Patienten mit einem NSCLC befassten sich neben der vorliegenden Arbeit zwei weitere Studien. Analog zu den Ergebnissen dieser Arbeit konnte auch in der Studie von Volm et al. kein signifikanter prognostischer Unterschied zwischen Tumoren mit einer VEGF- und FLT1-Koexpression und Tumoren, die weder VEGF noch FLT1 exprimierten, nachgewiesen werden. In der Studie von Seto et al. mit 60 Patienten mit einem NSCLC im Stadium I zeichnete sich hingegen für Patienten mit einer VEGF- und FLT1-Koexpression im Vergleich zu den Patienten, deren Tumore keinen oder nur einen der beiden Faktoren exprimierten, ein deutlicher Trend zu einem schlechteren Gesamtüberleben ab (5-Jahres-Überlebensraten 44% versus 72%, p=0,05) [112].

Letztendlich ist die prognostische Bedeutung einer Koexpression von VEGF und FLT1 derzeit nicht hinreichend geklärt.

4.5 Rauchen als Prognosefaktor

Die Rolle des Rauchens als Risikofaktor für die Entstehung von Bronchialkarzinomen ist seit langem bekannt. Liegt bereits ein Bronchialkarzinom vor, ist jedoch unklar, inwieweit das biologische Verhalten und das Therapieansprechen der Tumore durch fortgesetzten Zigarettenkonsum negativ beeinflusst werden. In der vorliegenden Studie zeigte sich bei den Patienten, die während der Strahlentherapie nicht rauchten, eine bessere lokale Tumorkontrolle (59% versus 34% nach 2 Jahren). Dieser Zusammenhang blieb auch in der multivariaten Analyse signifikant, was darauf schließen lässt, dass das Rauchverhalten während der Strahlentherapie ein unabhängiger prognostischer Faktor ist. Im Hinblick auf das Gesamtüberleben ergaben sich nach zwei Jahren höhere Überlebensraten für die Nichtraucher während der Strahlentherapie als für die Raucher (39% versus 25%), das Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht ($p=0,20$). Das metastasenfreie Überleben wurde hingegen nicht vom Rauchverhalten während der Strahlentherapie beeinflusst. Da mit der Strahlentherapie eine lokoregional begrenzte Wirkung erzielt wird, steht hier vor allem die verbesserte lokoregionale Tumorkontrolle im Vordergrund. Eine Erklärung für die bessere lokoregionale Tumorkontrolle bei Patienten, die während der Strahlentherapie nicht mehr rauchten, wäre die erhöhte Wirksamkeit der Strahlentherapie durch eine bessere Tumoroxygenierung bei den Nichtrauchern.

In Studien wiesen aktive Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern deutlich erhöhte Carboxyhämoglobinanteile mit bis zu >10% des Gesamthämoglobins auf [21, 56, 142]. Dies führt zu einer reduzierten Sauerstofftransportkapazität des Blutes und einer erschwerten Sauerstoffabgabe im Gewebe, resultierend in einer eingeschränkten Gewebeoxygenierung [21, 56, 65, 142]. Nach Beendigung des Nikotinkonsums normalisieren sich die Carboxyhämoglobinwerte, wobei die Halbwertszeit des Carboxyhämoglobins im Blut 4-6 Stunden beträgt. Eine Studie von Kambam et al. demonstrierte den Effekt eines 12-stündigen Rauchstopps bei starken Rauchern [65]. Der zuvor erhöhte Carboxyhämoglobinanteil von im Mittel 6,55% sank nach dem Rauchstopp auf 1,06% ($p<0,001$) und die nach links verschobene Sauerstoffbindungskurve verlagerte sich in Richtung normaler Werte zurück ($p<0,001$). Diese Daten lassen darauf schließen, dass sich Rauchen während der Strahlentherapie über eine Erhöhung der Carboxyhämoglobinwerte negativ auf die Tumoroxygenierung auswirken könnte. Grau et al. konnten im Tiermodell zeigen, dass ein hoher Carboxyhämoglobingehalt des Blutes mit einer verstärkten Tumorphoxie und einer Einschränkung der Wirksamkeit ionisierender Strahlung einherging [45]. Die Hypothese, dass die beobachteten prognostischen Auswirkungen des Rauchens während der Strahlentherapie durch einen direkt während der Therapie entstehenden Effekt verursacht werden, wird dadurch

unterstützt, dass die Anzahl der Pack-Years als ein Maßstab für die vorbestehende Nikotinbelastung keine signifikante Assoziation mit der Prognose der Patienten aufwies.

Hinsichtlich des prognostischen Einflusses des Rauchens auf das Outcome von Tumorkranken sind einige retrospektive Studien verfügbar, wobei allerdings nur in wenigen Studien das Rauchverhalten während der Strahlentherapie im Mittelpunkt stand. In der Studie von Videtic et al. mit 215 Patienten mit einem SCLC im Stadium limited disease wurde ausdrücklich das Rauchverhalten während der Radiochemotherapie untersucht [23]. Es zeigte sich, dass Patienten, die während der Therapie nicht rauchten, ein signifikant besseres Gesamtüberleben aufwiesen ($p=0,0017$). Auch in der multivariaten Analyse blieb das Rauchverhalten während der Therapie als ein unabhängiger Prognosefaktor bestehen (HR:1,86; 95%-KI:1,34-2,57; $p<0,001$). Ähnliche Ergebnisse erbrachten auch die Studien von Johnsen-Early et al. mit 112 Patienten mit einem SCLC und von Tammemagi et al. mit 1155 Patienten mit einem NSCLC oder einem SCLC [6, 48].

Einige Studien zu Tumoren der Kopf- und Halsregion deuten ebenfalls auf einen negativen Einfluss des Rauchens während der Strahlentherapie auf den Behandlungserfolg hin [24, 27, 41]. In der Studie von Fortin et al., die 1871 Patienten mit Kopf- und Halstumoren aller Stadien einschloss, zeigte sich für die Patienten, die weiterhin aktiv rauchten, eine signifikant schlechtere Tumorkontrolle ($p=0,0001$) [41].

Browman et al. untersuchten 115 Patienten mit Kopf- und Halstumoren retrospektiv [24]. Patienten, die während der Strahlentherapie weiterhin rauchten, wiesen signifikant geringere Remissionsraten ($p=0,008$) und 2-Jahres-Überlebensraten ($p=0,005$) auf. In der multivariaten Analyse blieb das Rauchverhalten während der Strahlentherapie als ein unabhängiger prognostischer Faktor hinsichtlich des Überlebens der Patienten bestehen (RR= 2,5; 95%-KI:1,4-4,4; $p=0,002$). In der aktuellsten Studie von Chen et al. wiesen die aktiven Raucher während der Strahlentherapie verglichen mit jenen Patienten, die vor der Strahlentherapie mit dem Rauchen aufhörten, ebenfalls geringere 5-Jahres-Überlebensraten (23% versus 55%), eine schlechtere lokale Tumorkontrolle (58% versus 69%) und ein schlechteres krankheitsspezifisches Überleben (42% versus 65%) auf ($p < 0,05$) [27].

Für Patienten mit einem NSCLC liegen ebenfalls einige Studien zu den prognostischen Auswirkungen des Rauchverhaltens vor. Fox et al. untersuchten retrospektiv 237 Patienten mit einem NSCLC der Stadien I-III, die mit einer Strahlentherapie alleine oder in Kombination mit einer Chemotherapie therapiert wurden [82]. Als Nichtraucher wurden Patienten bezeichnet, die mindestens 2 Jahre zuvor mit dem Rauchen aufgehört hatten. Bei Patienten im Stadium I-II betrug die mediane Überlebenszeit für Nichtraucher 27,9

Monate und für Raucher 13,7 Monate ($p=0,01$). Patienten im Stadium III zeigten hinsichtlich ihres Rauchverhaltens jedoch keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben. Die Studie von Tsao et al. analysiert retrospektiv 497 Patienten mit einem NSCLC der Stadien III-IV, die eine Radiochemotherapie erhalten hatten [22]. Die Patienten wurden anhand ihres Rauchverhaltens in drei Kategorien eingeteilt: Patienten, die nie geraucht hatten, frühere Raucher, die mindestens ein Jahr vor Diagnosestellung mit dem Rauchen aufgehört hatten, und Patienten, die innerhalb eines Jahres vor Diagnosestellung weiterhin aktiv rauchten. Das progressionsfreie Überleben ($p=0,92$) und das Gesamtüberleben ($p=0,50$) war in diesen drei Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Der direkte Vergleich der Ergebnisse dieser Studien untereinander und mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist jedoch aufgrund der sehr unterschiedlichen Kategorisierung der Patienten bezüglich ihres Rauchverhaltens kaum möglich.

Insgesamt scheint bei Tumorkranken ein über den Zeitpunkt der Diagnose hinaus und auch während der Therapie fortgesetzter Nikotinkonsum negative Auswirkungen auf den Behandlungserfolg zu haben. Außerdem deuten Studien mit Patienten mit einem NSCLC darauf hin, dass bei aktiven Rauchern während der Strahlentherapie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen wie z. B. einer Pneumonitis besteht [62]. Gerade auch aufgrund der geschilderten Effekte in Zusammenhang mit dem Rauchverhalten sollten die Patienten verstärkt zur Beendigung des Nikotinkonsums vor Therapiebeginn motiviert werden.

4.6 Weitere relevante Prognosefaktoren

Die vorliegende Arbeit zeigte, dass eine respiratorische Insuffizienz negativ mit dem Gesamtüberleben in der multivariaten Analyse und mit der lokoregionalen Tumorkontrolle in der univariaten Analyse assoziiert war. Bisher ist der prognostische Einfluss der respiratorischen Insuffizienz auf das Outcome von Tumorpatienten nicht untersucht worden.

Die Ergebnisse zum prognostischen Einfluss der weiteren untersuchten Faktoren auf das Outcome der Patienten stimmen weitgehend mit den Daten in der Literatur überein.

Die T-Kategorie, die N- Kategorie und das AJCC-Stadium zeigten die stärksten Auswirkungen auf die Prognose der Patienten, wobei jeweils eine niedrige T- und N-Kategorie sowie ein niedriges AJCC-Stadium mit einer besseren Prognose assoziiert waren. Der prognostische Einfluss der T-Kategorie wurde bereits von mehreren Autoren beschrieben [33, 44, 53, 60, 61, 73, 81]. Die Auswirkungen der N-Kategorie auf die Prognose von Patienten mit einem NSCLC finden sich ebenfalls bei diversen Autoren wieder [25, 33, 53], genauso wie auch der prognostische Einfluss des AJCC-Stadiums [25, 33, 53].

Ein weiterer wichtiger Prognosefaktor war der Karnofsky-Index. In den univariaten Analysen zeigten Patienten mit einem Karnofsky-Index >70 hinsichtlich aller drei Endpunkte signifikant bessere Behandlungsergebnisse. In der Studie von Jeremic et al. war ebenfalls ein besserer Allgemeinzustand mit einem längeren Gesamtüberleben ($p<0,0001$), einem besseren lokalen progressionsfreien Überleben ($p=0,0087$) und einem längeren metastasenfreien Überleben assoziiert ($p<0,0001$) [60]. Kupelian et al. beurteilten den Karnofsky-Index als den wichtigsten Prognosefaktor für das krankheitsspezifische Überleben ($p=0,001$) [72]. Des Weiteren war der Allgemeinzustand in der Studie von Wang et al. signifikant mit der Prognose assoziiert [140]. Firat et al. untersuchten in zwei Studien mit 163 Patienten im Stadium I und 112 Patienten im Stadium III den Einfluss des Allgemeinzustandes auf das Gesamtüberleben der Patienten mit einem NSCLC [36, 37]. Sowohl für Patienten im Stadium I (RR: 2,7; 95%-KI:1,7-4,2) als auch für Patienten im Stadium III (RR:1,6; 95%-KI:1,1-2,6; $p=0,028$) erwies sich ein niedriger Karnofsky-Index als ein unabhängiger negativer Prognosefaktor.

In der vorliegenden Arbeit war die Operation mit einer besseren lokoregionalen Tumorkontrolle in der univariaten Analyse und mit einem besseren Gesamtüberleben auch in der multivariaten Analyse assoziiert. Die derzeit gültigen Therapieempfehlungen für das NSCLC sind bereits einleitend dargestellt worden. Die Operation ist die Therapie der Wahl bei Patienten mit einem NSCLC im Stadium I-III.

Kontrovers diskutiert wird hingegen die Rolle der Chirurgie im Stadium IIIA-N2. Zwei randomisierte Studien beschäftigten sich mit der Therapieoptimierung für das NSCLC in diesem Stadium. Im EORTC 08941 Trial wurden 332 Patienten, die auf eine cisplatinhaltige Induktionschemotherapie ansprachen, randomisiert entweder einer Operation oder einer Strahlentherapie zugeführt [131]. Eine Operation war nicht mit einem besseren Gesamtüberleben (HR:1,06; 95%-KI:0,84-1,35; $p=0,6$) oder progressionsfreien Überleben (HR:1,06; 95%-KI:0,85-1,39; $p=0,6$) assoziiert. In Anbetracht der ggf. mit einer Operation zusammenhängenden Morbidität und Mortalität empfahlen die Autoren eine alleinige Strahlentherapie für Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung und gutem Ansprechen auf eine Induktionschemotherapie.

Der Intergroup 0139/RTOG 9309 Trial randomisierte 392 Patienten mit einem NSCLC im Stadium IIIA-N2 in eine Gruppe, die eine alleinige Radiochemotherapie mit Cisplatin/Etoposid und einer Strahlendosis von 61 Gray erhielt, und eine Gruppe, die eine Radiochemotherapie mit einer Strahlendosis von 45 Gray erhielt und anschließend einer Operation zugeführt wurde [129]. Das progressionsfreie Überleben war bei den operierten Patienten signifikant besser (Median 14,0 versus 11,7 Monate, $p=0,02$), während das Gesamtüberleben in beiden Gruppen ähnlich war (Median 22,1 versus 21,7 Monate, $p=0,51$). Die Ergebnisse dieser Studien sind jedoch nur bedingt mit den Daten der vorliegenden Studie vergleichbar, da in die vorliegende Studie auch Patienten der Stadien I-II eingeschlossen wurden.

5. Zusammenfassung

Die Bronchialkarzinome gehören zu den häufigsten malignen Erkrankungen. Bei ca. 85% der Bronchialkarzinome handelt es sich um nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC). Therapeutisch kommen beim NSCLC je nach Stadium der Erkrankung neben einer Operation auch eine Chemotherapie und eine Strahlentherapie in Betracht. Zum Erstellen einer möglichst optimalen Therapiestrategie für den einzelnen Patienten ist die Kenntnis von Prognosefaktoren unerlässlich. Von zunehmender Bedeutung sind hierbei auch klinische und molekulare Faktoren, die die Wirksamkeit der Tumorthherapie beeinflussen könnten.

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 18 neue und etablierte Prognosefaktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf die Prognose bei Patienten mit einem NSCLC retrospektiv untersucht. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist das retrospektive Design der Arbeit zu berücksichtigen. Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 181 Patienten, die aufgrund eines NSCLC eine Strahlentherapie erhielten. Insbesondere wurden auch Faktoren untersucht, die einen negativen Einfluss auf die Tumoroxygenierung haben könnten, wie die Hämoglobinwerte während der Strahlentherapie und das Rauchverhalten während der Strahlentherapie. Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit lag in der Analyse der prognostischen Bedeutung der Expression von Erythropoetin (Epo) und dem Erythropoetin-Rezeptor (Epo-R) sowie von VEGF und dem VEGF-Rezeptor 1 (FLT1) durch die Tumorzellen. Hierzu wurden die verfügbaren Gewebeproben von 70 Patienten des Gesamtkollektivs immunhistochemisch aufgearbeitet.

Eine gute Tumoroxygenierung ist für die Wirksamkeit der Strahlentherapie entscheidend. Bei Vorliegen einer Anämie, die mit einer reduzierten Sauerstofftransportkapazität des Blutes einhergeht, kann die Tumoroxygenierung eingeschränkt sein. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei Patienten mit niedrigen Hämoglobinwerten während der Strahlentherapie (<12 g/dl) in den univariaten Analysen eine signifikant schlechtere lokoregionale Tumorkontrolle und ein schlechteres Gesamtüberleben. Ähnlich ungünstige Verhältnisse wie bei einer Anämie könnten hinsichtlich der Tumoroxygenierung auch bei aktiven Rauchern vorliegen. Durch eine prozentuale Erhöhung des Carboxyhämoglobinanteils bei Rauchern wird der Sauerstofftransport beeinträchtigt. In dieser Arbeit hatte das Rauchverhalten während der Strahlentherapie signifikante Auswirkungen auf die Behandlungsergebnisse. Die aktiven Raucher während der Strahlentherapie wiesen auch in der multivariaten Analyse eine signifikant schlechtere lokoregionale Tumorkontrolle auf als die Patienten, die während der Strahlentherapie nicht rauchten. Das Rauchverhalten während der Strahlentherapie scheint somit ein

unabhängiger Prognosefaktor hinsichtlich der lokoregionalen Tumorkontrolle zu sein. Diese Daten sollten Anlass dazu sein, die Patienten verstärkt zur Beendigung des Nikotinkonsums vor Therapiebeginn zu motivieren, um eine möglichst gute Wirksamkeit der Strahlentherapie zu erzielen.

Epo und Epo-R sind an diversen Vorgängen außerhalb des hämatopoetischen Gewebes beteiligt. Für verschiedene solide Tumorentitäten wurde eine Expression von Epo und Epo-R beschrieben. In der vorliegenden Arbeit war eine Epo-Expression der Tumorzellen in den multivariaten Analysen signifikant mit einer schlechteren lokoregionalen Tumorkontrolle und einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Eine Expression von Epo-R zeigte signifikante negative Auswirkungen auf das metastasenfreie Überleben. Außerdem war eine Koexpression von Epo und Epo-R mit signifikant schlechteren Ergebnissen hinsichtlich aller drei Endpunkte assoziiert. Diese Daten deuten zusammen mit komplementären Ergebnissen anderer Studien darauf hin, dass eine Expression der Tumorzellen von Epo und Epo-R sowie deren Koexpression als Prognosefaktoren bei Patienten mit einem NSCLC von Bedeutung sind.

VEGF ist ein wichtiger angiogenetischer Faktor und nimmt sowohl bei der physiologischen als auch bei der pathologischen Angiogenese eine Schlüsselrolle ein. Auch für die Entstehung und das Wachstum von malignen Tumoren ist die Angiogenese von großer Bedeutung. Inwieweit eine Expression der Tumorzellen von VEGF und seinem Rezeptor FLT1 direkte Auswirkungen auf die Prognose der Patienten hat, ist noch nicht eindeutig geklärt. In der vorliegenden Arbeit war weder für eine VEGF-Expression noch für eine FLT1-Expression oder eine Koexpression beider Faktoren ein signifikanter prognostischer Einfluss nachzuweisen. Weitere Studien sind notwendig, um die Rolle der VEGF- und FLT1-Expression zu klären.

Gemäß den weiteren Ergebnissen der vorliegenden Arbeit sind, übereinstimmend mit den Daten der Literatur, zudem der Karnofsky-Index, die T-Kategorie, die N-Kategorie, das AJCC-Stadium und die Operation als unabhängige Prognosefaktoren für strahlentherapeutisch behandelte Patienten mit einem NSCLC zu betrachten. Außerdem war das Vorliegen einer respiratorischen Insuffizienz vor der Strahlentherapie signifikant mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Die Faktoren, die sich in dieser Arbeit als signifikante Prognosefaktoren beim NSCLC erwiesen haben, sollten als solche bei der Konzeption zukünftiger Studien berücksichtigt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Acs G, Xu X, Chu C, Acs P, Verma A: Prognostic significance of erythropoietin expression in human endometrial carcinoma. *Cancer* 100, 2376-2386 (2004)
2. Acs G, Zhang PJ, McGrath CM, Acs P, Mc Broom J, Mohyeldin A, Liu S, Lu H, Verma A: Hypoxia-inducible erythropoietin signaling in squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the uterine cervix and its potential role in cervical carcinogenesis and tumor progression. *Am J Pathol* 162, 1789-1806 (2003)
3. Acs G, Zhang PJ, Rebbeck TR, Acs P, Verma A: Immunohistochemical expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in breast carcinoma. *Cancer* 95, 969-981 (2002)
4. AJCC Comparison Guide: Cancer Staging Manual Fifth Versus Sixth Edition, Download von <http://www.cancerstaging.org> (20.2.2010)
5. Andersen S, Donnem T, Al-Saad S, Al-Shibli K, Busund LT, Bremnes RM: Angiogenetic markers show high prognostic impact on survival in marginally operable non-small cell lung cancer patients treated with adjuvant radiotherapy. *J Thorac Oncol* 4, 463-471 (2009)
6. Arcasoy M: The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin. *Br J Haematol* 141, 14-31 (2008)
7. Arcasoy MO, Amin K, Chou SC, Haroon ZA, Varia M, Raleigh JA: Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in head and neck cancer: relationship to tumor hypoxia. *Clin Cancer Res* 11, 20-27 (2005)
8. Arcasoy MO, Amin K, Karayal AF, Chou SC, Raleigh JA, Varia MA, Haroon ZA: Functional significance of erythropoietin receptor in breast cancer. *Lab Invest* 82, 911-918 (2002)
9. Azzoli CG, Baker S, Termini S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, Johnston DH, Laskin JL, Masters G, Milton D, Nordquist L, Pfister DG, Pitanadosi S, Schiller JH, Smith R, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Giaccone G: American Society of Clinical Practice Guideline Update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27, 6251-6266 (2009)
10. Baier P: Kapitel 77 Zugang zum onkologischen Patienten. In: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M: *Harrisons Innere Medizin, Band 1, Teil 6 Onkologie und Hämatologie, Abschnitt 1 neoplastische Erkrankungen*. 17. Auflage, 597-606, ABW-Wissenschaftsverlag, Berlin, 2009
11. Baillie R, Carlile J, Pendleton N, Schor AM: Prognostic value of vascularity and vascular endothelial growth factor expression in non-small cell lung cancer. *J Clin Pathol* 54, 116-120 (2001)
12. Barendsen GW: Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8, 1981-1997 (1982)

13. Batra S, Perelman N, Luck RL, Shimada H, Malik P: Pediatric tumor cells express erythropoietin and a functional erythropoietin receptor that promotes angiogenesis and tumor cell survival. *Lab Invest* 83, 1477-1487 (2003)
14. Becker A, Stadler P, Lavey RS, Hänsgen G, Kuhnt T, Lautenschläger C, Feldmann HJ, Molls M, Dunst J: Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46, 459-466 (2000)
15. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM: Initial evaluation of the patient with lung cancer - symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 123, suppl., 97S-104S (2003)
16. Bernaudin M, Marti HH, Roussel S, Divoux , Nouvelot A, MacKenzie ET, Petit E: A potential role for erythropoietin in focal permanent cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 19, 643-651 (1999)
17. Bohlius J, Schmidlin K, Brilliant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, Zwahlen M, Clarke M, Weingart O, Kluge S, Pieper M, Rades D, Steensma DP, Djulbegovic B, Fey MF, Ray-Coquard I, Machtay M, Moebus V, Thomas G, Untch M, Schumacher M, Egger M, Engert A: Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 373, 1532-1542 (2009)
18. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, Trelle S, Weingart O, Bayliss S, Brunskill S, Djulbegovic B, Benett CL, Langensiepen S, Hyde C, Engert E: Erythropoietin or darbepoietin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003407 (2006)
19. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Österborg A, Repetto L, Soubeyran P: EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 43, 258-270 (2007)
20. Bonnesen B, Pappot H, Holmstav J, Skov BG: Vascular endothelial growth factor A and vascular endothelial growth factor receptor 2 expression in non-small cell lung cancer patients: Relation to prognosis. *Lung Cancer* 66, 314-418 (2009)
21. Borland C, Harmes K, Cracknell N, Mack D, Higenbottam T: Methemoglobin levels in smokers and non-smokers. *Arch Environ Health* 40, 330-333 (1985)
22. Bremnes RM, Camps C, Sirera R: Angiogenesis in non-small cell lung cancer: The prognostic impact of neoangiogenesis and the cytokines VEGF and bFGF in tumours and blood. *Lung Cancer* 51, 143-158 (2008)
23. Bron D, Meuleman N, Mascaux C: Biological basis of anaemia. *Semin Oncol* No 2 suppl 8, 1-6 (2001)
24. Browman GP, Wong G, Hodson I, Sathya J, Russel R, McAlpine L, Skingley P, Levine MN: Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *N Engl J Med* 328, 159-163 (1993)

25. Caglayan B, Fidan A, Salepci B, Torun E, Salepci T, Mayadagli A: Effects of prognostic factors and treatment on survival in advanced non-small cell lung cancer. *Tuberk Toraks* 52, 323-332 (2004)
26. Casas F, Vinolas N, Ferrer F, Farrus B, Gimferrer JM, Agusti C, Belda J, Luburich P: Improvement in performance status after erythropoietin treatment in lung cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55, 116-124 (2003)
27. Chen AM, Chen LM, Vaughan A, Sreeraman R, Farwell DG, Luu Q, Lau DH, Stuart K, Purdy JA, Vijayakumar S: Tobacco smoking during radiation therapy for head-and-neck cancer is associated with unfavourable outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , published online 14.4.2010 (2010)
28. Chung GG, Yoon HH, Zerkowski MP, Ghosh S, Thomas L, Harigopal M, Charette LA, Salem RR, Camp RL, Rimm DL: Vascular endothelial growth factor, FLT-1, and FLK-1 analysis in a pancreatic cancer tissue micro array. *Cancer* 106, 1677-1684 (2006)
29. Crawford J, Robert F, Perry MC, Belani C, Williams D: A randomizes trial comparing immediate versus delayed treatment of anaemia with once-weekly epoetin alfa in patients with non-small cell lung cancer scheduled to receive first line chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2, 210-220 (2007)
30. Dagnon K, Pacary E, Commo F, Antoine M, Bernaudin M, Bernaudin JF, Callard P: Expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in non-small cell lung carcinomas. *Clin Cancer Res* 11, 993-999 (2005)
31. Debus J, Hindermann S, Morr H, Mezger J, Sebastian M, Angermund R, Drings P: Epoetin alfa (EPO) and survival in patients with non-respectable NSCLC- Interim results. *Lung Cancer* 49 suppl 2, S261(2005)
32. Decaussin M, Sartelet H, Robert C, Moro D, Claraz C, Brambilla C, Brambilla E: Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its two receptors (VEGF-R1-Flt1 and VEGF-R2-Flk1/KDR) in non-small cell lung carcinomas (NSCLCs): correlation with angiogenesis and survival. *J Pathol* 188, 369-377 (1999)
33. Donnem T, Al-Saad S, Al-Shibli K, Delghandi MP, Persson M, Nilsen MN, Busund LT, Bremnes RM: Inverse prognostic impact of marker expression in tumor cells versus stromal cells in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 13, 6649-6657 (2007)
34. Dunst J, Kuhnt T, Strauss HG, Krause U, Pelz T, Koelbl H, Haensgen G: Anaemia in cervical cancers: Impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56, 778-787 (2003)
35. Dziadziuszko R, Chyczewski L, Jassem E, Jassem J: Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor FLK-1 in non small cell lung cancer (NSCLC) - a preliminary report. *Folia Histochem Cytobiol* 39 suppl. 2, 100-101 (2001)

36. Firat S, Bousamra M, Gore E, Byhardt RW: Comorbidity and KPS are independent prognostic factors in stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52, 1047-1057 (2002)
37. Firat S, Byhardt RW, Gorf E: Comorbidity and karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: a institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54, 357-364 (2002)
38. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, Ravn J, Clementsen P, Hogholm A, Larsen K, Rasmussen T, Keiding S, Dirksen A, Gerke O, Skov B, Steffensen I, Hansen H, Vilmann P, Jacobsen G, Backer V, Maltbaek N, Pedersen J, Madsen H, Nielsen H, Hojgaard L: Preoperative staging of lung cancer with combined PET/CT. *N Engl J Med* 1, 32-39 (2009)
39. Flemming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP, O'Sullivan B, Sobin LH, Yarbrow JW: *AJCC cancer staging manual*. Fifth edition, 127-137, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997
40. Fontanini G, Vignati S, Boldrini L, Chine S, Silvestri V, Lucchi M, Mussi A, Angeletti CA, Bevilacqua G: Vascular endothelial growth factor is associated with neovascularisation and influences progression of non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 3, 861-865 (1997)
41. Fortin A, Wang CS, Vigneault E: Influence of smoking and alcohol drinking behaviours on treatment outcomes of patients with squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74, 1062-1069 (2009)
42. Fox JL, Rosenzweig KE, Ostroff JS: The effect of smoking status on survival following radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 44, 287-293 (2004)
43. Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, Hao Y, Siegel RL, Thun MJ. *Global cancer facts & figures 2007*. GA: American Cancer Society. Atlanta 2007
44. Gauden S, Ramsay J, Tripcony L: The curative treatment by radiotherapy alone of stage I non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 108, 1278-1282 (1995)
45. Grau C, Nordsmark M, Khalil AA, Horsman MR, Overgaard J: Effect of carbon monoxide breathing on hypoxia and radiation response in the SCCVII tumour in vivo. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29, 449-454 (1994)
46. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, Wong FLW, Pearcey RG, Joseph PK, Portelance L, Crook J, Jones KD: The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 86, 1528-1536 (1999)
47. Hardee ME, Arcasoy MO, Blackwell KL, Kirkpatrick JP, Dewhirst MW: Erythropoietin biology in cancer. *Clin Cancer Res* 12, 332-339 (2006)
48. Harrison L, Blackwell K: Hypoxia and Anaemia: Factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy? *Oncologist* 9 suppl. 5, 31-40 (2004)

49. Harrison L, Shasha D, Shioava L, White C, Ramdeen B, Portenoy R: Prevalence of anaemia in cancer patients undergoing radiation therapy. *Semin Oncol* 28 suppl. 8, 54-59 (2001)
50. Henke M, Mattern D, Pepe M, Bezay C, Weissenberger C, Werner M, Pajonk F: Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? *J Clin Oncol* 24, 4708-4713 (2006)
51. Henke M, Laszig R, Rüben C, Schäfer U, Haase KD, Schilcher B, Mose S, Beer KT, Burger U, Frommhold: Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 362, 1255-1260 (2003)
52. Hoogsten IJ, Peeters WJ, Marres HA, Rijken PF, van den Hoogen FJ, van der Kogel AJ, Kaanders JH: Erythropoietin receptor is not a surrogate marker for tumor hypoxia and does not correlate with survival in head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol* 76, 213-218 (2005)
53. Hsu HC, Wang CJ, Huang EY, Sun LM: Post-operative adjuvant thoracic radiotherapy for patients with completely resected non-small cell lung cancer with nodal involvement: outcome and prognostic factors. *Br J Radiol* 77, 43-48 (2004)
54. Huber RM: Lungenkarzinom. *Internist* 47, 611-622 (2006)
55. Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Kraywinkel K, Wolf U: Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.. Berlin 2010
56. Imbriani M, Melotti A, Ghittori S: Methemoglobin and carboxyhemoglobin levels in smokers and non smokers. *G Ital Med Lav* 9, 11-14 (1987)
57. Imoto H, Osaki T, Taga S, Ohgami A, Ichiyoshi Y, Yasumoto K: Vascular endothelial growth factor expression in non-small-cell lung cancer: Prognostic significance in squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115, 1007-1014 (1998)
58. Jaquet K, Krause K, Tawakol-Khodai M, Geidel S, Kuck KH: Erythropoietin and VEGF exhibit equal angiogenic potential. *Microvasc Res* 64, 326-333 (2002)
59. Jereczek-Fossa BA, Kowalczyk A, D'Onofrio A, Catalano G, Garibaldi C, Boboc G, Vitolo V, Leonardi MC, Cambria R, Orecchia R: Three-dimensional conformal or stereotactic reirradiation of recurrent, metastatic or new primary tumors. Analysis of 108 patients. *Strahlenther Onkol* 184, 36-40 (2008)
60. Jeremic B, Milicic B, Dagovic A, Acimovic L: Pretreatment prognostic factors in patients with early stage (I/II) non-small-cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65, 1112-1119 (2006)

61. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic LJ, Milisavljevic S: Hyperfractionated radiotherapy alone for clinical stage I non-small lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38, 521-525 (1997)
62. Jin H, Tucker SL, Liu HH, Wei X, Yom S, Komaki R, Chen Y, Martel MK, Mohan R, Cox JD, Liao Z: Dose-volume thresholds and smoking status for the risk of treatment-related pneumonitis in inoperable non-small cell lung cancer treated with definitive radiotherapy. *Radiother Oncol* 91, 427-432 (2008)
63. Johnston-Early A, Cohen MH, Minna JD, Paxton LM, Fossieck BE, Ihde DC, Bunn PA, Matthews MJ, Makuch R: Smoking abstinence and small cell lung cancer survival. An association. *JAMA* 244, 2175-2179 (1980)
64. Joiner MC, Van der Kogel AJ: The linear-quadratic approach to fractionation and calculation of isoeffect relationships. In: Steel GG: *Basic clinical radiobiology*. 2nd edition, 106-112, Oxford University Press, New York, 1997
65. Kambam JR, Chen LH, Hyman SA: Effect of short-term smoking halt on carboxyhemoglobin levels and P50 Values. *Anesth Analg* 65, 1186-1188 (1986)
66. Kaplan EL, Meier P: Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53, 457-481 (1958)
67. Kapp KS, Poschauko J, Geyer E, Berghold A, Oechs AC, Petru E, Lahousen M, Kapp DS: Evaluation of the effect of routine packed blood cell transfusion in anemic cervix cancer patients treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54, 58-66 (2002)
68. Kato H, Yoshikawa M, Miyazaki T, Nakajima M, Fukai Y, Masuda N, Fukuchi M, Manda R, Tsukada K, Kuwano H: Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (Flt-1 and Flk-1) in esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 22, 3977-3984 (2002)
69. Kerbel RS: Molecular Origins of Cancer: Tumour angiogenesis. *N Engl J Med* 19, 2039-2049 (2008)
70. Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A, Barlund M, Schramel P, Leighton S, Torhorst J, Mihatsch M, Sauter G, Kallioniemi OP: Tissue microarrays for high-throughput of tumor specimens. *Nature Med* 4, 844-847 (1998)
71. Kunikane H, Watanabe K, Fukuoka M, Saijo N, Furuse K, Ikegami H, Ariyoshi Y, Kishimoto S; Doube blind randomized control trial of the effect of recombinant human erythropoietin on chemotherapy-induced anemia in patients with non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol* 6, 296-301 (2001)
72. Kupelian PA, Komaki R, Allen P: Prognostic factors in the treatment of node-negative non-small cell lung carcinoma with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36, 607-613 (1996)
73. Lagerwaard FJ, Senan S, van Meerbeeck JP, Graveland W: Has 3-D conformal radiotherapy (3D CRT) improved the local tumour control for stage I non-small cell lung cancer? *Radiother Oncol* 63, 151-167 (2002)

74. Langendijk H, de Jong J, Wanders R, Lambin P, Slotman B: The importance of pre-treatment haemoglobin level in inoperable non-small cell lung carcinoma treated with radical radiotherapy. *Radiother Oncol* 67, 321-325 (2003)
75. Leo C, Horn LC, Rauscher C, Hentschel B, Liebmann A, Hildebrandt G, Höckel M: Expression of erythropoietin an erythropoietin receptor in cervical cancer and relationship to survival, hypoxia and apoptosis. *Clin Cancer Res* 12, 6894-6900 (2006)
76. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, Manikhas G, Makhson A, Roth A, Dodwell D, Baselga J, Biakhov M, Valuckas K, Voznyi E, Liu X, Vercammen E: Maintaining normal hemoglobin levels with Epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: A Survival Study. *J Clin Oncol* 23, 5960-5972 (2005)
77. Li HG, Li JS, Chen WL, Wang L, Wu DH, Lin ZY: Prognostic significance of erythropoietin and erythropoietin receptor in tongue squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 47, 470-475 (2009)
78. Liao M, Wang H, Lin Z, Feng J, Zhu D: Vascular endothelial growth factor and other biological predictors related to the postoperative survival rate on non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 33, 125-132 (2001)
79. Liebers U, Witt C: Kapitel 85 Lungentumore. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M: *Harrisons Innere Medizin, Band 1, Teil 6 Onkologie und Hämatologie, Abschnitt 1 neoplastische Erkrankungen*. 17. Auflage, 686-698, ABW-Wissenschaftsverlag, Berlin, 2009
80. Logsdon MD, Eifel P: Figo IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43, 763-775 (1999)
81. Lorent N, De Leyn P, Lievens Y, Verbeken E, Nackaerts K, Doms C, Van Raemdonck, Anrys B, Vansteenkiste J: Long-term survival of surgically staged IIIA-N2 non-small-cell lung cancer treated with surgical combined modality approach: analysis of a 7-year prospective experience. *Ann Oncol* 15, 1645-1653 (2004)
82. Ludwig H, Strasser K: Symptomatology of anemia. *Semin Oncol* No2 suppl 8, 7-14 (2001)
83. Mac Rae R, Shyr Y, Johnson D, Choy H: Declining haemoglobin during chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer is significant. *Radiother Oncol* 64, 37-40 (2002)
84. McBroom JW, Acs G, Rose GS, Krivak TC, Mohyeldin A, Verma A: Erythropoietin receptor function and expression in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 99, 571-577 (2005)
85. Miller CP, Lowe KA, Valliant-Saunders K, Kaiser JF, Mattern D, Urban D, Henke M, Blau CA: Evaluating erythropoietin-associated tumor progression using archival tissue from a phase III clinical trial. *Stem Cells* 27, 2353-2361 (2009)

86. Milroy R, Scagliotti G, van der Berg PM, Galanis NE, Gomez RG, Greil R, Krzakowski: Early intervention with epoetin alfa maintains haemoglobin (HB) in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients. *Lung Cancer* 41 suppl 2, S74 (2003)
87. Mirri MA, Arcangeli G, Benassi M, d'Angelo A, Pinzi V, Caterino M, Rinaldi M, Ceribelli A, Strigari L: Hypofractionated conformal radiotherapy (HCRT) for primary and metastatic lung cancers with small dimension: efficacy and toxicity. *Strahlenther Onkol* 185, 27-33 (2009)
88. Münstedt K, Johnson P, Bohlmann MK, Zygmunt M, von Georgi R, Vahrson H: Adjuvant radiotherapy in carcinomas of the uterine cervix: the prognostic value of haemoglobin levels. *Int J Gynecol Cancer* 15, 285-291 (2005)
89. Munstedt K, Völzing M, Von Georgi R: Hemoglobin levels during radiotherapy and their influence on local control and survival of patients with endometrial carcinoma. *Oncol Rep* 11, 711-717 (2004)
90. Nakashima T, Huang CL, Liu D, Kameyama K, Masuya D, Ueno M, Haba R, Yokomise H: Expression of vascular endothelial growth factor-A and vascular endothelial growth factor-C as prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Med Sci Minit* 10, BR157-165 (2004)
91. Niklinska W, Burzykowaski T, Chyczewski L, Niklinski J: Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in non-small cell lung cancer (NSCLC): association with p53 gene mutation and prognosis. *Lung Cancer* 43 suppl 2, S59-64 (2001)
92. O'Byrne KJ, Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Cox G, Turley H, Steward WP, Gatter K, Harris AL: Vascular endothelial growth factor, platelet-derived endothelial growth factor and angiogenesis in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 82, 1427-1432 (2000)
93. Obermair A, Cheuk R, Horwood K, Janda M, Bachtary B, Schwanzelberger B, Stoiber A, Nicklin JL, Perrin LC, Crandon AJ: Impact of hemoglobin levels before and during concurrent chemoradiotherapy on the response of treatment in patients with cervical carcinoma. *Cancer* 92, 903-908 (2001)
94. Oehler W, Fischer J, Merke K: Does the initial haemoglobin value modify the primary tumor reaction? A study of 264 irradiated bronchial cancers. *Radiobiol Radiother* 31, 325-331 (1990)
95. Ohta Y, Nozawa H, Tanaka Y, Oda M, Watanabe Y: Increased vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor-C and decreased NM23 expression associated with microdissemination in the lymph nodes in stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119, 804-813 (2000)
96. Overgaard J, Hoff C, Sand Hansen H, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andersen E, Johansen J, Andersen L, Evensen J: Randomized study of the importance of novel erythropoiesis stimulating protein (Aranesp®) for the effect of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) - the

Danish Head and Neck Cancer Group DAHANCA 10 randomized trial. Eur J Cancer Suppl Vol 5, 7 (2007)

97. Panagopoulos ND, Karakantza M, Koletsis E, Apostolakis E, Sakellaropoulos GC, Filos KS, Eleni T, Dougenis D: Influence of blood transfusions and preoperative anemia on long-term survival in patients operated for non-small cell lung cancer. Lung Cancer 62, 273-280 (2008)
98. Pfisters DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Backer S, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR: American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: Update 2003. J Clin Oncol 22, 330-353 (2004)
99. Pisters KMW, Evans WK, Azzoli CG, Kris MG, Smith CA, Desch CE, Somerfield MR, Brouwers MC, Darling G, Ellis PM, Gaspar LE, Pass HI, Spigel DR, Strawn JR, Ung YC, Shepherd FA: Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non-small-cell lung cancer guideline. J Clin Oncol 25, 1-13 (2007)
100. Pradier O, Lederer K, Hille A, Weiss E, Christiansen H, Schmidberger H, Hess CF: Concurrent low-dose cisplatin and thoracic radiotherapy in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: a phase II trial with special reference to the haemoglobin level as prognostic parameter. J Cancer Res Clin Oncol 131, 261-269 (2005)
101. Rades D, Golke H, Schild SE, Kilic E: Impact of VEGF and VEGF receptor 1 (FLT1) expression on the prognosis of stage III esophageal cancer patients after radiochemotherapy. Strahlenther Onkol 184, 416-420 (2008)
102. Rades D, Golke H, Schild SE, Kilic E: The impact of tumor expression of erythropoietin receptors and erythropoietin on clinical outcome of esophageal cancer patients treated with chemoradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71, 152-159 (2008)
103. Rades D, Lang S, Schild SE, Alberti W: Prognostic value of the hemoglobin levels during concurrent radio-chemotherapy in the treatment of esophageal cancer. Clin Oncol 18, 139-144 (2006)
104. Reck M, Crino L: Advances in anti-VEGF and anti-EGFR therapy for advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 63, 1-9 (2009)
105. Ribatti D, Presta M, Vacca A, Ria R, Giuliani R, Dellera P, Nico B, Roncali L, Dammacco F: Human erythropoietin induces a pro-angiogenetic phenotype in cultured endothelial cells and stimulates neovascularisation in vivo. Blood 93, 2627-2636 (1999)
106. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, Cella DF, Djulbegovic B, Goode MJ, Jakubowski AA, Rarick MU, Regan DH, Lichtin AE: Use of Epoetin and Darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guidelines Update. J Clin Oncol 26, 1-18 (2007)

107. Ross SD, Allen IE, Henry DH, Saeman C, Sercus B, Goodnough LT: Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoietin in patients with chemotherapy-induced anemia: A systematic review of literature. *Clin Ther* 28, 801-831 (2006)
108. Rowell NP, O'Rourke NP: Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD002140
109. Rutz HP: Hydrodynamic consequences of glycolysis: thermodynamic basis and clinical relevance. *Cancer Biol Ther* 3, 812-815 (2004)
110. Saintigny P, Besse B, Callard P, Vergnaud AC, Czernichow S, Colombat M, Girard P, Validire P, Breau JL, Bernaudin JF, Soria JC: Erythropoietin and erythropoietin receptor coexpression is associated with poor survival in stage I non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 13, 4825-4831 (2007)
111. Secord AA, Darcy KM, Hutson A, Lee PS, Havrilesky LJ, Grace LA, Berchuck A: Co-expression of angiogenic markers and associations with prognosis in advanced epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 106, 221-232 (2007)
112. Seto T, Higashiyama M, Funai H, Imamura F, Uematsu K, Seki N, Eguchi K, Yamanaka T, Ichinose Y: Prognostic value of expression of vascular endothelial growth factor and its flt-1 und KDR receptors in stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 53, 91-96 (2006)
113. Sheng HY, Aoe M, Doihara H, Andou A, Shimizu N: Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in primary lung carcinoma. *Acta Med Okayama* 54, 119-126 (2000)
114. Sibtain A, Saunders I, Bentzen M, Hoskin PJ: Pre-treatment haemoglobin concentration in accelerated and conventional radiotherapy for non-small cell lung carcinoma. *Clin Oncol* 16, 58-62 (2004)
115. Spira A, Ettinger DS: Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 350, 379-392 (2004)
116. Sterzing F, Schubert K, Sroka-Perez G, Kalz J, Debus J, Herfarth K: Helical tomotherapy. Experiences of the first 150 patients in Heidelberg. *Strahlenther Onkol* 184, 8-14 (2008)
117. Stüben G, Thews O, Pöttgen C, Knühmann K, Vaupel P, Stuschke M: Recombinant human erythropoietin increases the radiosensitivity of xenografted human tumors in anemic nude mice. *J Cancer Res Clin Oncol* 127, 346-350 (2001)
118. Stuschke M, Pottgen C: Altered fractionation schemes in radiotherapy. *Front Radiat Ther Oncol* 42, 150-156 (2010)
119. Takigawa N, Segawa Y, Okahara M, Madea Y, Takata I, Kataoka M, Fujii M: Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer:

- Univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. *Lung Cancer* 15, 67-77 (1996)
120. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P: Smoking and lung cancer survival. The role of comorbidity and treatment. *Chest* 125, 27-37 (2004)
 121. Tanigaki Y, Nagashima Y, Kitamura Y, Matsuda H, Mikami Y, Tsukuda M: The expression of vascular endothelial growth factor-A and -C, and receptors 1 and 3: correlation with lymph node metastasis and prognosis in tongue squamous cell carcinoma. *Int J Mol Med* 14, 389-395 (2004)
 122. Tarnawski R, Skladowski K, Maciejewski B: Prognostic value of haemoglobin concentration in radiotherapy for cancer of supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38, 1007-1011 (1997)
 123. Thews O, Kelleher DK, Vaupel P: Erythropoietin restores the anemia-induced reduction in cyclophosphamide cytotoxicity in rat tumors. *Cancer Res* 61, 1358-1361 (2001)
 124. Tilbrook PA, Klinken SP. Erythropoietin and erythropoietin receptor. *Growth Factors* 17, 25-35 (1999)
 125. Tomita M, Matsuzaki Y, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T: Vascular endothelial growth factor expression in pN2 non-small cell lung cancer: lack of prognostic value. *Respirology* 10, 31-35 (2005)
 126. Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Onitsuka T: Impact of preoperative hemoglobin levels on survival of non-small cell lung cancer patients. *Anticancer Res* 28, 1947-1950 (2008)
 127. Travis WD: Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med* 23, 65-81 (2002)
 128. Tsao AS, Liu D, Lee JJ, Spitz M, Hong WK: Smoking affects treatment outcome in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 106, 2428-2436 (2006)
 129. Turrissi AT, Scott CB, Rusch VR, Albain KS, Shepherd FA, Smith C, Chen Y, Livingston R, Gandara DR, Darling G, Johnson DH, Green MR: Randomized trial of chemoradiotherapy to 61 Gy [no S] versus chemoradiotherapy to 45 gy followed by surgery [S] using cisplatin etoposide in stage IIIa non-small-cell lung cancer (NSCLC): Intergroup trial 0139, RTOG (9309). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57, S125-S126 (2003)
 130. van Acht MJJ, Hermans J, Boks DES, Leer JWH: The prognostic value of haemoglobin and a decrease in haemoglobin during radiotherapy in laryngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 23, 229-235 (1992)
 131. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, Tjan-Heijnen VC, Biesma B, Debruyne C, van Zandwijk N, Splinter TAW, Giaccone G: Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction-chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 99, 442-450 (2007)

132. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, Barata F, Font A, Fiegl M, Siena S, Gateley J, Tomita D, Colowick AB, Musil J: Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of Darbepoietin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Nat Cancer Inst* 94, 1211-1220 (2002)
133. Vaupel P, Harrison L: Tumor hypoxia: Causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response. *Oncologist* 9 suppl 5, 4-9 (2004)
134. Vaupel P, Thews O, Hockel M: Treatment resistance of solid tumors: role of hypoxia and anemia. *Med Oncol* 18, 243-259 (2001)
135. Vaupel P, Thews O, Mayer A, Höckel S, Höckel M: Oxygenation status of gynecologic tumors: what is the optimal hemoglobin level? *Strahlenther Onkol* 178, 727-731 (2002)
136. Videtic GMM, Stitt LW, Dar AR, Kocha WI, Tomiak AT, Truong PT, Vincent MD, Yu EW: Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemo radiotherapy for limited small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Oncol* 21, 1544-1549 (2003)
137. Volm M, Koomägi R, Mattern J: Prognostic value of vascular endothelial growth factor and its receptor flt-1 in squamous cell lung cancer. *Int J Cancer* 74, 64-68 (1997)
138. Wagner W, Hermann R, Harlapp J, Esser E, Christoph B, Müller MK, Krech R, Koch O: Prognostic value of hemoglobin concentration in patients with advanced head and neck cancer treated with combined radio-chemotherapy and surgery. *Strahlenther Onkol* 176, 73-80 (2000)
139. Wang C, Nakayama H, Sugahara S, Sakae T, Tokuyue K: Comparisons of dose-volume histograms for proton-beam versus 3-D conformal x-ray therapy in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 195, 231-234 (2008)
140. Wang L, Zhao L, Correa C, Hayman J, Kalemkerian G, Lyons S, Ceas K, Brenner D, Kong F: Radiation dose is an independent predictor for overall survival in patients with stage III unresectable non-small cell lung cancer treated by radiation with or without chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69 (Suppl. 3), S59 (2007)
141. Werner-Wasik M, Scott C, Cox JD, Sause WT, Byhardt RW, Asbell S, Russell A, Komaki R, Lee JS: Recursive partitioning analysis of 1999 radiation therapy oncology group (RTOG) patients with locally-advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC): Identification of five groups with different survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48, 1475-1482 (2000)
142. Whincup P, Papacosta O, Lennon L, Haines A: Carboxyhemoglobin levels and their determinants in older British men. *BMC Public Health* 18, 189 (2006)
143. Wigren T: Confirmation of prognostic index for patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 44, 9-15 (1997)

144. Wilhelm R, Kovacs G, Heinrichsohn D, Galalae R, Kimmig B: Überlebenszeit ausschließlich bestrahlter NSCLC-Patienten. Die Bedeutung des prätherapeutischen Hämoglobinwerts. *Strahlenther Onkol* 174, 128-132 (1998)
145. Winter SC, Shah KA, Campo L, Turley H, Leek R, Corbridge RJ, Cox GJ, Harris AL: Relation of erythropoietin and erythropoietin receptor expression to hypoxia and anemia in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 11, 7614-7620 (2005)
146. Wittekind C, Bertolini J: TNM-System 2010. Änderungen in der neuen 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumore. *Onkologie* 16, 175-180 (2010)
147. Wright JR, Ung YC, Julian JA, Pritchard KI, Whelan TJ, Smith C, Szechtman B, Roa W, Mulroy L, Rudinskas L, Gagnon B, Okawara GS, Levine MN: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 25, 1027-1032 (2007)
148. Yamazaki T, Kanzaki M, Kamidono S, Fujisawa M: Effect of erythropoietin on leydig cell is associated with the activation of stat 5 pathway. *Mol Cell Endocrinol* 213, 193-198 (2004)
149. Yang W, Fu Z, Yu J, Yuan S, Zhang B, Li D, Xing L, Zhao D, Mu D, Sun X, Fang Y, Huang Y, Li W: Value of PET/CT versus enhanced CT for locoregional lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 61, 35-43 (2008)
150. Yasuda Y, Fujita Y, Musha T, Tanaka H, Nakamatsu K, Mori S, Matsuo T, Nakamura Y: Expression of erythropoietin in human female reproductive organs. *Ital J Anat Embryol* 106, 215-222 (2001)
151. Yasuda Y, Masuda S, Chikuma M, Inoue K, Nagao M, Sasaki R: Estrogen-dependent production of erythropoietin in uterus and its implication in uterus angiogenesis. *J Biol Chem* 273, 25381-25387 (1998)
152. Yates CM, Patel A, Oakley K, Helms A, Tuttle RM, Francis GL: Erythropoietin in thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 29, 320-329 (2006)
153. Yovino S, Kwok Y, Krasna M, Bangalore M, Sunharalingam M: An association between preoperative anemia and decreased survival in early-stage non-small-cell lung cancer patients treated with surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62, 1438-1443 (2005)
154. Zhukova LG, Zhukov NV, Lichinitser MR: Expression of Flt-1 and Flk-1 receptors for vascular endothelial growth factor on tumor cells as a new prognostic criterion for locally advanced breast cancer. *Bull Exp Biol Med* 135, 478-481 (2003)

7. Anhang

Eine Stellungnahme der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck hinsichtlich der immunhistochemischen Aufarbeitung der Tumorgewebeproben ist eingeholt worden. Die Durchführung der Studie ist im Schreiben vom 16.6.2009 befürwortet worden.

8. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dirk Rades, Klinik für Strahlentherapie der Universität zu Lübeck, für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit. Außerdem danke ich ihm für die konstruktiven Ratschläge, die gute Zusammenarbeit und die Förderung meiner Arbeit.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Frank Noack, Institut für Pathologie der Universität zu Lübeck, für die Unterstützung bei der Anfertigung und Auswertung der immunhistochemischen Färbungen bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Olav Dahl, Onkologische Klinik der Universität Bergen, Norwegen, danke ich für die Herstellung der Tissue Microarrays aus den Tumorgewebeproben in seinem Institut.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Steven E. Schild, Klinik für Strahlentherapie der Mayo Klinik Scottsdale, USA, für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Für die Einsicht in die hämatologischen Daten des Zentrallabors bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Michael Seyfarth, Zentrallabor des Universitätsklinikums Lübeck.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Klaus Dalhoff, Medizinische Klinik III der Universität zu Lübeck, für den Zugang zu den Daten der Lungenfunktionsabteilung.

Vor allem gilt an dieser Stelle mein ganz besonderer Dank meinen Eltern, die mich immer unterstützt und gefördert haben. Dank ihrer Unterstützung ist vieles für mich erst möglich geworden.

9. Lebenslauf

Publikationen

Rades D, Setter C, Schild SE, Dunst J: Effect of smoking during radiotherapy, respiratory insufficiency, and hemoglobin levels on outcome in patients irradiated for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71, 1134-1142 (2008)

Rades D, Setter C, Dunst J, Dahl O, Schild SE, Noack F: Prognostic impact of VEGF and VEGF receptor 1 (FLT1) expression in patients irradiated for stage II/III non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Strahlenther Onkol* 186, 307-314 (2010)

Rades D, Setter C, Dahl O, Schild SE, Noack F: The prognostic impact of erythropoietin-expression and erythropoietin-receptor-expression on loco-regional control and survival of patients irradiated for stage II/III non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, published online 18.06.2010

Rades D, Setter C, Dahl O, Schild SE, Noack F: Fibroblast growth factor 2 – a predictor of outcome for patients irradiated for stage II-III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, published online 14.10.2010