

Aus der Abteilung Genetische Epidemiologie  
(Prof. Dr. H. Bickeböller)

im Zentrum Informatik, Statistik und Epidemiologie  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

**FLK50-Score zur Vorhersage des Lungenkrebsrisikos  
bis-50jähriger Probanden**

**Eine methodische Arbeit auf Basis einer Familienstudie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt

von Gundula Gerlach

aus Nordhausen

Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatterin: Prof. Dr. H. Bickeböller

II. Berichterstatter: PD S. Straube, BM BCh, MA  
(Oxon), DPhil

Tag der mündlichen Prüfung: 08.02.2012

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Lungenkrebs	2
1.1.1	Ätiologie, Pathogenese und histologische Typen	2
1.1.1.1	Risikofaktor Tabakrauch	3
1.1.1.2	Weitere chemische und physikalische Kanzerogene	5
1.1.1.3	Vorerkrankungen	6
1.1.1.4	Histologische Typen	9
1.1.1.5	Genetik der Pathogenese	10
1.1.2	Klinik, Diagnostik und Therapie	13
1.1.3	Präventive Maßnahmen	15
1.1.4	Gesellschaftliche Bedeutung der präventiven Tabakabstinenz	17
1.2	Risikomodelle	18
1.3	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	21
<b>2</b>	<b>Datenmaterial und Methoden</b>	<b>22</b>
2.1	Datenquelle: Die LUCY-Studie	22
2.1.1	Ablauf	23
2.1.2	Erhobene Daten	24
2.1.3	Klassifizierung der Probanden in der vorliegenden Arbeit	25
2.1.4	Vergleich der erhobenen Daten mit denen des LLP	29
2.2	Deskriptive biostatistische und epidemiologische Methoden	30
2.3	Risikoanalyse ausgewählter Expositionen	32
2.4	Weiterentwicklung des LLP- zum FLK50-Score	36
2.5	Validierung der Scores	41
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>45</b>
3.1	Soziodemografische Analyse aller Teilnehmer	45
3.1.1	Alter	45
3.1.2	Geschlecht	48
3.1.3	Geburtsregionen der Indexprobanden und Herkunft ihrer Eltern	48
3.2	Histologie der Bronchialkarzinome	49
3.3	Risikofaktor Tabakabusus	51
3.3.1	Soziodemografische Einflüsse auf den Tabakkonsum	51
3.3.1.1	Geschlecht und Tabakkonsum	51
3.3.1.2	Alter und Tabakkonsum	52
3.3.1.3	Einstiegsverhalten aller Raucher	53
3.3.1.4	Schulbildung und Tabakkonsum	54
3.3.1.5	Berufsausbildung und Tabakkonsum	54
3.3.1.6	Familienleben und Tabakkonsum	55
3.3.2	Modulation des Lungenkrebsrisikos durch Tabakabusus	56
3.3.2.1	Kumulative Dosis	58
3.3.2.2	Dauer des Abusus	58
3.3.2.3	Durchschnittliche Tagesdosis	60
3.3.2.4	Dauer der Abstinenz	61
3.4	Frühere proliferative Erkrankung und familiäre Prädisposition	62
3.4.1	Frühere benigne Tumore	63
3.4.2	Frühere Krebserkrankung	63
3.4.2.1	Mehrfache Malignomerkrankungen	65
3.4.2.2	Frühere Erkrankung an einem (anderen) tabakassoziierten Tumor	66

3.4.2.3	Frühere Brustkrebserkrankung.....	66
3.4.2.4	Frühere Hautkrebserkrankung.....	67
3.4.3	Familiäre Prädisposition .....	67
3.5	Risikomodulation durch weitere Vorerkrankungen.....	69
3.5.1	Pneumonologischer Formenkreis.....	72
3.5.1.1	Pneumonie.....	72
3.5.1.2	Chronische Bronchitis und COPD .....	73
3.5.1.3	Asthma bronchiale .....	74
3.5.1.4	Lungenemphysem .....	74
3.5.1.5	BE, BEP, BEA, BEAP und BAP .....	75
3.5.1.6	Tuberkulose.....	77
3.5.1.7	Weitere pneumonologische Erkrankungen .....	78
3.5.2	Herz-Kreislauf-Erkrankungen.....	79
3.5.2.1	Arterielle Hypertonie .....	80
3.5.2.2	Myokardinfarkt .....	80
3.5.2.3	Weitere kardiovaskuläre Krankheiten.....	81
3.5.3	Infektionen und Störungen des Immunsystems .....	81
3.5.3.1	Rheumatoide Arthritis.....	82
3.5.3.2	Fehlsteuerungen des Immunsystems.....	82
3.5.3.3	Infektionskrankheiten.....	83
3.5.4	Erkrankungen am Stoffwechsel beteiligter Organe .....	83
3.5.4.1	Diabetes mellitus.....	84
3.5.4.2	Gastroduodenale Ulkuskrankheit.....	85
3.5.4.3	Weitere gastroenterologisch-endokrinologische Erkrankungen .....	85
3.5.4.4	Nephrologisch-urologische Erkrankungen.....	86
3.5.5	Weitere Erkrankungen .....	87
3.5.5.1	Erkrankungen des Nervensystems und der Sinnesorgane.....	87
3.5.5.1.1	Multiple Sklerose .....	87
3.5.5.1.2	Weitere nervenheilkundlichen Erkrankungen.....	87
3.5.5.1.3	Erkrankungen der Sinnesorgane .....	88
3.5.5.2	Erkrankungen der Fortpflanzungsorgane.....	88
3.5.5.3	Degenerativ-traumatische Erkrankungen.....	89
3.6	Validierung des LLP <sub>orig</sub> -Scores und Weiterentwicklung zum FLK50-Score ....	89
3.6.1	Vergleich des LUCY- mit dem LLP-Risikoprofil .....	90
3.6.2	Validierung des LLP <sub>orig</sub> -Scores.....	92
3.6.3	Validierung des modifizierten LLP <sub>mod</sub> -Scores.....	95
3.6.4	Weiterentwicklung zum FLK50-Score .....	96
3.7	Externe Validierung der weiterentwickelten Scores.....	98
3.7.1	Vergleich von Modellierungs- und Validierungsstichprobe.....	99
3.7.1.1	Vergleich der kompletten ModS und ValS hinsichtlich der Validierung des LLP <sub>mod</sub> -Scores.....	99
3.7.1.2	Vergleich der alterslimitierten ModS und ValS hinsichtlich der Validierung des FLK50-Scores.....	101
3.7.2	Validierung des LLP <sub>mod</sub> - Scores mit der Validierungsstichprobe.....	102
3.7.3	Validierung des FLK50- Scores mit der Validierungsstichprobe.....	104
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>106</b>
4.1	Deskriptiver Teil und Risikoanalyse.....	106
4.1.1	Die Teilnehmer und ihre Angaben.....	107
4.1.2	Verwandtschaftliche Beziehungen der Teilnehmer .....	109
4.1.3	Un-/berücksichtigte Einflussfaktoren.....	109

4.1.4	Deskriptiver Teil der vorliegenden Arbeit .....	110
4.1.5	Risikoanalyse .....	113
4.1.5.1	Risikomodulation durch Tabakabusus .....	113
4.1.5.2	Risikomodulation durch Vorerkrankungen .....	114
4.1.5.2.1	Proliferative Vorerkrankungen.....	114
4.1.5.2.2	Pneumonologische Vorerkrankungen .....	115
4.1.5.2.3	Herz-Kreislauf-Erkrankungen.....	117
4.1.5.2.4	Infektionen und Störungen des Immunsystems .....	118
4.1.5.2.5	Erkrankungen am Stoffwechsel beteiligter Organe .....	119
4.1.5.2.6	Weitere Erkrankungen .....	121
4.2	Risikomodelle .....	123
4.2.1	Validierung des LLP <sub>orig</sub> -Scores .....	124
4.2.2	Validierung des modifizierten LLP <sub>mod</sub> - und modellierten FLK50-Scores....	125
4.2.3	Unabhängige Validierung des LLP <sub>mod</sub> - und des FLK50-Scores .....	127
4.3	Ausblick .....	130
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>133</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>137</b>

## ABBILDUNGS-, FORMEL- UND TABELLENVERZEICHNIS

### Abbildungen:

Abbildung 1: LUCY-Probanden und ihre Verwandten 1. Grades .....	25
Abbildung 2: Urnenmodell zur Lebenszeitinzidenz nichtchronischer Krankheiten .....	32
Abbildung 3: Altersverteilung der Indexprobanden .....	46
Abbildung 4: Altersverteilung der noch lebenden Halb-, Geschwister und Partner.....	46
Abbildung 5: Verteilung des Todesalters bereits verstorbener Geschwister und Partner .....	47
Abbildung 6: Altersverteilung der Eltern.....	47
Abbildung 7: Altersverteilung der noch lebenden Kinder .....	47
Abbildung 8: Geschlecht und Tabakkonsum .....	51
Abbildung 9: Alter und Tabakkonsum.....	52
Abbildung 10: Jemalsraucher in Altersgruppen.....	53
Abbildung 11: Einstiegsalter ausgewählter Kohorten.....	53
Abbildung 12: Schulbildung und Tabakkonsum .....	55
Abbildung 13: Berufsausbildung und Tabakkonsum.....	55
Abbildung 14: ROC-Kurve des LLPorig-Scores, evaluiert mit der Modellierungsstichprobe.....	94
Abbildung 15: ROC-Kurve des LLPmod-Scores, evaluiert mit der ModS .....	96
Abbildung 16: ROC-Kurve des FLK50-Scores, evaluiert mit den bis-50Jährigen der ModS .....	98
Abbildung 17: ROC-Kurve des LLPmod-Scores, evaluiert mit der Validierungsstichprobe .....	103
Abbildung 18: ROC-Kurve des FLK50-Scores, evaluiert mit exklusiv bis-50jährigen Probanden der ValS.....	105
Abbildung 19: Abhängigkeit des mit dem FLK50-Score ermittelten Lungenkrebsrisikos vom Alter der ModS-Probanden .....	129
Abbildung 20: Abhängigkeit des mit dem FLK50-Score (Variante A) ermittelten Lungenkrebsrisikos vom Alter der ValS-Probanden .....	129
Abbildung 21: Mit dem FLK50-Score ermitteltes Lungenkrebsrisiko in Relation zum Vorliegen einzelner Risikofaktoren .....	130

### Formeln:

Formel 1: Berechnung der Lebenszeitinzidenz $W > 0$ .....	32
Formel 2: Berechnung der Wahrscheinlichkeit einer Mehrfachtumorbildung $W \geq 2$ .....	32
Formel 3: Exakter Fisher-Test (Bortz et al. 2000) .....	33
Formel 4: Berechnung der Differenz D (Bortz et al. 2000) .....	34
Formel 5: Berechnung des Odds Ratios (Bonita et al. 2008).....	34
Formel 6: Allgemeine Risikogleichung zur Berechnung der Erkrankungswahrscheinlichkeit P (Cassidy et al. 2008).....	36
Formel 7: Berechnung des Gruppen- $\beta_0$ einer Alters- und Geschlechtsgruppe anhand ihrer 5-Jahres-Inzidenz und der Durchschnittssumme der Risikofaktoren aller ihr angehörenden Kontrollen .....	37

Formel 8: Beispielberechnung des individuellen (indiv.) $\beta_0$ einer 47,5jährigen Frau zur Ermittlung ihres 5-Jahres-Erkrankungsrisikos mit Hilfe der Gruppen- $\beta_0$ ihrer aktuellen und baldigen Inzidenzgruppe .....	37
---	----

**Tabellen:**

Tabelle 1: Probanden rekrutierende medizinische Einrichtungen .....	23
Tabelle 2: Kategorien der Geburtsländer der Indexprobanden und Eltern der Modellierungsstichprobe.....	26
Tabelle 3: Kategorisierung der nichtneoplastischen Vorerkrankungen.....	28
Tabelle 4: Kombinationsgruppen aus geschlossen abgefragten Vorerkrankungen .....	28
Tabelle 5: Kontingenztafel.....	33
Tabelle 6: Publierte Regressionskoeffizienten $\beta_i$ und ORs des LLPorig-Modells (Cassidy et al. 2008).....	38
Tabelle 7: Publierte LLPorig-Gruppen- $\beta_0$ mit Liverpooler und deutschen Lungenkrebsinzidenzen [Fälle pro 100000 Einwohner] (Batzler et al. 2008, Cassidy et al. 2008, Office for National Statistics 2005) .....	38
Tabelle 8: Übersicht über die Varianten der validierten Scores und die Auffindbarkeit ihrer Variablen in der vorliegenden Arbeit .....	41
Tabelle 9: Vierfeldertafel: Mögliche Kombinationen aus Risikostatus und Testausgang .....	42
Tabelle 10: Mortalitätsstatus und Altersstruktur der Teilnehmer .....	46
Tabelle 11: Geschlechterverteilung der Teilnehmer .....	48
Tabelle 12: Geburtsregionen der Indexprobanden und ihrer Eltern.....	49
Tabelle 13: Vergleich der Histologie der Bronchialkarzinome der Indexprobanden mit Literaturangaben zu bis-50Jährigen (Polen) (Radzikowska et al. 2001) und Betroffenen jeden Alters (Bühling et al. 2004, Renz-Polster et al. 2008, Riede et al. 2004) .....	49
Tabelle 14: Tabakkonsum nach Altersgruppen beider Geschlechter.....	53
Tabelle 15: Tabakkonsum und Lungenkrebs nach Familienleben.....	55
Tabelle 16: Vergleich des Tabakkonsums von IP und Kontrollen .....	57
Tabelle 17: Risikomodulation durch Tabakkonsum .....	57
Tabelle 18: Von Neoplasien Betroffene.....	64
Tabelle 19: Risikomodulation durch ausgewählte frühere Neoplasien.....	65
Tabelle 20: Vergleich positiver Familienanamnesen von LUCY-Indexprobanden mit Literaturangaben zu Lungenkrebspatienten jeden Alters und ihren gematchten gesunden Kontrollen (Cassidy et al. 2006 b) sowie bis-50jährigen Lungenkrebspatienten (Radzikowska et al 2001).....	68
Tabelle 21: LUCY-IP mit an Lungenkrebs erkrankten Verwandten 1. Grades nach deren Alter bei Diagnose.....	69
Tabelle 22: Von weiteren Vorerkrankungen Betroffene.....	70
Tabelle 23: Risikomodulation durch weitere Vorerkrankungen.....	71
Tabelle 24: Vergleich von Altersstruktur und Geschlechterverteilung der LLP- (Cassidy et al. 2008) und LUCY-ModS-Probanden .....	90
Tabelle 25: Risikomodulation der LLPorig-Score-Einflussgrößen (Cassidy et al. 2008) in LLP und LUCY.....	92
Tabelle 26: Verteilung der Risikofaktoren bei LLP- (Cassidy et al. 2008) und LUCY-Probanden.....	92
Tabelle 27: Gruppen- $\beta_0$ -Werte des LLPorig-Score, aus den LLP-Daten rekonstruiert (Variante 1) und mit der LUCY-Modellierungsstichprobe ermittelt (Variante 2).....	93

Tabelle 28: Regressionskoeffizienten $\beta_i$ und ORs des LLPmod-Scores .....	95
Tabelle 29: Gruppen- $\beta_0$ -Werte des LLPmod-Score, ermittelt mit der Modellierungsstichprobe (ModS) .....	96
Tabelle 30: Univariates und multiples FLK50-Risikomodell.....	97
Tabelle 31: Gruppen- $\beta_0$ -Werte des FLK50-Scores, ermittelt mit der alterslimitierten Modellierungsstichprobe (ModS) .....	98
Tabelle 32: Übersicht über die mit der Modellierungsstichprobe evaluierten Scores mit AUCs und weiteren Qualitätsparametern bei einer Sensitivität von jeweils 0,80 ( $p <$ 0,01) .....	98
Tabelle 33: Vergleich von Altersstruktur und Geschlechterverteilung in ModS und ValS – alle Altersgruppen .....	100
Tabelle 34: Vergleich der Verteilung der Risikofaktoren des LLPmod-Scores zwischen ModS und ValS .....	100
Tabelle 35: Vergleich von Altersstruktur und Geschlechterverteilung bei den bis- 50Jährigen der ModS und ValS .....	101
Tabelle 36: Vergleich der Verteilung der Risikofaktoren des LUCY- Scores zwischen ModS und ValS .....	102
Tabelle 37: Gruppen- $\beta_0$ -Werte des LLPmod-Scores, ermittelt mit der Validierungsstichprobe (ValS).....	102
Tabelle 38: Gruppen- $\beta_0$ -Werte des FLK50-Scores, ermittelt mit der Validierungsstichprobe (ValS).....	104
Tabelle 39: Übersicht über die mit der Validierungsstichprobe evaluierten Scores mit AUCs und weiteren Qualitätsparametern bei einer Sensitivität von jeweils 0,80 ( $p <$ 0,01) .....	105

## ABKÜRZUNGS- UND SYMBOLVERZEICHNIS

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Abkürzungen und Symbole verwendet, die, sofern nicht gesondert angegeben, jeweils Singular und Plural benennen und geschlechtsneutral verwendet werden:

ACE	Angiotensin converting Enzym
adj.	adjustiert bzw. stratifiziert
adj <sub>Tabak</sub>	nach Tabakkonsum stratifiziert
Anm.	Anmerkung
Arth.	Arthritis
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	area under the curve
BAP	chronische Bronchitis und/oder Asthma bronchiale und/oder Pneumonie
BCG	Bacille-Calmette-Guérin
BE	chronische Bronchitis und/oder Lungenemphysem
BEA	BE und/oder Asthma bronchiale
BEAP	BEA und/oder Pneumonie
BEP	BE und/oder Pneumonie
betr.	betroffen
BKV	Berufskrankheiten-Verordnung
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
chron.	chronisch
COPD	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
COX	Cyclooxygenase
CT	Computertomografie
d	Tag
D	Differenz
degen.	Degenerativ
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ermittelb.	ermittelbar
ev.	evangelisch
FLK50	Name des in der vorliegenden Arbeit entwickelten Scores zur Vorhersage des Lungenkrebsrisikos der bis-50jährigen Probanden der LUCY-Familienstudie
G	Geschwister
gastro.	gastroenterologisch/endokrinologisch
gastroduo.	gastroduodenal
gastroentero.	gastroenterologisch
gem.	gemäß
ggf.	gegebenenfalls
H <sub>0</sub>	Nullhypothese
H <sub>1</sub>	Alternativhypothese
HG	Halbgeschwister
HPV	Humanes Papilloma-Virus
HR	Hochrisikoperson

HR <sub>1</sub>	richtig als Hochrisikoperson Klassifizierter
HZM	Helmholtz Zentrum München
IARC	International Agency of Research in Cancer
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ILCCO	International Lung Cancer Consortium
indiv.	individuell
inkl.	inklusive
Inz.	Inzidenz
IP	Indexproband
J.	Jahre
K	Kontrollen
Kap.	Kapitel
kardio.	kardiovaskulär
Kf.	Krankheitsfall
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
kond.	konditioniert
Kr.	Krankheit/Vorerkrankung
Lj.	Lebensjahr
LLP	Liverpool Lung Project
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
log.	logistisch
LR	Niedrigrisikoperson
LR <sub>0</sub>	richtig als Niedrigrisikoperson Klassifizierter
LUCY	Lung Cancer in the Young (Name der Studie, auf deren Daten die vorliegende Arbeit aufbaut)
M	Mycobacterium
max.	maximal
med.	medizinisch
Mio.	Million
mod.	modifiziert
ModS	Modellierungsstichprobe
Mrd.	Milliarde
MS	Multiple Sklerose
mult.	multipel
n	Anzahl der Werte der Stichprobe
NPW	negativ prädiktiver Wert
NR	Nieraucher
Nr.	Nummer
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NSCLC	nichtkleinzelliger Lungenkrebs
OR	Odds Ratio
orig.	original
p	p-Wert
P	Erkrankungswahrscheinlichkeit
Pa	Partner
PET	Positronenemissionstomografie
pneumo.	pneumonologisch
PPW	positiv prädiktiver Wert

Pys	Packyears
Ref.	Referenz
Reg.	Regression
ROC	receiver operating characteristic
St-Org.	am Stoffwechsel beteiligte Organe
trauma.	traumatisch
u. a.	unter anderem
unbek.	Unbekannt
uni.	univariat
unspezif.	unspezifiziert
usw.	und so weiter
v. a.	vor allem
ValS	Validierungsstichprobe
vgl.	vergleichend
VR	Vielraucher
vs.	versus
W	Wahrscheinlichkeit
$W_x$	Wahrscheinlichkeit, x-mal erkrankt gewesen zu sein
$W_{>0}$	Lebenszeitinzidenz
$W_{\geq 2}$	Wahrscheinlichkeit einer Mehrfachtumorbildung
Whb.	Winkelhalbierende
WR	Wenigraucher
$x_i$	zum Regressionskoeffizienten gehörender Faktor
z. B.	zum Beispiel
Zig.	Zigarette
Z. n.	Zustand nach
$\alpha$	Signifikanzniveau
$\beta_0$	Interzept
$\beta_i$	Regressionskoeffizient
$\Sigma$	Summe
♂	männlich, Mann
♀	weiblich, Frau

# 1 EINLEITUNG

Krebserkrankungen waren 2005 in Deutschland die zweithäufigste Todesursache und somit für mehr als  $\frac{1}{4}$  aller Todesfälle verantwortlich (Statistisches Bundesamt 2007). Das Bronchialkarzinom war 2004 bei Männern nach Prostata- und Darmkrebs, bei Frauen nach Brust- und Darmkrebs jeweils die dritthäufigste Krebserkrankung (Batzler et al. 2008, Petersen 2011). Die Gesamtinzidenz des Lungenkrebses beträgt etwa 0,06 % (Bühling et al. 2004, Herold et al. 2011). Während bei Männern innerhalb der letzten 20 Jahre Inzidenz und Mortalität leicht abnahmen, stiegen sie bei Frauen, parallel zur Entwicklung des geschlechtsspezifischen Tabakkonsums, weiter an (Batzler et al. 2008, Böcker et al. 2004, Levi et al. 2007, Strand et al. 2004). Noch immer erkranken Männer insgesamt 3-4mal häufiger als Frauen (Herold et al. 2011, Müller et al. 2010). Der Häufigkeitsgipfel der Erkrankung liegt zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr, weniger als 15 % der Betroffenen sind 50 Jahre oder jünger (Bühling et al. 2004, Radzikowska et al. 2001, Radzikowska et al. 2002, Renz-Polster et al. 2008). In dieser Gruppe werden viele genetisch Prädisponierte vermutet, denn der Anteil junger Betroffener mit positiver Familienanamnese für Krebserkrankungen ist um bis zu  $\frac{1}{4}$  höher als unter älteren Betroffenen (Radzikowska et al. 2001). Der frühzeitige Lungenkrebs wird zukünftig eine immer größere Rolle spielen, da bis zu 23 % der Frauen, deren Inzidenz seit Jahren steigt, bereits in jungem Alter erkranken, aber nur etwa 12 % der Männer (Blanco et al. 2009, Radzikowska et al. 2002). Bis zu 24 % der unter-50jährigen Patienten sind Frauen, jedoch nur etwa 12 % der älteren Betroffenen (Blanco et al. 2009, Radzikowska et al. 2001).

Die Prognose des Lungenkrebses ist schlecht, die mediane Überlebenszeit beträgt 12 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate der Betroffenen ist mit ca. 5 bis 18 % sehr gering (Bühling et al. 2004, Hammerschmidt und Wirtz 2009, Herold et al. 2011, Müller et al. 2010, Petersen 2011). Das liegt darin begründet, dass etwa  $\frac{2}{3}$  aller Patienten bei der stationären Aufnahme bereits inoperabel sind (Müller et al. 2010, Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008). Doch auch die 5-Jahres-Überlebensrate nach Resektion beträgt nur rund 25 %, die Prognose hat sich innerhalb der letzten 60 Jahre – im Gegensatz zu vielen anderen Tumorerkrankungen – kaum verbessert (Hansen und Olsen 1993, Müller et al. 2010, Paulson und Reisch 1976).

Umso bedeutender ist die Prävention: Erst detailliertes Wissen über die Ursachen der Krankheitsentstehung versetzt uns in die Lage, dieser durch Minimierung der Risikofaktoren vorzubeugen. So sank z. B. die Lungenkrebsmortalität bei britischen und US-amerikanischen Männern durch Abnahme des Tabakkonsums, eines Hauptverursachers von Bronchialkarzinomen, in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich (Clapp et al. 2008, Robbins und Cotran 2005, Westlake und Cooper 2008). Bei deutschen Männern sind diese Trends erst seit kürzerer Zeit zu beobachten (Batzler et al. 2008). Da sich aber nie alle Faktoren (z. B. Gene oder Alter) ausschalten lassen, ist es ebenso wichtig, Personen mit hohem Lungenkrebsrisiko gezielt geeigneten Früherkennungsmaßnahmen zuführen zu können, um im Erkrankungsfall ihre Prognose entscheidend zu verbessern. In dieser Arbeit werden das besondere Risikoprofil der jungen Probanden der LUCY-Familienstudie analysiert und ein Score zur Berechnung ihrer 5-Jahres-Erkrankungswahrscheinlichkeit erarbeitet. Mit solchen Risikoprofilen und -scores kann langfristig ein wichtiger Beitrag zur Optimierung der Möglichkeiten der Krankheitsverhütung und -früherkennung für die Untersuchten geleistet werden.

## **1.1 Lungenkrebs**

Zwecks Charakterisierung der Lungenkrebserkrankung werden zunächst die derzeit bekannten Ursachen und die Pathogenese beleuchtet, Klinik, Diagnostik und Therapie kurz dargestellt und verschiedene präventive Möglichkeiten sowie deren gesellschaftliche Bedeutung besprochen.

### *1.1.1 Ätiologie, Pathogenese und histologische Typen*

Die Tumorhistologie ist nicht nur entscheidend für die Prognose des Bronchialkarzinoms, sondern lässt auch Rückschlüsse auf dessen Ätiologie und Pathogenese zu (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008, Riede et al. 2004). Das Zusammenwirken verschiedener genetischer und umweltbedingter Faktoren mündet in der gemeinsamen Endstrecke Tumorentstehung, -wachstum und Metastasierung (Riede

et al. 2004). Wenngleich viele Aspekte der Abläufe bereits bekannt sind, besteht dennoch ein hoher Forschungsbedarf bis zum vollständigen Verständnis.

#### **1.1.1.1 Risikofaktor Tabakrauch**

Bis zu 90 % aller Bronchialkarzinome bei Männern und 60 % bei Frauen werden auf die Inhalation von Tabakrauch zurückgeführt (Batzler et al. 2008). Dieser enthält mindestens 90 (möglicherweise) kanzerogene Stoffe, darunter Zyanide, Nitrosamine, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Schwermetallverbindungen, u. a. mit Cadmium und Nickel, sowie radioaktives Polonium, die mit dem Rauchkondensat auch durch Filterzigaretten in die Lunge gelangen (Böcker et al. 2004, Bühling et al. 2004, Florek et al. 2004, Pötschke-Langer et al. 2009, Pschyrembel et al. 2010). Die tabakbedingten Bronchialkarzinome entwickeln sich mit einer Latenzzeit von bis zu 30 Jahren (Herold et al. 2011, Pschyrembel et al. 2010). Das Erkrankungsrisiko für männliche Zigarettenraucher erhöht sich allgemein bis um das 28fache und für weibliche Raucher, Pfeifen- und Zigarrenraucher bis um den Faktor 8 gegenüber Nichtrauchern, die nur bis zu 15 % aller Lungenkrebspatienten ausmachen (Müller et al. 2010, Renz-Polster et al. 2008). Bereits der Abusus von 10 Zigaretten täglich erhöht das Lungenkrebsrisiko des Rauchers gegenüber dem des Nichttabakabhängigen bis um das 15fache, der Missbrauch von 40 Zigaretten täglich steigert es sogar bis auf das 64fache (Böcker et al. 2004, Robbins und Cotran 2005). Auch die kumulative Dosis, die in Packyears (Pys), dem Produkt aus der Anzahl der durchschnittlich täglich konsumierten Zigaretten (Einheit: Schachteln à 20 Stück) und der Dauer des Abusus in Jahren (Pschyrembel et al. 2010), angegeben wird, ist zu beachten. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit erhöht sich bis auf das 30fache, wenn 20 Pys, bis auf das 60fache, wenn 40 Pys geraucht wurden (Bühling et al. 2004).

Doch nicht nur das Lungenkrebsrisiko wird durch die chronische Inhalation von Tabakrauch erhöht, mehr als 20 % aller Tumorerkrankungen gelten als tabakassoziiert (Schulze und Lampert 2006). Derzeit zählen (neben Bronchialkarzinomen) dazu: Neoplasien der Mundhöhle, Zunge und Lippen, des Larynx, Hypo-, Oro- und Nasopharynx, des Ösophagus, Magens und Pankreas, der Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen, der Leber, Harnblase und des Harnleiters, der Niere, des Nierenbeckens, der Cervix sowie myeloische Leukämien (IARC Working Group on the

Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2004). Zudem ist starker Tabakkonsum assoziiert mit dem Auftreten von Lungenemphysem, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), koronarer Herzkrankheit (KHK), Apoplexie und dem progredienten Verlust an Lungenfunktion (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2004, Pschyrembel et al. 2010). Über verschiedene Mechanismen supprimieren die Noxen des Rauches das Immunsystem, was nicht nur die Kanzerogenese, sondern auch generell die Infektionsanfälligkeit des Körpers begünstigt (Lee WK et al. 2007, Sopori 2002). Tierexperimentell wurden, neben der durch Rauchexposition bedingten Minderung der Clearancefunktion des bronchialen Flimmerepithels, auch Modulationen der Aktivität der u. a. Karzinogene metabolisierenden Enzyme beobachtet (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2004). Gehäuft beschrieben wurden daneben Korrelationen zwischen dem Tabakabusus und weiteren der Gesundheit abträglichen Verhaltensweisen, wie verminderter sportlicher Aktivität, dem Verzehr ungesünderen Essens und höherem Alkoholkonsum (Elizondo et al. 2006, John et al. 2003, Schulze und Lampert 2006, Schumann et al. 2001). Dabei erhöht sich das Lungenkrebsrisiko durch Kombination eines der Faktoren mit Tabakkonsum stärker als es die Addition beider Risikosteigerungen erwarten ließe (Kubik et al. 2008, Sprague et al. 2008).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Tabakrauch eine der häufigsten Ursachen für Krankheit allgemein und vorzeitiges Versterben ist und jährlich über 100.000 Menschen in Deutschland das Leben kostet (Pötschke-Langer et al. 2009, Schulze und Lampert 2006). Die meisten Raucher wissen um das Gefahrenpotential des Tabakrauches, doch bis zu 60 % von ihnen sind bereits abhängig (Batra 2011, Kraus et al. 2003, Pötschke-Langer et al. 2009). Der Einstieg wurde zunächst durch soziale Verstärkung begünstigt, das Verhalten dann biologisch und psychologisch so verstärkt, dass es beibehalten wurde und sich verfestigt hat (Breese et al. 1997, Pötschke-Langer et al. 2009, Watkins et al. 2000). Wie jede chronische Erkrankung ist auch die Tabakabhängigkeit bedingt durch ein komplexes Zusammenwirken konstitutioneller Faktoren und Umweltfaktoren (Köhler und Drexler 2008, Pötschke-Langer et al. 2009, Schulze und Lampert 2006). Da jedoch nur bis zu  $\frac{1}{5}$  aller Raucher an Lungenkrebs erkranken, liegt es nahe, dass weitere Kanzerogene ebenso in die Pathogenese involviert sind (Crispo et al. 2004, Mattson et al. 1987, Pötschke-Langer et al. 2009).

### 1.1.1.2 Weitere chemische und physikalische Kanzerogene

Weitere 5-15 % der Bronchialkarzinome werden vor allem durch Asbest- und Quarzstaub, Chrom-, Arsen- und Nickelverbindungen, Haloether, Dichlordiethylsulfid, halogenierte und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe sowie radioaktive Stäube ausgelöst, denen gegenüber die Betroffenen vor allem im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit exponiert waren (Böcker et al. 2004, Bühling et al. 2004, Hammerschmidt und Wirtz 2009, Herold et al. 2011, Jipp und Zoller 2003, Renz-Polster et al. 2008, Riede et al. 2004). Das Bronchialkarzinom ist in Verbindung mit Asbestose oder Silikose als Berufskrankheit (BKV-Nr. 4104 bzw. 4112) anerkannt und in diesen Fällen bereits allein auf die Vorschädigung durch die anorganischen Stäube zurückzuführen (Bundesministerium der Justiz 2002). Analog entsteht der „Schneeberger Lungenkrebs“ (BKV-Nr. 2402) bereits einzig durch die Inhalation stark uran- bzw. radonhaltiger Grubenluft (Bundesministerium der Justiz 2002, Hammerschmidt und Wirtz 2009, Lubin et al. 1995, Pschyrembel et al. 2010). Hohe Radonkonzentrationen können sich allerdings auch in schlecht belüfteten (Keller-) Räumen finden (Herold et al. 2011, Samet et al. 2009, Schmid et al. 2010). Die allgemeine Luftverschmutzung, der vor Jahrzehnten noch eine große Rolle bei der Kanzerogenese zugeschrieben wurde, ist heute nur noch in wenigen Regionen von Bedeutung (Böcker et al. 2004). Feinstäube, z. B. aus Dieselmotoren ohne Partikelfilter, wie sie noch heute bisweilen in hohen Konzentrationen zu finden sind, begünstigen als Initiatoren von Bronchitiden und Alveolitiden die Kanzerogenese (Renz-Polster et al. 2008, Roller 2009). Man nimmt an, dass es keine Mindestdosis gibt, ab der Kanzerogene ihr schädigendes Potential entfalten, sondern jede Exposition die Tumorentstehung initiieren oder fördern kann (Bonita et al. 2008, Pschyrembel et al. 2010).

Aktuell diskutiert wird die kanzerogene Wirkung bestimmter biobeständiger Nanomaterialien, die (tierexperimentell) tiefe Atemwege und Makrophagen analog zu Asbest- und anderen Feinstäuben schädigen und mit der DNA interagieren können (Becker et al. 2009, Borm et al. 2006, Oberdörster et al. 2005, Roller 2009). Menschliche Zelllinien, die in vitro gegenüber Silber-Nanopartikeln exponiert wurden, zeigten bei normalen Zellen eine effektive Reparatur der entstandenen Erbgutschäden, bei Tumorzellen wurden sogar antiproliferative Effekte beobachtet (AshaRani et al. 2009). Andere Nanopartikel können als Vektoren für DNA und zielgenaue Vehikel für

Pharmaka ihr antitumoröses Potential entfalten (Bharali et al. 2009, Rodrigo-Garzón et al. 2010, Schluep et al. 2009, Tomoda et al. 2009). Die langfristige biologische Wirkung der verschiedenen Nanomaterialien, denen der Mensch auf diversen Wegen exponiert ist, ist noch weitgehend unbekannt und der Forschungsbedarf entsprechend groß (AshaRani et al. 2009, Becker et al. 2009, Bharali et al. 2009, Borm et al. 2006, Oberdörster et al. 2005).

### **1.1.1.3 Vorerkrankungen**

Chronisch-entzündliche Reizungen der tiefen Atemwege (z. B. chronische Bronchitis) prädisponieren ebenso wie (Tuberkulose-) Kavernen zur malignen Entartung (Böcker et al. 2004, Bühling et al. 2004, Herold et al. 2011, Lee G et al. 2009, Renz-Polster et al. 2008, Riede et al. 2004, Samet et al. 2009). Einer chronisch-rezidivierenden Gewebeschädigung kann eine hyperregeneratorische Hyperplasie folgen, die mit einer erhöhten Mitoseaktivität einhergeht (Riede et al. 2004). Zunächst wird dabei über die Induktion Transkriptionsfaktoren codierender Protoonkogene, wie c-jun und c-fos, die DNA-Synthese gesteigert (Riede et al. 2004). Dazu müssen Wachstumsfaktoren aktiviert, Wachstumsinhibitoren, etwa TGF- $\beta$ , gehemmt und temporär Zell-Zell- und Zell-Matrix-Verbindungen aufgelöst werden (Riede et al. 2004). Um proliferieren zu können, muss vorübergehend die Gewebedifferenzierung vermindert werden (Riede et al. 2004). Bei einem solchen Narbenbildungsprozess entstehen nicht selten atypische Zellen, er kann in eine maligne Transformation übergehen (Riede et al. 2004).

Für die vorliegende Arbeit sind mehrere pneumonologische Vorerkrankungen von besonderer Bedeutung: Die hierzulande am häufigsten als Lungentuberkulose auftretende Infektionserkrankung wird v. a. von *Mycobacterium (M.) tuberculosis*, in der Dritten Welt u. a. auch von *M. bovis*, *africanum* oder *microti* hervorgerufen (Hof und Dörries 2005, Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008). Pneumonien – akute oder chronische, meist mikrobiell hervorgerufene Entzündungen des Lungengewebes – treten als Lobär-, Broncho-, Pleuro-, interstitielle und selten als Miliarpneumonien auf (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008). Die häufigsten Erreger sind u. a. Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* und Influenza- oder Adenoviren; selten sind Pilze oder Parasiten Verursacher (Hof und

Dörries 2005, Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008). Auch zunächst sterilen Pneumonien, hervorgerufen z. B. durch Aspiration, inhalative Noxen, Lungenstauung oder ionisierende Strahlen, folgt nicht selten eine bakterielle Superinfektion (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008). Asthma bronchiale ist eine häufig auftretende chronisch-inflammatorische Erkrankung der Atemwege (Kroegel 2001, Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008). Bei (genetischer) Prädisposition triggern exogene Faktoren, wie Allergene oder Infekte eine bronchiale Entzündung, die, neben einer Epithelzerstörung, über Mukosaödem, Dyskrinie und Bronchospasmus eine variable, (partiell) reversible Atemwegsobstruktion bedingt (Kroegel 2001, Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008). Sobald eine unspezifische bronchiale Hyperreaktivität vorliegt, können die erneute Exposition, aber auch bereits Stress, Kälte oder z. B. chemisch-irritative Substanzen einen Asthmaanfall generieren (Kroegel 2001, Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008). Die chronische Bronchitis ist definiert als produktiver Husten für (mindestens) 3 einander folgende Monate in 2 einander folgenden Jahren (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008). Die chronisch-obstruktive Bronchitis (COPD) geht zudem mit einer Atemwegsobstruktion einher, die trotz Applikation von Bronchospasmolytika und Glukokortikoiden nicht vollständig reversibel ist und in ein Emphysem münden kann (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008). Das Lungenemphysem ist definiert als irreversible Erweiterung der Luftwege distal der terminalen Bronchioli aufgrund einer Destruktion der Wandstrukturen ohne sichtbare Fibrosierung (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008).

Bei Schwächung des Immunsystems (auch durch z. B. Rauchen) sind zytotoxische T-Zellen, natürliche Killerzellen und Makrophagen mitunter nicht mehr in der Lage, die permanent in jedem Körper entartenden Zellen adäquat zu eliminieren (Bühling et al. 2004, Riede et al. 2004, vgl. Kap. 1.1.1.1, S. 3-4). Beobachtet wurden auch Assoziationen von Bronchialkarzinomen und SV40-Infektionen, wodurch die Apoptose inhibiert werden kann, sowie EBV- und HPV-Infektionen (Giuliani et al. 2007, Jung et al. 2009, Petersen 2011, Zheng et al. 2009). Eine weitere, in der vorliegenden Arbeit untersuchte Vorerkrankung, die das Immunsystem betrifft, ist die rheumatoide Arthritis. Diese chronische Polyarthritis ist gekennzeichnet durch eine autoimmunologische Synovialitis, die über Pannusbildung und Freisetzung proteolytischer Enzyme und Matrix-Metalloproteinasen in die finale Gelenkdestruktion mündet (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008). Komplizierend können u. a. Vaskulitis, Amyloidose, Osteoporose und selten auch Glomerulonephritis hinzutreten (Renz-Polster et al. 2008).

Eine unterdurchschnittliche Lungenkrebsinzidenz wurde z. B. bei Personen, die an Myokardinfarkt und arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus oder Heuschnupfen leiden, beobachtet und u. a. auf ihre veränderten Lebensgewohnheiten und die regelmäßige Einnahme bestimmter Medikamente zurückgeführt (Bobek et al. 2005, Gorlova et al. 2006, Govindarajan et al. 2007, Hostanska et al. 2007, Karna und Pałka 2002, Lindgren et al. 2005, van der Knaap et al. 2008). Der Myokardinfarkt ist eine ischämisch bedingte Myokardnekrose durch anhaltende Verengung bzw. Verschluss des Lumens einer Koronararterie (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008). Sind der systolische Blutdruck in Ruhe (ohne Einnahme von Antihypertensiva) permanent mindestens 140 mmHg und/oder der diastolische mindestens 90 mmHg, liegt eine durch erhöhtes Herzzeitvolumen, erhöhten Gefäßwiderstand oder beides bedingte arterielle Hypertonie vor (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008). Bis zu 95 % aller Fälle sind primäre Hypertonien (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008). Diabetes mellitus ist eine komplexe chronische Stoffwechselerkrankung, bei der infolge absoluten (Typ I, < 10 %) oder relativen Insulinmangels bei -resistenz (Typ II, > 90 %) sowohl Kohlenhydrat-, als auch Fett- und Proteinstoffwechsel beeinträchtigt sind (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008). Weitere Formen sind selten (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008). Unter den Vorerkrankungen, die am Stoffwechsel beteiligte Organe betreffen, sind auch die gastroduodenalen Ulzera für die vorliegende Arbeit von Bedeutung – benigne Geschwüre der Magen- und/oder Duodenalschleimhaut, die mindestens bis in die Muscularis mucosae reichen (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008).

Daneben sind auch Assoziationen von Bronchialkarzinomen und weiteren Vorerkrankungen, wie z. B. denen des Nervensystems, der Sinnes- und Fortpflanzungsorgane sowie traumatisch-degenerativen Krankheiten beschrieben worden, die vor allem dem Hauptrisikofaktor Tabakabusus zugeschrieben werden (Iacobelli et al. 2008, Ostertag und Kramer 2003, Poeck und Hacke 2006, Sépaniak et al. 2006). Andererseits wurde eine inverse Korrelation von Multipler Sklerose und Lungenkrebs (bei Männern) beobachtet (Nielsen et al. 2006). Dabei handelt es sich um eine chronisch-inflammatorische Erkrankung des Zentralnervensystems mit axonalen Schäden und Demyelinisation mit unterschiedlichen Verlaufsformen (Poeck und Hacke 2006). Pathogenetisch spielt die Aktivierung des Immunsystems durch autoreaktive T-Lymphozyten eine Rolle, die Ätiologie ist im Detail aber noch nicht vollständig klar (Poeck und Hacke 2006).

Eine besondere Gruppe sind die proliferativen Vorerkrankungen. Assoziationen mit Bronchialkarzinomen wurden vor allem für Brustkrebs (bei Raucherinnen), aber auch für nichtmelanozytären Hautkrebs beschrieben (Cassidy et al. 2008, Kaufman et al. 2008). Beim Brustkrebs, einer heterogenen Systemerkrankung, die vor allem das weibliche Geschlecht betrifft (100 ♀ : 1 ♂) (Breckwoldt et al. 2008), werden nicht- und invasive, duktale und lobuläre Karzinome sowie spezielle Differenzierungsformen unterschieden (Breckwoldt et al. 2008, Pschyrembel et al. 2010).

Verschiedene Vorerkrankungen vermögen das Lungenkrebsrisiko unterschiedlich stark zu erhöhen oder zu senken. Dabei können Vorerkrankung und Bronchialkarzinom ursächlich verknüpft sein oder über gemeinsame Risikofaktoren. Aber auch therapeutische Maßnahmen gegen die Vorerkrankung können das Lungenkrebsrisiko beeinflussen – synergistisch oder antagonistisch. Mitunter können sogar zwei Therapieoptionen das Lungenkrebsrisiko unterschiedlich stark und in verschiedene Richtungen beeinflussen. Die wichtigsten Aspekte der in dieser Arbeit untersuchten Vorerkrankungen werden darum im deskriptiven Ergebnis- und Diskussionsteil der Arbeit besprochen.

#### **1.1.1.4 Histologische Typen**

Bronchialkarzinome werden in drei histologische Haupttypen unterteilt: Plattenepithel-, kleinzellige (Kleinzeller) und Adenokarzinome (Böcker et al. 2004). Daneben existieren viele weitere (Sub-) Typen (Petersen 2011), für diese Arbeit sind jedoch nur zwei Bezeichnungen von Interesse: Als großzellige Karzinome werden Tumore bezeichnet, die großzellige Anteile besitzen und aus so entdifferenzierten Zellen bestehen, dass sie höchstens histochemisch oder elektronen-, nicht jedoch lichtmikroskopisch einem der drei Typen zugeordnet werden können (Böcker et al. 2004, Petersen 2011). Zu den „Mischtypen“ ist anzumerken, dass in etwa jedem dritten Tumor verschiedene histologische Anteile kombiniert sind und dieser, soweit möglich, dem überwiegenden Typ zugeordnet wird (Herold et al. 2011).

Von pluripotenten Reserveepithelzellen des Bronchialsystems ausgehend, entstehen Plattenepithelkarzinome über Meta- und Dysplasien mit Zellatypien, wie sie z. B. auf dem Boden einer chronischen Schleimhautreizung, etwa bei chronischer Bronchitis oder permanenter Irritation durch Zigarettenrauch, vorkommen (Böcker et al. 2004, Bühling

et al. 2004, Riede et al. 2004, vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9). Sie werden bevorzugt von Männern ausgebildet, ihr Anteil an den Bronchialkarzinomen sinkt in den letzten Jahren stetig (Böcker et al. 2004, Riede et al. 2004, Robbins und Cotran 2005). Plattenepithelkarzinome treten vorzugsweise in Sub- und Segmentbronchien auf und wachsen mit einer Tumorverdopplungszeit von 300 Tagen eher langsam (Bühling et al. 2004, Herold et al. 2011, Riede et al. 2004).

Der Anteil der Adenokarzinome an den Lungenkrebsfällen steigt in den letzten Jahren kontinuierlich (Böcker et al. 2004). Auch sie stammen von den pluripotenten Reserveepithelzellen ab und entwickeln sich aus schleimproduzierendem Bronchialgewebe über eine Becherzellhyperplasie, bevorzugt peripher in Narbengewebe und Kavernen (Bühling et al. 2004, Riede et al. 2004). Adenokarzinome gelten als der häufigste histologische Typ bei Raucherinnen und (allen) Nierauchern (Riede et al. 2004). Frauen insgesamt sind bis zu 6mal häufiger betroffen als Männer (Herold et al. 2011). Die Tumorverdopplungszeit der Adenokarzinome beträgt etwa 180 Tage (Herold et al. 2011).

Von pluripotenten ektodermalen Stammzellen ausgehende Kleinzeller entwickeln sich aus einer diffusen pulmonalen neuroendokrinen Hyperplasie (Böcker et al. 2004, Bühling et al. 2004, Riede et al. 2004, Robbins und Cotran 2005). Gelegentlich rufen sie über eine ektope Hormonsynthese paraneoplastische Symptome hervor (Böcker et al. 2004, Bühling et al. 2004, Herold et al. 2011). Diese eher zentral gelegenen Tumoren wachsen mit einer Volumenverdopplungszeit von nur 50 Tagen sehr schnell (Bühling et al. 2004, Herold et al. 2011, Riede et al. 2004). Sie entstehen vor allem durch chronische Zigarettenrauchinhalation und betreffen beide Geschlechter gleichermaßen (Riede et al. 2004, Robbins und Cotran 2005).

#### **1.1.1.5 Genetik der Pathogenese**

Die Malignomentstehung ist Folge einer Anhäufung genetischer Anormalitäten (Knudson 1971, Nordling 1953, Riede et al. 2004, Robbins und Cotran 2005). Teilweise sind ihre Abläufe jedoch noch nicht verstanden, teilweise ist auch die Bedeutung bereits entdeckter Assoziationen noch unklar (Danesi et al. 2009, Schettino et al. 2008). Hier sollen kurz einige der wichtigsten pathogenen Anormalitäten vorgestellt werden. Das individuelle Profil variiert von Tumor zu Tumor und ist vor allem für die

Erfolgsaussichten der (Pharmako-) Therapie von Bedeutung (Danesi et al. 2009, Petersen 2011, Schettino et al. 2008).

Vermutlich ist eine genetische Prädisposition bereits ererbt, denn Kinder von Lungenkrebspatienten erkranken bis zu 3mal häufiger bzw. nach Adjustierung nach dem Tabakkonsum bis zu 2mal häufiger als andere Personen ebenfalls daran (Gao et al. 2009, Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008). In familiären Hochrisikofamilien wurden bereits Polymorphismen des RGS17-Gens als eine Ursache identifiziert (You et al. 2009). Gerade bei jungen Patienten wurden familiäre Assoziationen nachgewiesen (Hemminki et al. 2004, Rachtan et al. 2009, Radzikowska et al. 2001). Bereits ein Malignom eines Verwandten ersten Grades unter 50 Jahren erhöht das Lungenkrebsrisiko bis auf das 1,7fache des Referenzwertes (Gorlova et al. 2006). Bestimmte genetische Polymorphismen der Zytochrom-P-450-Isoenzyme (u. a. CYP 1A1, CYP 3A4) gehen mit einer erhöhten Kapazität, die Prokarzinogene des Tabakrauchs zu giften, einher und erhöhen das Lungenkrebsrisiko Betroffener bis auf das 8fache (Lodovici und Bigagli 2009, Miller YE und Fain 2003, Müller et al. 2010, Robbins und Cotran 2005, Timofeeva et al. 2009). Ebenfalls häufig wurden bei Lungenkrebspatienten Polymorphismen der im Rahmen der Biotransformation-Phase-II aktiven Glutathion-S-Transferase beobachtet (Lodovici und Bigagli 2009, Miller YE und Fain 2003). Verbreitet wird angenommen, dass die Suszeptibilität für die Kanzerogene des Tabakrauches bei Frauen höher ist als bei Männern (Mucha et al. 2006, Park et al. 2010, Robbins und Cotran 2005, Timofeeva et al. 2009).

Genetische Anormalitäten können (auch) im Laufe des Lebens zufällig in derselben Zelle akkumulieren und diese maligne transformieren, wenn eine kritische Anzahl entsprechender, irreparabler Schäden aufgetreten ist (Böcker et al. 2004, Riede et al. 2004). Verursacht die einwirkende Noxe eine Mutation, chromosomale Translokation, Amplifikation oder Fehlregulation in einem Protoonkogen, kann dieses zu einem Onkogen werden (Böcker et al. 2004, Riede et al. 2004). Häufig beobachtet wird das in Bronchialkarzinomen bei k-ras und c-myc (Danesi et al. 2009, Petersen 2011, Schettino et al. 2008, Thomas RK et al. 2006). Die Überexpression des Onkogens kann eine Störung der Signalaufnahme und -übermittlung, der Transkription sowie der Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kommunikation bedingen, so dass Zellwachstum und -differenzierung nicht mehr korrekt reguliert werden (Böcker et al. 2004, Riede et al. 2004). Bei Bronchialkarzinomen sind häufig Wachstumsfaktorrezeptoren (v. a. EGFR, codiert durch die erbB-Familie), GTP-bindende Signalübertragungsproteine und

Transkriptionsfaktoren sowie zellzyklusregulatorisch wirksame CDK-Inhibitoren der Cip/Kip- und INK4-Familie betroffen (Böcker et al. 2004, Danesi et al. 2009, Petersen 2011, Prensner und Chinnaiyan 2009, Robbins und Cotran 2005, Rudin et al. 2009, Schettino et al. 2008, Singhal et al. 2005, Thomas RK et al. 2006, Weir et al. 2007). Zu den bedeutendsten defekten Tumorsuppressorgenen bei Bronchialkarzinomen gehören p53 und Rb (Danesi et al. 2009, Petersen 2011, Robbins und Cotran 2005, Singhal et al. 2005). Es bedarf in der Regel der Schädigung beider Allele, um ihre Funktionen, Zellzyklusregulation und, wenn trotz Aktivierung der DNA-Reparaturgene der Schaden nicht ausge bessert werden konnte, die Einleitung der Apoptose, auszuschalten (Böcker et al. 2004, Gorlov et al. 2007, Knudson 1971, Riede et al. 2004, Robbins und Cotran 2005). Dabei stehen solche Defekte der Reparatur der DNA (etwa nach Schädigung von NER-Komplex, DNA-Helikase, ERCC- und BRCA-Familie oder Ribonucleotidreduktase) oder Telomerenerektion nicht selten schon am Anfang der Tumorigenese und können teilweise bereits ererbt sein (Böcker et al. 2004, Riede et al. 2004, Schettino et al. 2008). Eine Überexpression von Apoptose-Hemmern kommt in fast jedem Tumor vor, oft kombiniert mit einer verminderten Expression von Apoptose-Einleitern, wodurch die Zelle unsterblich wird (Böcker et al. 2004, Robbins und Cotran 2005, Singhal et al. 2005). Betroffen sind vor allem Caspasen, Fas, TNFR und die bcl2-Familie (Böcker et al. 2004, Robbins und Cotran 2005, Schettino et al. 2008, Singhal et al. 2005). Insgesamt können multiple Allelverluste die Störung der Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kommunikation und damit die Entdifferenzierung und Migration der Tumorzellen sowie die Invasivität und Metastasierungsfähigkeit des Bronchialkarzinoms fördern (Böcker et al. 2004, Riede et al. 2004, Robbins und Cotran 2005). Dabei kommt v. a. den Metalloproteinasen eine besondere Bedeutung zu (Böcker et al. 2004, Bühling et al. 2004, Riede et al. 2004). Wichtig für das Tumorwachstum ist letztendlich auch eine Angiogenese Störung, die die Ausbildung pathologischer, tumoreigener Blutgefäße fördert (Böcker et al. 2004, Riede et al. 2004, Singhal et al. 2005). Zwischen dem Einwirken der Noxen und der Manifestation des Tumors kann eine Latenzzeit von 15 bis 30 Jahren vergehen (Herold et al. 2011, Pschyrembel et al. 2010).

Auch einige protektive Konstellationen sind bereits bekannt, hier sollen zwei Beispiele genannt werden: Träger des Haplotyps NAT1\*10 des die N-Acetyltransferase codierenden Gens NAT1 zeigten in Studien ein um 20 % bis 30 % vermindertes Lungenkrebsrisiko gegenüber Normal-Metabolisierern (McKay et al. 2008). Für das

Protoonkogen STK15 F31I homozygote Personen wiesen gegenüber homozygoten Wildtypen eine um 42 % geringere Erkrankungswahrscheinlichkeit auf (Wang W et al. 2007).

### *1.1.2 Klinik, Diagnostik und Therapie*

Die Prognose der Bronchialkarzinome ist so schlecht, da es keine spezifischen Frühsymptome gibt (Hammerschmidt und Wirtz 2009, Herold et al. 2011, Jipp und Zoller 2003, Renz-Polster et al. 2008, vgl. Kap. 1, S. 1-2). Husten und Auswurf, die später auftreten, sind sehr unspezifisch und werden gerade von langjährigen Rauchern mit chronischer Bronchitis kaum als Anzeichen einer Lungenkrebserkrankung wahrgenommen (Hammerschmidt und Wirtz 2009, Jipp und Zoller 2003, Renz-Polster et al. 2008). Rezidivierende (Retentions-) Pneumonien, Hämoptysen, vor allem in Kombination mit allgemeinen Tumorzeichen (z. B. Gewichtsverlust, verminderte Leistungsfähigkeit, Nachtschweiß) sind – gerade bei ihnen – ein Alarmsignal und bedürfen einer röntgenologischen Abklärung (Hammerschmidt und Wirtz 2009, Jipp und Zoller 2003, Renz-Polster et al. 2008). Die Stenosierung eines Hauptbronchus oder ausgedehnte Pleuraergüsse können Atemnot bedingen (Hammerschmidt und Wirtz 2009, Jipp und Zoller 2003, Renz-Polster et al. 2008). Uhrglasnägel und Trommelschlägelfinger sind oft Zeichen einer bereits chronischen Hypoxie (Jipp und Zoller 2003, Pschyrembel et al. 2010, Renz-Polster et al. 2008). Durch Infiltration umliegender Gewebe oder Metastasierung kann es u. a. zu Schmerzen, einer oberen Einflusstauung, Parese der Nervi recurrens oder phrenicus, einem Horner-Syndrom oder Knochenschmerzen kommen (Hammerschmidt und Wirtz 2009, Jipp und Zoller 2003, Müller et al. 2010, Renz-Polster et al. 2008). Mediastinale Lymphome und Ösophagusinfiltration können mit Schluckbeschwerden einhergehen, Hirnmetastasen können zu Kopfschmerzen und neurologischen Ausfallerscheinungen führen (Hammerschmidt und Wirtz 2009, Jipp und Zoller 2003, Müller et al. 2010). Paraneoplastisch können sich u. a. ein Schwartz-Bartter-, Cushing- oder Lambert-Eaton-Syndrom, Dermatomyositis, Hyperkalzämie und Thrombosen entwickeln (Hammerschmidt und Wirtz 2009, Herold et al. 2011, Jipp und Zoller 2003, Renz-Polster et al. 2008).

Der Entdeckung einer verdächtigen röntgenologischen Verschattung, dem auffälligen Computertomografie- (CT-) oder Positronenemissionstomografie- (PET-) Befund oder dem zytologischen Nachweis maligner Zellen im Sputum sollte die broncho- oder thorakoskopische Abklärung, möglichst mit Biopsie, folgen (Hammerschmidt und Wirtz 2009, Herold et al. 2011, Jipp und Zoller 2003, Renz-Polster et al. 2008). In einer Fluoreszenzbronchoskopie entdeckte Frühkarzinome können nur im Resektat sicher diagnostiziert werden (Böcker et al. 2004, Renz-Polster et al. 2008). Eine relativ neue diagnostische Methode ist die Untersuchung der Ausatemluft mittels Gaschromatografie und Massenspektrometrie auf verschiedene, flüchtige organische Verbindungen (Bajtarevic et al. 2009, Barash et al. 2009, Dragonieri et al. 2009, Peng et al. 2009, Song et al. 2010). Deren Konzentration ist, Biomarkern gleich, tumorabhängig unterschiedlich hoch und scheint die Detektion selbst früher Malignome zu ermöglichen (Bajtarevic et al. 2009, Barash et al. 2009, Dragonieri et al. 2009, Peng et al. 2009, Song et al. 2010). Der mediastinale Lymphknotenstatus kann mittels Mediastinoskopie oder Endosonografie erhoben werden (Hammerschmidt und Wirtz 2009, Renz-Polster et al. 2008). Die histopathologische Diagnose (oder mindestens der eindeutige zytologische Befund) und die Unterscheidung in nicht- und kleinzellige Tumoren sind, neben Staging und Untersuchung der lokalen sowie systemischen Operabilität, weichenstellend für Art, Umfang und Erfolg der Therapie (Hammerschmidt und Wirtz 2009, Renz-Polster et al. 2008).

Die individuelle Therapie hängt u. a. von TNM-Befund und Allgemeinzustand des Patienten sowie möglicherweise vorliegenden Kontraindikationen ab (Hammerschmidt und Wirtz 2009). Hier soll nur ein grober Überblick gegeben werden: Nichtkleinzellige Karzinome (NSCLC) werden in frühen Stadien mit kurativem Ziel operiert, ggf. können eine adjuvante Chemotherapie und eine Radiatio folgen; inoperable Patienten können kurativ bestrahlt werden (Hammerschmidt und Wirtz 2009, Laack et al. 2008, Renz-Polster et al. 2008). Bereits präoperativ kann bei einigen NSCLC mittels kombinierter Radiochemotherapie ein Down-Staging versucht werden (Herold et al. 2011). Sie wird auch in fortgeschritteneren Stadien eingesetzt; palliativ können Chemo- oder Strahlentherapie erwogen werden (Hammerschmidt und Wirtz 2009, Renz-Polster et al. 2008). Im Stadium IV kann eine palliative Chemotherapie die Symptome mindern (Hammerschmidt und Wirtz 2009). Kleinzeller werden in frühen Stadien mit Radiatio und Chemotherapie behandelt, fortgeschrittene Fälle mit palliativer Chemotherapie und ggf. remissionsverbessernder bzw. konsolidierender Radiatio (Hammerschmidt und

Wirtz 2009, Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008). Selten kann eine Operation mit adjuvanter Chemotherapie erwogen werden (Hammerschmidt und Wirtz 2009, Herold et al. 2011, Müller et al. 2010, Renz-Polster et al. 2008). Bei endobronchialen Tumorwachstum sind auch bronchoskopisches Afterloading, Laserbehandlung oder Stent-Einlage möglich (Renz-Polster et al. 2008). Ein relativ neuer, viel versprechender Ansatz ist die Target-Therapie: Monoklonale Antikörper wie Cetuximab und Bevacizumab werden bereits erfolgreich zur Verlangsamung des Tumorwachstums eingesetzt (Christensen CL et al. 2009, Hammerschmidt und Wirtz 2009, Lynch et al. 2006, Manegold 2008, Yan et al. 2008, Zabernigg 2007).

### *1.1.3 Präventive Maßnahmen*

Die Prävention ist derzeit die wirkungsvollste prognoseverbessernde Maßnahme (vgl. Kap. 1, S. 1-2). Da sie erfolgreicher ist, wenn sie bereits an den vorgeschalteten Krankheitsursachen ansetzt, sind Primordial-, Primär- und Sekundärprävention von besonderer Bedeutung (Bonita et al. 2008).

Im Rahmen der Primordialprävention, einer typischen Public-Health-Aufgabe, wird auf nationaler Ebene versucht, das Krebsrisiko erhöhende Lebensgewohnheiten und Umweltbedingungen (v. a. Passivrauchbelastung) bevölkerungsweit zu minimieren (Bonita et al. 2008). Primär präventiv wird idealerweise der Ausbruch der Krankheit verhindert, indem die umweltbedingten Risikofaktoren ausgeschaltet werden, etwa durch Einstellung des Tabakabusus oder Optimierung des Schutzes bei Tätigkeiten z. B. mit hoher Quarzstaub- und Asbestbelastung (Herold et al. 2011, Müller et al. 2010). Auch die Prophylaxe bzw. suffiziente Therapie von Atemwegsinfektionen ist eine wichtige Maßnahme (vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9). Zur Chemoprävention gibt es keine einheitliche Leitlinie, jedoch vermehrt Hinweise auf eine möglicherweise protektive (Neben-) Wirkung verschiedener Substanzen wie z. B. COX-2-Inhibitoren, Acetylsalicylsäure (ASS) und andere nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Thiazolidindione, Statine, Cimetidin, Curcumin und kardiale natriuretische Peptide (Bobek et al. 2005, Govindarajan et al. 2007, Harris et al. 2007, Hecht et al. 2009, Hirsch und Lippman 2005, Keith 2009, Khurana et al. 2007, Kubecova et al. 2011, Moghaddam et al. 2009, Olsen et al. 2008, Sirota et al. 2011, Slatore et al. 2009, Vesely

2006). Auch Verhaltens- und Ernährungsweisen haben Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von Krebserkrankungen: Risikosenkungen durch mediterrane, pflanzenreiche Kost und Sport wurden ebenso beschrieben, wie Steigerungen etwa durch häufigen (psychisch belastenden) Disstress (Batzler et al. 2008, Chida et al. 2008, Hamer et al. 2009, Kreuzer et al. 2002, Laukkanen et al. 2010, Pan und DesMeules 2009, Roman et al. 2008, Samet et al. 2009, Yun et al. 2008).

Sekundär präventiv bieten sich engmaschige Früherkennungsuntersuchungen an, um die Prognose der Erkrankung, die von der mit dem Stadium assoziierten Operabilität abhängt, zu verbessern (Bonita et al. 2008, Müller et al. 2010). Das Ziel ist also, die Krankheit so früh wie irgend möglich zu entdecken (Hartmann und Gundermann 2008). Sehr sensitiv und sehr teuer ist die Lungenkrebsdiagnostik mittels PET, welche bereits Tumoren ab 1 cm Durchmesser detektieren kann (Renz-Polster et al. 2008). Auch regelmäßige CT-Screeninguntersuchungen vermögen die lungenkrebsbedingte Mortalität umso stärker zu senken, je häufiger sie durchgeführt werden (McMahon et al. 2008). Jährliches Screening konnte z. B. die statistische Lebenserwartung von Vielrauchern ( $\geq 20$  Pys) insgesamt um bis zu 10 Wochen erhöhen (McMahon et al. 2008). Doch muss – gerade bei jungen Personen – auch das Risiko, durch die ionisierende Strahlung der CT eine maligne Transformation des gesunden Gewebes zu induzieren, berücksichtigt und individuell abgewogen werden (Berrington de González et al. 2008, Breckwoldt et al. 2008, Lasserre und Blohm 2003, vgl. Kap. 1.1.1.2, S. 5-6). So kann das jährliche Screening, mit dem bereits 30- bis 50Jährige starten, im Laufe ihres Lebens bei etwa 40 von 100000 Teilnehmern Lungenkrebs und bei weiteren 60 von 100000 Frauen Brustkrebs auslösen (Berrington de González et al. 2008). Nicht nur im Sinne des Strahlenschutzes, sondern auch im Sinne der Kosten-Nutzen-Betrachtung ist es angebracht, solch einem Screeningprogramm gezielt nur Hochrisikopersonen zuzuführen, bei denen die Mortalitätsreduktion das Strahlenrisiko deutlich überwiegt (Berrington de González et al. 2008, Hartmann und Gundermann 2008, Hoffmeister et al. 2008, Renz-Polster et al. 2008). Sputum-Zytologie und Thoraxröntgenscreening konnten die Mortalität nicht nachweislich senken, zur Effizienz der Untersuchung der Ausatemluft existieren erst wenige Studien mit relativ kleinen Stichproben (Bajtarevic et al. 2009, Barash et al. 2009, Dragonieri et al. 2009, Hakama et al. 2008, Manser et al. 2004, Peng et al. 2009, Song et al. 2010, vgl. Kap. 1.1.2, S. 13-15).

#### *1.1.4 Gesellschaftliche Bedeutung der präventiven Tabakabstinenz*

Die Tabakabstinenz zählt zu den effizientesten Präventivmaßnahmen der Medizin (Steier und Konietzko 2007). In den USA konnte bereits, parallel zum seit 30 Jahren sinkenden Zigarettenkonsum, ein permanenter Rückgang der Lungenkrebsinzidenz und -mortalität (bei Männern) beobachtet werden (Robbins und Cotran 2005, vgl. Kap. 1, S. 1-2). Auch die unfreiwillige, ubiquitäre Belastung mit den im Tabakrauch enthaltenen Noxen und Kanzerogenen ruft bei Passivrauchern prinzipiell dieselben Schädigungen hervor, wie bei Rauchern, ihr Lungenkrebsrisiko wird z. B. um 27 % bis 100 % erhöht (Asomaning et al. 2008, Herold et al. 2011, Müller et al. 2010, Taylor R et al. 2007). Geschätzt wird, dass noch vor wenigen Jahren zwischen 40 % und 55 % der Bevölkerung häufig einer Passivrauchbelastung ausgesetzt waren (Lampert 2008, Schulze und Lampert 2006). Am stärksten geschah dieses in gastronomischen Betrieben, öffentlichen Einrichtungen und bei Bekannten sowie Freunden (Schulze und Lampert 2006). Die Passivraucher, zu denen auch viele Minderjährige zählen (Lampert 2008, Lampert und Thamm 2007, Pötschke-Langer et al. 2009), in der Öffentlichkeit besser vor den Kanzerogenen zu schützen, ist eine der wichtigsten gesundheitspolitischen Aufgaben.

In der Arbeitsstättenverordnung wurde zunächst der Schutz der Arbeitnehmer vor ungewollter Passivrauchbelastung am Arbeitsplatz gesetzlich verankert (Bundesministerium der Justiz 2007 a). Hinzu trat das Bundesnichtraucherschutzgesetz vom 20.07.2007, das auch das Rauchen in öffentlichen Einrichtungen des Bundes, öffentlichen Verkehrsmitteln und Personenbahnhöfen verbot (Bundesministerium der Justiz 2007 b). Alle Gebäude und umschlossenen Räume, die nicht der alleinigen Nutzung durch ihre Bewohner bzw. Übernachtungsgäste vorbehalten sind, sollten rauchfrei werden und der Tabakkonsum nur in ausgewiesenen Nebenräumen oder Zonen erlaubt sein (Bundesministerium der Justiz 2007 b). In einigen Bundesländern, wie etwa Baden-Württemberg oder Berlin ist jedoch inzwischen die Umwandlung kleiner (< 75 m<sup>2</sup>) Gaststätten ohne Nebenraum und Küche in besonders gekennzeichnete „Raucherkeipen“ wieder gestattet worden (Bundesverfassungsgericht 2008). Ausgewiesene Raucherräume dürfen auch z. B. in Diskotheken, Kliniken oder öffentlichen Gebäuden eingerichtet werden, sofern ausschließlich Volljährige Zugang dazu haben (Bayerische Staatsregierung 2010, Bundesministerium der Justiz 2007 b,

Bundesverfassungsgericht 2008). In Bayern, wo der im 2007 erlassenen Gesetz zum Schutz der Gesundheit verankerte Nichtraucherschutz 2009 wieder gelockert wurde, ist 2010 in einer Volksentscheidung mit 61 %iger Mehrheit für den Entwurf des neuen, strengeren Gesetzes zum Schutz der Gesundheit (Kurzbezeichnung „Für echten Nichtraucherschutz!“) gestimmt worden, welches am 01.08.2010 inkraft getreten ist (Bayerische Staatsregierung 2010). Die Effekte dieser Maßnahmen seitens der Legislative werden erst in der Zukunft sichtbar werden, die Erfolge eines weiteren gesundheitspolitischen Instruments lassen sich bereits in Zahlen ausdrücken: Aufgrund der Durchsetzung der ersten beiden Stufen der Erhöhung der Tabaksteuer im Jahr 2004 konnten schätzungsweise 12180 Krankheits- (davon 2615 Lungenkrebs-) und 8500 Sterbefälle vermieden werden (Lauterbach et al. 2006). Damit verbunden sind Einsparungen tabakattributabler Kosten in Höhe von 2,2 Mrd. € (davon 73 Mio. € zu Lasten des Bronchialkarzinoms) (Lauterbach et al. 2006). Weitere wichtige Instrumente zum Schutz der Passivraucher sind umfassende Tabakwerbverbote und Maßnahmen der Tabakkontrolle, z. B. multimodale und zielgruppenspezifische Aufklärungskampagnen, ein Ausbau des Behandlungsangebots zur Entwöhnung sowie weiterführende Maßnahmen des Nichtraucherschutzes (Pierce 2007, Pott et al. 2003, Saffer und Chaloupka 2000).

## **1.2 Risikomodelle**

Noch im 19. Jahrhundert war Lungenkrebs eine sehr seltene Erkrankung und seine Ursachen unklar (Bonita et al. 2008, Dhom 2004, Renz-Polster et al. 2008, Samet et al. 2009). Auffällige Häufungen von Bronchialkarzinomen bei Schneeberger Grubenarbeitern wurden im Jahr 1879 publiziert, doch erst 1939 gelang der wissenschaftliche Nachweis der emanationshaltigen Grubenluft als (Mit-) Ursache (Möhner 2003). Der Tabakrauch wurde Anfang des 20. Jahrhunderts als weiteres Karzinogen für die Lungenkrebskrankung, die zunehmend häufiger – auch in anderen geografischen Regionen und Berufsgruppen – auftrat, erkannt und beschrieben (Dhom 2004, Doll und Hill 1954, Doll und Hill 1956, Doll und Hill 1964, Möhner 2003). In den folgenden Jahren wurden weitere Risikofaktoren identifiziert und Risikomodelle ausgearbeitet, die neben der altersspezifischen Inzidenz vor allem den Tabakkonsum

stark gewichteten (Bach et al. 2003, Carel et al. 2007, Lawther und Waller 1976, Lubin et al. 2007, Nicholson 1977, Rachet et al. 2004, Samet et al. 2009, van Klaveren et al. 2002, Vohra 1981). Zunehmend wurden aber auch verschiedene Umweltnoxen berücksichtigt, mit denen die Untersuchten überwiegend im Arbeitsalltag Kontakt hatten (Cassidy et al. 2006 a, Cassidy et al. 2007, Spitz et al. 2007). Jüngere Modelle bezogen zusätzlich frühere pneumonologische und Krebserkrankungen sowie Malignome in der Familienanamnese ein (Cassidy et al. 2008, Spitz et al. 2007, van Klaveren et al. 2002). Das Ziel dieser Entwicklung ist, durch eine verbesserte Detektion der Hochrisikopersonen die Effizienz sekundärpräventiver Maßnahmen zu erhöhen (vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16).

Einige ausgewählte jüngere Modelle werden kurz vorgestellt: Rachet et al. entwarfen 2004 ein Modell aus den Daten von 1578 Montrealer Probanden (Durchschnittsalter 59 Jahre). Neben Alter, Ethnizität, Einkommen und der Exposition gegenüber etwa 300 Umweltnoxen wurde vor allem der Tabakabusus detailliert untersucht. Nicht nur Nie- und Jemalsraucher wurden unterschieden, auch Exraucher konnten besonders berücksichtigt werden. In das finale Modell gingen die Tagesdosis Zigaretten, die Länge des Abusus sowie die Dauer der Abstinenz in Jahren ein. Ergänzt wurde eine Interaktion, gebildet als Produkt aus Tagesdosis und Dauer der Abstinenz. Beispielhaft wurde die Entwicklung der Lungenkrebsinzidenz für Nie- und durchschnittlich Rauchende zwischen 35 und 70 Jahren grafisch dargestellt, wobei auch Änderungen durch einen endgültigen Rauchstopp in ausgewählten Altersgruppen für bis zu 15 Jahre berücksichtigt wurden.

2007 publizierten Spitz et al. ein Modell zur Vorhersage der 1-Jahres-Erkrankungswahrscheinlichkeit. Es basierte auf Daten von 3852 texanischen Kaukasiern (Durchschnittsalter 61 Jahre). Neben alters- und geschlechtsabhängiger Inzidenz, Rauchstatus, konsumierten Packyears und ggf. Alter bei Tabakentwöhnung gingen auch Passivrauchbelastung (der Nieraucher) und Exposition gegen Asbest und weitere Stäube, Malignomerkrankungen Verwandter 1. Grades sowie Vorerkrankungen, wie Lungenemphysem und Heuschnupfen ein. Wird die Erkrankungswahrscheinlichkeit jährlich neu berechnet, können Veränderungen der Risikofaktoren zeitnah berücksichtigt werden (Spitz et al. 2007). Die Interessenten werden so vermutlich eher ermuntert, ihr Risiko (soweit möglich) aktiv zu senken, da sie schnell Erfolge sehen können (Spitz et al. 2007). Durch die jährliche Konsultation des Arztes, wie auch durch

ein jährliches Screening, würden die Hochrisikopersonen enghemmaschiger überwacht werden (Spitz et al. 2007).

Das Risikomodell des Liverpool Lung Projects (LLP) wurde anhand der Daten von 1736 Liverpools Probanden (Durchschnittsalter 66 Jahre) entwickelt und 2008 mit einem Risikoscore zur Ermittlung der individuellen 5-Jahres-Erkrankungsrisiken publiziert (Cassidy et al. 2008). Neben der alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenz wurden die Dauer des Tabakabusus, Asbestexposition, früher stattgehabte Pneumonien und Malignomerkrankungen sowie das Auftreten von Lungenkrebs bei Verwandten 1. Grades im Alter unter oder ab 60 Jahren in die Risikoermittlung einbezogen (Cassidy et al. 2008).

Dieses Modell ist für die vorliegende Arbeit von besonderem Interesse: Zum einen sind die Teilnehmer ebenfalls Europäer und ihr Geschlechterverhältnis gleicht dem der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Probanden nahezu. Vor allem aber wurden im Unterschied zum Racht-Modell auch Vorerkrankungen und frühere Krebserkrankungen bei Verwandten 1. Grades berücksichtigt. Im Spitz-Modell sind weder frühere Malignome der Probanden eingegangen, noch wird dort die familiäre Belastung konkret mit Lungenkrebs untersucht und dabei das Alter der Verwandten berücksichtigt, wie beim LLP. Für Nieraucher werden im Spitz-Modell nur zwei Risikofaktoren berücksichtigt, für Jemalsraucher hingegen bis zu sechs. Im LLP-Score wurden auch Risikomodulationen der Nieraucher durch Asbestexposition und pneumonologische Vorerkrankungen (sowie Malignome und positiver Familienanamnese) erfasst. Vorteil des Spitz-Modells war die Berücksichtigung der Passivrauchbelastung, die jedoch bei den Probanden der vorliegenden Arbeit nicht erfasst wurde. LLP- und Spitz-Modell basieren beide auf multipler logistischer Regression und ermöglichen die Berechnung der individuellen Erkrankungsrisiken jeder Person. Die ermittelten 1- bzw. 5-Jahres-Risiken können problemlos ineinander oder in ein 2-Jahres-Risiko umgerechnet werden. Für bis-50Jährige ist aus Gründen des Strahlenschutzes das CT-Screening eher in größeren Abständen (als jährlich) geeignet und somit tendenziell die Berechnung des 2- oder 5-Jahres-Risikos vorteilhafter (vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16).

### **1.3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit**

Die vorliegende Arbeit baut auf die LUCY-Familienstudie auf, die sich der Erforschung genetischer Ursachen für die frühzeitige Entstehung von Bronchialkarzinomen bei bis-50Jährigen widmet. Der Anteil dieser Menschen, die in besonderem Maße exponiert zu sein scheinen, nimmt kontinuierlich zu (vgl. Kap. 1, S. 1-2). Zunächst wird ein Überblick über das besondere Risikoprofil der jungen Probanden gegeben. Risikoprofile können helfen, Ursachen und Pathogenese der untersuchten Erkrankung besser zu verstehen, was nicht nur der Primärprävention zugute kommt, sondern langfristig auch die Entwicklung effektiverer Therapeutika unterstützen kann (Bonita et al. 2008). Der Validierung des LLP-Risikoscores (Cassidy et al. 2008) folgt die Aufstellung und Evaluierung des FLK50-Scores, der speziell auf die bis-50jährigen Probanden der LUCY-Familienstudie zugeschnitten ist und neben Inzidenz und Tabakkonsum auch verschiedene Vorerkrankungen berücksichtigt. Risikoscores können (nach Erprobung ihrer Praxistauglichkeit) eingesetzt werden, um die entsprechenden Hochrisikopersonen möglichst effizient zu identifizieren und gezielt primär- und sekundärpräventiven Maßnahmen zuzuführen (vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Sie könnten (bei Bedarf) auch erweitert werden (z. B. um noch zu identifizierende risikomodulierende Genpolymorphismen), wenn dadurch ihre Vorhersagekraft nachweislich verbessert wird.

## **2 DATENMATERIAL UND METHODEN**

Einleitend werden einige Hintergrundinformationen zu Organisation und Ablauf der LUCY-Studie sowie der Aufbereitung der dort gesammelten Daten gegeben. Es folgt die Beschreibung der allgemeinen biostatistischen und epidemiologischen Analysen sowie der Ermittlung des Risikopotentials ausgewählter Faktoren auf die Entwicklung von Lungenkrebs bei den jungen Probanden. Anschließend werden die Validierung des LLP- und die Aufstellung des speziellen FLK50-Risikoscores dargestellt.

### **2.1 Datenquelle: Die LUCY-Studie**

In der vorliegenden Arbeit wurde mit den Daten der LUCY-Studie gearbeitet. Sie ist eine multizentrisch durchgeführte Familienstudie des Instituts für Epidemiologie des Helmholtz Zentrums München (HZM) und der Abteilung Genetische Epidemiologie der Universitätsmedizin Göttingen. Die Rekrutierung der Probanden findet gemäß dem Studienprotokoll in den in Tabelle 1 aufgeführten medizinischen Einrichtungen statt. Die federführende Ethikkommission ist die der Bayerischen Landesärztekammer; die entsprechenden positiven Voten liegen vor.

Die LUCY-Studie ist eingebettet in das International Lung Cancer Consortium (ILCCO) unter der Leitung der International Agency of Research in Cancer (IARC). Zu den kooperierenden Forschungsinstitutionen zählen das Institut für Humangenetik und die Innere Medizin der Universität des Saarlandes, das Institut für Strahlenbiologie des HZM und das Bundesamt für Strahlenschutz Neuherberg.

Die LUCY-Studie läuft seit 1999 und wurde zeitweise von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Helmholtz Gesellschaft der Forschungszentren und dem Bundesamt für Strahlenschutz finanziell gefördert. Derzeit ist keine Förderung aktiv. Die Rekrutierung von Indexprobanden wurde im März 2010 nach Erreichen des geplanten Stichprobenumfangs eingestellt.

Tabelle 1: Probanden rekrutierende medizinische Einrichtungen

+ Praxis Dr. Heidi Kleen, Aurich	+ Medizinische Hochschule Hannover
+ Zentralklinik Bad Berka	+ Klinikum Hannover Oststadt-Heidehaus
+ Johanniter Krankenhaus Bonn	+ Thoraxklinik Heidelberg
+ Universität Bonn, Med. Poliklinik	+ St. Bernward Krankenhaus Hildesheim
+ Klinik Bremen-Ost	+ Universitätsklinik Homburg
+ Klinikum Chemnitz-Krankenhaus	+ Fachklinik für Lungenerkrankungen Immenhausen
+ Fachkrankenhaus Coswig	+ Kliniken der Stadt Köln
+ Fachkrankenhaus Diekholzen	+ Klinikum der Universität zu Köln
+ Fachklinik für Atemwegserkrankungen Donaustauf	+ Städtisches Klinikum St. Georg, Leipzig
+ Ruhrlandklinik-Universitätsklinik Essen	+ Universitätsklinikum Leipzig
+ Landeskrankenhaus Feldkirch-Gaisbühel	+ Klinikum der LMU München
+ Wald-Klinikum Gera	+ Pneum. Klinik München-Gauting
+ Universitätsmedizin Göttingen	+ Ev. Fachkrankenhaus für Atemwegserkrankungen Neustadt/Harz
+ Ev. Krankenhaus Göttingen-Weende	+ Diakoniekrankenhaus Rotenburg
+ Pneumonologische Klinik Greifenstein	+ Zentralklinikum St. Pölten
+ Universitätsklinik Greifswald	

Anmerkungen: med: medizinische; ev: evangelisches; LMU: Ludwig-Maximilians-Universität; pneumo: pneumonologische

### 2.1.1 Ablauf

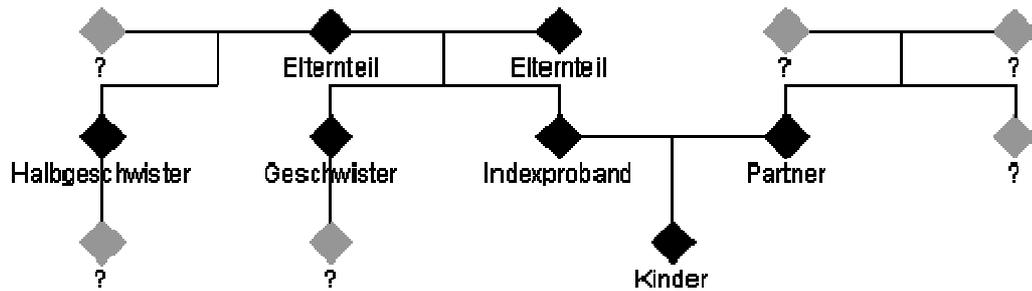
In die Studie aufgenommen wurden Indexprobanden (IP) mit einem histologisch oder zytologisch gesicherten primären Bronchialkarzinom bzw. der ICD-10-Diagnose C34 und einem Alter (bei Erstdiagnose) nicht über 50 Jahren. Dieses Alter wurde gewählt, um die genetisch besonders Prädisponierten auszulesen und entsprach dennoch dem Wunsch, in vertretbarer Zeit ausreichend IP rekrutieren zu können, da nur 5 % aller Betroffenen 40 Jahre oder jünger sind (Renz-Polster et al. 2008, vgl. Kap. 1, S. 1-2). Die Diagnose sollte prognosebedingt nicht länger als 12 Monate zurückliegen (vgl. Kap. 1, S. 1-2). Neben der schriftlichen Einverständniserklärung der (volljährigen) Teilnehmer und einer guten sprachlichen Verständigung war, aus Gründen der genetischen Homogenität der Rekrutierten, auch eine kaukasische Abstammung erforderlich. Sofern die Angehörigen des IP noch lebten und in die Teilnahme einwilligten, wurden ihre Daten direkt erhoben, andernfalls konnte auch der IP, soweit möglich, Auskunft über sie erteilen. Nachdem die mitwirkenden Ärzte der rekrutierenden Einrichtungen die IP aufgenommen und aufgeklärt hatten und die Blutproben genommen wurden, kontaktierten sie einen Interviewer, der die

Fragebogenerhebung durchführte. Aus den gesammelten Daten wurde in München ein anonymisierter Datensatz erstellt. Die epidemiologische Interpretation der Ergebnisse erfolgt gemeinschaftlich mit der Universitätsmedizin Göttingen.

### 2.1.2 *Erhobene Daten*

Die LUCY-Probanden wurden deutschlandweit und in Österreich in ländlichen, urbanen und industriell geprägten Gegenden rekrutiert. Dokumentiert wurden allgemeine Auskünfte, wie Kontaktdaten, Geschlecht, Geburtsjahr und -land sowie das Alter bei Diagnose (des IP). Von den rekrutierten Angehörigen der IP wurden zudem die genauen Verwandtschaftsverhältnisse und falls sie bereits verstorben sind, Todesalter und Todesursache erhoben. Familienstand und die jeweils höchsten Schul- und Berufsabschlüsse der Probanden wurden erfasst, dazu die Histologie der Bronchialkarzinome der IP genauer untersucht. Die Phasen des Tabakkonsums (sofern jemals praktiziert) wurden hinsichtlich Einstiegszeitpunkt, Dauer und durchschnittlicher Tagesdosis detailliert erfasst, ebenso die Phasen der Abstinenz. Zwar erhöht prinzipiell auch die unfreiwillige Belastung mit den im Tabakrauch enthaltenen Noxen und Kanzerogenen das Lungenkrebsrisiko der Betroffenen, da die Passivrauchbelastung jedoch schwer quantifizierbar ist und wenig Probanden betroffen waren, wurde sie in der LUCY-Studie nicht erhoben (vgl. Kap. 1.1.4, S. 17-18). Die Probanden wurden nach einer früheren Tätigkeit im Uranbergbau und dem Vorliegen einer Asbestose oder Silikose befragt. Bei der Erhebung früherer Tumorleiden der Teilnehmer konnten diese zusätzlich offen spezifiziert werden. Die Verwandten der IP wurden auch explizit nach Bronchialkarzinomen und ggf. ihrem Alter bei Diagnose befragt. Somit lagen für die IP Daten über eventuelle Lungenkrebsleiden all ihrer Verwandten 1. Grades vor, jedoch fehlten diese Angaben (teilweise) bei ihren Halb-, Geschwistern und Partnern (Abbildung 1). Da die zweiten Elternteile der Halbgeschwister nicht erfasst wurden, war in den Familien nicht nachvollziehbar, ob diese untereinander Halb- oder Geschwister sind – was weitgehend unberücksichtigt bleiben konnte. Elf andere Vorerkrankungen wurden geschlossen abgefragt (Tabelle 3), zudem hatten die Teilnehmer die Möglichkeit, bis zu drei weitere Erkrankungen offen anzugeben.

Abbildung 1: LUCY-Probanden und ihre Verwandten 1. Grades



### 2.1.3 Klassifizierung der Probanden in der vorliegenden Arbeit

Für den deskriptiven Teil der vorliegenden Arbeit, die Validierung des LLP-Scores und zur Erstellung des FLK50-Modells wurden die Daten der von 2000 bis Juni 2006 rekrutierten 657 IP und 3884 Angehörigen herangezogen (vgl. Kap. 1.3, S. 21). Die anschließende unabhängige Evaluierung der Scores erfolgte mit den Daten der 168 IP sowie ihrer 463 Halb-, Geschwister und Partner, die seitdem bis 2009 in die LUCY-Studie aufgenommen wurden. Diese zweite Stichprobe wird im Folgenden Validierungsstichprobe (ValS) genannt, um sie deutlich von der ersten, der Modellierungsstichprobe (ModS), zu unterscheiden.

Vorher wurden aus der ModS drei doppelt vorhandene Personen, ein Partner ohne IP, 30 Nichtkukasier und 450 Minderjährige ( $\leq 17$  Jahre alt) entfernt. Aus der ValS wurden 9 Nichtkukasier und 12 minderjährige Halb-/Geschwister ausgeschlossen. So, wie ehemalige Arbeiter im Uranbergbau per se nicht in die Studie aufgenommen wurden, mussten aus beiden Datensätzen auch ein an Silikose und drei an Asbestose erkrankte IP (inkl. ihrer Verwandten) entfernt werden, da bei ihnen allein die starke Exposition mit dem Kanzerogen das Bronchialkarzinom hätte bedingen können (vgl. Kap. 1.1.1.2, S. 5-6). Noch fehlende ICD-10-Codierungen der Malignome aller betroffenen Teilnehmer wurden den offenen Beschreibungen entsprechend aufgefüllt. Die anschließenden Analysen wurden mit Hilfe des Programms SAS 9.1 durchgeführt. Die (im Folgenden näher beschriebene) Berechnung der AUC der ROC-Kurven geschah mittels SPSS 17.0. Die Abbildungen wurden mit MS Excel 2003 erstellt.

Zunächst wurde nur mit der Modellierungsstichprobe gearbeitet. Für den deskriptiven Teil der Arbeit wurden die Teilnehmer in ihren Verwandtschaftsverhältnissen entsprechende Subgruppen eingeteilt: IP, Geschwister (G), Halbgeschwister (HG),

Partner (Pa), Eltern und Kinder. Die gebildeten Altersgruppen umfassten je nach Analyse 5 oder 10 Jahre (18-20, 21-25, ..., 96-100 J.). Die Kategorisierung der Geburtsländer bzw. Geburtsregionen der Teilnehmer ist in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: Kategorien der Geburtsländer der Indexprobanden und Eltern der Modellierungsstichprobe

Deutschland (inklusive der ehemaligen Ostgebiete)		USA	
West-europa	Belgien England Frankreich Luxemburg Niederlande	Mittel-europa	ehemalige ČSSR Österreich Polen Ungarn
	Orient	Süd-europa	Griechenland Italien ehemaliges Jugoslawien Portugal Rumänien
Osteuropa (inkl. ehemalige UdSSR)			Kasachstan Lettland Moldawien Russland Tadschikistan Ukraine
		an-dere	Paraguay und Südafrika

Der erste untersuchte Risikofaktor war der Tabakkonsum. Dazu wurden die Teilnehmer in Nie- ( $\leq 6$  Monate geraucht, dabei  $\leq 400$  Zigaretten konsumiert) und (Jemals-) Raucher geteilt. Diese wurden untergliedert in Wenigraucher ( $\leq 20$  Pys) und Vielraucher ( $> 20$  Pys) sowie Aktiv- und Exraucher. Als Exraucher wurden Probanden klassifiziert, die den Abusus mindestens zwei Jahre vor Studienteilnahme eingestellt hatten. Sie wurden nach der Dauer ihrer Abstinenz unterteilt (2-10, 11-20,  $\geq 21$  J.). Bei den Jemalsrauchern wurden die gesamte Dauer des Abusus ( $\leq 20$ , 21-40,  $\geq 41$  J.) und ihre durchschnittlich konsumierten Zigaretten pro Tag kategorisiert (1-10, 11-20, 21-40,  $\geq 41$  Zig/d). Um die Einflussfaktoren Schulbildung, Berufsausbildung und Familienleben zu untersuchen, wurden die Teilnehmer auch danach klassifiziert. Teilnehmer ohne, mit Sonder- oder Haupt-/Volksschulabschluss wurden als Gruppe zusammengefasst, erfolgreiche Mittel-/Realschüler bildeten eine zweite und Fach-/Abiturienten eine dritte Kategorie. Entsprechend ihrer höchsten beruflichen Qualifikation wurden die Teilnehmer in solche ohne, mit abgeschlossener Lehre, Fach- bzw. Verwaltungsschulabsolventen sowie Akademiker eingeteilt. Die Familienstand-Kategorie „Alleinlebende“ umfasste Ledige, Witwen/r, Geschiedene sowie getrennt Lebende und wurde den mit ihren Partnern zusammenlebenden Probanden gegenübergestellt.

Im Rahmen einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie bildeten die IP die Fälle und ihre nicht an Lungenkrebs erkrankten Halb-, Geschwister und Partner die Kontrollen (K). Da sie derselben Generation angehören und miteinander verwandt sind, wurde angenommen, dass sie unter vergleichbaren sozialen, kulturellen und finanziellen

Bedingungen lebten. Dabei ist anzumerken, dass zwar die IP, nicht jedoch die Kontrollen mit dem Alterslimit  $\leq 50$  Jahre rekrutiert wurden. Eine durch die Verwandtschaft der IP und Kontrollen bedingte Korrelation wurde untersucht, indem alle Risikomodulationen zusätzlich auch mittels konditionierter logistischer Regression ermittelt wurden. Dabei wurden den IP zum einen die gesamte Kontrollgruppe, zum anderen allein ihre genetisch vergleichbar ausgestatteten Geschwister als Kontrollen gegenübergestellt. Bei der Stratifizierung nach Familien blieben allerdings die Familien, in denen keine (jeweils antwortenden) Kontrollpersonen vorkamen, als fehlende Werte unberücksichtigt. Dadurch wurden die Stichproben meist so verkleinert, dass sehr breite Konfidenzintervalle berechnet wurden, wodurch auch die Aussagekraft der zugehörigen Odds Ratios (ORs) eingeschränkt war. Für einige Expositionen konnte gar kein  $OR_{\text{kond}}$  ermittelt werden. In den wenigen Fällen, in denen sich die in der konditionierten logistischen Regression berechneten Risikomodulationen deutlich von denen der nicht konditionierten unterschieden, wurde darauf – ebenso wie auf weitere mögliche Verzerrungen – im Text hingewiesen. Einen Sonderfall der Einteilung in Fälle und Kontrollen stellte die Analyse der histologischen Typen der Bronchialkarzinome der IP dar: Hier interessierte zusätzlich, ob pneumonologische Vorerkrankungen zur Ausprägung von Adenokarzinomen prädisponieren. Darum waren hierfür die Indexprobanden mit Adenokarzinomen die Fälle und die Kontrollgruppe wurde aus den IP mit anderen histologischen Typen gebildet.

Der zweite untersuchte Risikofaktor waren die Vorerkrankungen. Den früheren Tumorerkrankungen wurde ein eigenes Kapitel gewidmet. Zunächst wurden die Kategorien benigne/semimaligne Tumore und Krebserkrankungen gebildet. Letztere wurden nach Mehrfachmalignomen, tabakassoziierten Tumoren, Brustkrebs und (nichtmelanozytärem) Hautkrebs getrennt analysiert. Es wurde auch nach Hinweisen für eine familiäre Prädisposition gesucht. Dazu wurden den Probanden ohne lungenkrebskranke Verwandte ersten Grades die Teilnehmer mit positiver Familienanamnese gegenübergestellt. Dabei wurde unterschieden, ob die Angehörigen zum Zeitpunkt der Diagnose unter oder ab 60 Jahre alt waren. Anschließend wurden die anderen, nichtneoplastischen Vorerkrankungen untersucht. Zusätzlich zu den elf geschlossen abgefragten konnten bis zu drei weitere Krankheiten offen angegeben werden, deren Kategorisierung Tabelle 3 entnehmbar ist. Aus vier pneumonologischen Krankheiten wurden zusätzlich Kombinationsgruppen gebildet (Tabelle 4). Unter den Studienteilnehmern fanden sich insgesamt fünf Fälle mit Erbkrankheiten, doch wurden

für keine von diesen Assoziationen mit Lungenkrebs beschrieben. Vom medizinischen Standpunkt aus gesehen, waren diese Erkrankungen zu heterogen, um als Gruppe untersucht zu werden, sie einzeln zu analysieren war wiederum mathematisch nicht sinnvoll.

Tabelle 3: Kategorisierung der nichtneoplastischen Vorerkrankungen

Sammelkategorie	geschlossen abgefragte Vorerkrankungen	offen angegebene Vorerkrankungen
pneumonologischer Formenkreis:	Tuberkulose, Pneumonie, chronische Bronchitis, Asthma bronchiale, Lungenemphysem,	weitere pneumonologische Erkrankungen
Herz-Kreislauf-Erkrankungen:	Myokardinfarkt, arterielle Hypertonie,	weitere kardiovaskuläre Erkrankungen
Infektionen und Störungen des Immunsystems:	rheumatoide Arthritis,	Fehlsteuerungen des Immunsystems, Infektionskrankheiten
Erkrankungen am Stoffwechsel beteiligter Organe:	Diabetes mellitus, gastroduodenale Ulkuserkrankung,	weitere gastroenterologisch-endokrinologische Krankheiten, nephrologisch-urologische Erkrankungen
Erkrankungen des Nervensystems und der Sinnesorgane:	Multiple Sklerose,	weitere nervenheilkundliche Krankheiten, Erkrankungen der Sinnesorgane
		Erkrankungen der Fortpflanzungsorgane
		degenerativ-traumatische Erkrankungen

Tabelle 4: Kombinationsgruppen aus geschlossen abgefragten Vorerkrankungen

Vorerkrankung(en)	Kombinationsgruppe
chronische Bronchitis und/oder Lungenemphysem	BE
BE und/oder Asthma bronchiale	BEA
BE und/oder Pneumonie	BEP
BEA und/oder Pneumonie	BEAP
BEAP ohne Lungenemphysem	BAP

Einbezogen wurden jeweils Probanden, die auf geschlossene Fragen mit „ja“ oder „nein“ antworteten, die anderen zählten als „fehlende Werte“. Bei offenen Fragen konnten nur Teilnehmer, die mindestens eine Krankheit offen angaben, berücksichtigt werden. Entsprechend wurden in die Analyse der in Tabelle 3 gelisteten Sammelkategorien Probanden eingeschlossen, die mindestens eine geschlossen abgefragte Krankheit mit „ja“ oder „nein“ beantworteten und/oder mindestens eine Krankheit offen angaben. Handelte es sich um Erkrankungen, die mehrere Organsysteme beeinträchtigten, wurden sie in all diesen Kategorien berücksichtigt. Mehrfachfälle derselben Kategorie eines Probanden wurden nur einfach gezählt, ergänzend wurden in den jeweiligen Kapiteln Anzahl der Betroffenen und der

Krankheitsfälle getrennt ausgewiesen. Es interessierte der Stand der Dinge bis zwei Jahre vor Studienteilnahme. Auch die Probanden der Validierungsstichprobe wurden hinsichtlich der in die weiterentwickelten Scores eingegangenen Risikofaktoren kategorisiert und analog denen der Modellierungsstichprobe in Fälle und Kontrollen unterteilt.

#### *2.1.4 Vergleich der erhobenen Daten mit denen des LLP*

Wie einleitend erwähnt, ist das Risikomodell des LLP für die vorliegende Arbeit von besonderer Bedeutung (Cassidy et al. 2006 a, Cassidy et al. 2006 b, Cassidy et al. 2007, Cassidy et al. 2008). Es verknüpft einen Überblick über das Risikoprofil der Lungenkrebspatienten mit einem Score zur Berechnung der 5-Jahres-Erkrankungswahrscheinlichkeit. In der vorliegenden Arbeit wird das vermutlich besondere Risikoprofil der jungen LUCY-Probanden mit dem der LLP-Teilnehmer verglichen, der LLP-Score anhand der Daten der Modellierungsstichprobe evaluiert und zum FLK50-Score weiterentwickelt. Darum ist an dieser Stelle ein Vergleich der erhobenen Daten beider Studien indiziert.

Wie in der LUCY-Studie wurden auch im LLP allgemeine Auskünfte, wie Kontaktdaten, Geschlecht, Geburtsjahr und -land sowie das Alter dokumentiert. Die Phasen des Tabakkonsums wurden hinsichtlich Einstiegszeitpunkt, Dauer, durchschnittlicher Tagesdosis und (Phasen der) Abstinenz vergleichbar erfasst. Die Teilnehmer wurden ebenfalls nach Vorerkrankungen des pneumonologischen Formenkreises und früheren Tumorleiden befragt. Auch die Familienanamnese über Krebs- und v. a. Lungenkrebs-erkrankungen der Verwandten 1. Grades und deren Alter bei Diagnose war vergleichbar detailliert. Das Ziel des LLP war ebenfalls die Modellierung und Erstellung eines Scores zur Vorhersage der 5-Jahres-Erkrankungswahrscheinlichkeit.

Das LLP ist allerdings keine Familien-, sondern primär eine Fall-Kontroll-Studie, so dass den lungenkrebskranken IP je zwei nicht betroffene, alters- und geschlechtsentsprechende Kontrollen aus der Bevölkerung gegenübergestellt wurden. Die Rekrutierten des LLP stammen exklusiv aus Liverpools Gebiet, einer britischen Region mit sehr hohen Inzidenzraten (Office for National Statistics 2005). Das

Studienprotokoll sieht keine Altersbeschränkungen bei der Aufnahme der Teilnehmer vor. Ihr sozioökonomischer Status wurde anhand ihres derzeitigen Arbeitsverhältnisses gemessen, Schul- und Berufsabschlüsse oder Familienstand wurden nicht untersucht. Auch die Histologie der Bronchialkarzinome der LLP-IP blieb unberücksichtigt. Die Passivrauchbelastung und die Exposition der Teilnehmer gegen 15 Umweltnoxen wurden sehr detailliert erfragt. Den u. a. Asbest-, Quarz- und Holzstäuben sowie u. a. Diesel- und Maschinenöldämpfen waren die Teilnehmer vor allem während ihrer beruflichen Tätigkeit ausgesetzt. Die Anamnese des LLP war weniger detailliert als die der LUCY-Studie, da keine nicht-pneumonologischen Erkrankungen abgefragt und Tumorleiden nicht so detailliert untersucht wurden. Die Familienanamnese wurde in Liverpool bei allen Probanden erhoben.

## **2.2 Deskriptive biostatistische und epidemiologische Methoden**

Um die gesamte Modellierungsstichprobe zu beschreiben, wurden zunächst in der allgemeinen soziodemografischen Analyse die prozentualen Verteilungen verschiedener Merkmalshäufigkeiten, wie (Todes-) Alter, Geschlecht und Geburtsregion innerhalb der verwandtschaftlichen Subgruppen teils tabellarisch, teils als Balkendiagramm dargestellt. Daneben wurden arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung und Median einiger Variablen ermittelt (Bonita et al. 2008, Gellert et al. 1972, Spriestersbach et al. 2009). Zwecks Interpretation wurden die Ergebnisse mit Literaturangaben zur Situation in Deutschland verglichen. Mit der Untersuchung der prozentualen Verteilung der histologischen Typen der Bronchialkarzinome der IP sollten erste Hinweise auf die möglichen Ursachen ihrer Entstehung gewonnen werden. Auch diese Ergebnisse wurden den der Literatur entnommenen relativen Häufigkeiten sowohl von Patienten aller Altersgruppen, als auch speziell bis-50jährigen Betroffenen vergleichend gegenübergestellt.

Der Tabakabusus aller Probanden, Hauptrisikofaktor für Bronchialkarzinome, wurde mit Blick auf die Einflussfaktoren Alter, Geschlecht, Aus- und Bildungsstand sowie Familienleben beschrieben und mit den Konsumgewohnheiten der Bevölkerung verglichen. Dazu wurden verschiedene Literaturangaben aus Deutschland bzw. Europa

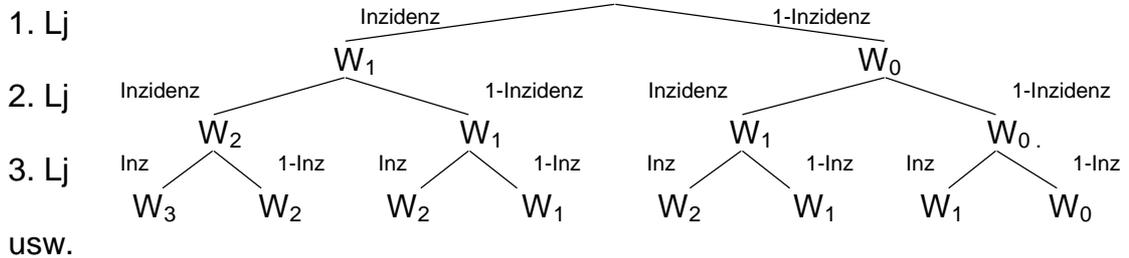
herangezogen. Die prozentualen Verteilungen der Merkmalsausprägungen der Teilnehmer wurden grafisch und tabellarisch dargestellt.

Im Rahmen der (im Folgenden näher beschriebenen) Risikoanalyse, in der Fälle und Kontrollen einander gegenübergestellt wurden (vgl. Kap. 2.1.3, S. 25-29), bildeten neben vier Aspekten des Tabakkonsums die Vorerkrankungen der Probanden den zweiten, wichtigen Schwerpunkt. Im deskriptiven Teil der vorliegenden Arbeit war wiederum interessant, wie sich die Auftretenswahrscheinlichkeiten dieser Risikofaktoren zwischen den Probanden der Modellierungsstichprobe (ModS) und der Bevölkerung unterscheiden. Da es sich um eine selektive Stichprobe handelt, können allgemeingültige Inzidenzen und Prävalenzen nicht direkt aus ihr berechnet werden (Bonita et al. 2008). Die Prävalenzen der chronischen Vorerkrankungen der Teilnehmer, die mittels Division der derzeit betroffenen IP bzw. Kontrollpersonen durch alle IP bzw. Kontrollen berechnet wurden (Bonita et al. 2008), konnten zwischen IP, Kontrollpersonen und verschiedenen, vorzugsweise deutschen, alters- und teilweise geschlechtsstandardisierten Literaturangaben miteinander verglichen werden. Auch die positive Familienanamnese für Bronchialkarzinome stellte eine vergleichbare, LUCY-spezifische Wahrscheinlichkeit dar. Der Vergleich der LUCY-Inzidenzen temporärer Vorerkrankungen, den Quotienten aus den während eines Zeitraums Neuerkrankten und aller währenddessen Gefährdeten, gestaltete sich umfangreicher (Bonita et al. 2008). Da von den Teilnehmern der Vorerkrankungsstatus zwei Jahre vor Studienteilnahme erhoben wurde, stellten die Angaben für den damals durchschnittlich 43,5 Jahre langen Zeitraum ihres bisherigen Lebens Lebenszeitinzidenzen dar. IP und Kontrollen konnten einander gut gegenübergestellt werden (vgl. Kap. 2.1.3, S. 25-29), die verschiedenen Literaturangaben (1-Jahres-Inzidenzen) mussten jedoch erst als orientierende Lebenszeitinzidenzen eines fiktiven 43,5jährigen Durchschnittsbürgers berechnet werden. Wiederum wurde möglichst alters- und geschlechtsstandardisierten, deutschen Daten der Vorzug gegeben.

Die anhand des Urnenmodells (mit Zurücklegen) hergeleitete orientierende Lebenszeitinzidenz ist die Wahrscheinlichkeit  $W$ , mindestens einmal von einer Vorerkrankung betroffen gewesen zu sein ( $W_{>0}$ ) (Abbildung 2). Dazu wird die Wahrscheinlichkeit, im Laufe von 43,5 Lebensjahren ( $L_j$ ) nie erkrankt zu sein ( $W_0$ ), von 1 subtrahiert (Formel 1). Vereinfachend wurde dabei angenommen, dass für jeden Proband im jeweiligen Lebensjahr die gleiche Erkrankungswahrscheinlichkeit besteht

und diese nicht etwa durch frühere Krankheitsfälle, Begleiterkrankungen oder konstitutionelle Unterschiede beeinflusst wird.

Abbildung 2: Urnenmodell zur Lebenszeitinzidenz nichtchronischer Krankheiten



Anmerkungen:  $W_x$ : Wahrscheinlichkeit, insgesamt x-mal betroffen gewesen zu sein; Inz: Inzidenz des jeweiligen Lebensjahres ( $L_j$ )

Formel 1: Berechnung der Lebenszeitinzidenz  $W_{>0}$

$$W_{>0} = 1 - [(1 - \text{Inzidenz}_{1. \text{ Lebensjahr } (L_j)}) \times \dots \times (1 - \text{Inzidenz}_{43. \text{ Lj}}) \times (1 - \frac{1}{2} \text{Inzidenz}_{44. \text{ Lj}})]$$

oder vereinfachend:  $W_{>0} = 1 - (1 - \text{durchschnittliche Jahresinzidenz})^{\text{Lebensjahre}}$

Einen Sonderfall stellte die Analyse der Mehrfachumore dar; hier musste die Wahrscheinlichkeit, mindestens zweimal betroffen (gewesen) zu sein ( $W_{\geq 2}$ ), berechnet werden. Dazu wird von der gem. Formel 1 berechneten orientierenden Lebenszeitinzidenz für Krebserkrankungen ( $W_{>0}$ ) die Wahrscheinlichkeit genau eine solche entwickelt zu haben ( $W_1$ ), subtrahiert (Formel 2).  $W_{>0}$  wird dabei vereinfachend aus der durchschnittlichen Jahresinzidenz berechnet, was jedoch nur bei niedrigen Werten (z. B. Jahresinzidenz  $< 5\%$ ) Ergebnisse bringt, die denen der genauen Berechnung vergleichbar sind. Im Übrigen wurden die gleichen Voraussetzungen, wie bei der Berechnung der orientierenden Lebenszeitinzidenz angenommen.

Formel 2: Berechnung der Wahrscheinlichkeit einer Mehrfachtumorbildung  $W_{\geq 2}$

$$W_{\geq 2} = W_{>0} - [(1 - \text{Jahresinzidenz})^{(\text{Lebensjahre} - 1)} \times \text{Jahresinzidenz} \times \text{Lebensjahre}]$$

### 2.3 Risikoanalyse ausgewählter Expositionen

Geprüft wurde zunächst, ob die Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens von Bronchial- bzw. Adenokarzinomen zwischen Fällen und Kontrollen zufällig auftraten oder mit bestimmten, einzelnen Expositionen (Tabak und

Vorerkrankungen inklusive früherer Tumorleiden) assoziiert sind (Backhaus et al. 2006, Gellert et al. 1972). Dazu bedarf es eines zweiseitigen Tests (Bonita et al. 2008, du Prel et al. 2009 b).

Die Unabhängigkeit der entsprechenden Variablen der Kontingenztafel (Tabelle 5) wurde mittels Fishers exaktem Test geprüft, da bei einigen Expositionen der Stichprobenumfang eher gering war ( $n_{\text{Zelle}} \leq 5$ ) (Backhaus et al. 2006, Bortz et al. 2000, du Prel et al. 2010). Das Signifikanzniveau wurde bei  $\alpha = 0,05$  festgesetzt (Bonita et al. 2008, du Prel et al. 2010, Gellert et al. 1972). Aufgestellt wurde zunächst die Nullhypothese ( $H_0$ ), dass Merkmal i (z. B. die untersuchte Exposition: lag vor oder nicht) und Merkmal j (z. B. das Auftreten der Karzinome: Fall oder Kontrolle) voneinander unabhängig sind bzw. die Assoziation in der Stichprobe nur zufälliger Natur ist (Backhaus et al. 2006, Bonita et al. 2008, du Prel et al. 2009 b, Gellert et al. 1972). Als Alternativhypothese ( $H_1$ ) wurde z. B. angenommen, dass das Karzinomrisiko durch die Exposition erhöht oder gesenkt wurde (Backhaus et al. 2006, Bonita et al. 2008, du Prel et al. 2009 b, Gellert et al. 1972). Zu jeder Exposition wurde außerdem die  $H_0$  geprüft, dass die jeweilige Kontrollgruppe in sich homogen ist, also die Anteile Exponierter bei Halb-, Geschwistern und Partnern (Merkmal j) untereinander vergleichbar sind. Mit Fishers exaktem Test werden zunächst die Wahrscheinlichkeiten  $W(n_{00})$ , dass n Beobachtungen in der Kontingenztafel (Tabelle 5) so auf die Merkmalskombinationen verteilt sind, dass die Randsummen unverändert bleiben, berechnet (Bortz et al. 2000, Formel 3).

Tabelle 5: Kontingenztafel

Merkmal i	Merkmal j			$\Sigma$
	j = 0	j = 1	j = 2	
i = 0	$n_{00}$	$n_{01}$	$n_{02}$	$n_{i=0}$
i = 1	$n_{10}$	$n_{11}$	$n_{12}$	$n_{i=1}$
$\Sigma$	$n_{j=0}$	$n_{j=1}$	$n_{j=2}$	n

Formel 3: Exakter Fisher-Test (Bortz et al. 2000)

$$W(n_{00}) = \frac{(n_{00} + n_{01} + n_{02})! \times (n_{10} + n_{11} + n_{12})! \times (n_{00} + n_{10})! \times (n_{01} + n_{11})! \times (n_{02} + n_{12})!}{n! \times n_{00}! \times n_{01}! \times n_{02}! \times n_{10}! \times n_{11}! \times n_{12}!}$$

Anschließend wird durch Addition der  $W(n_{00})$  der beobachteten Felderverteilung und der extremeren Verteilungen die (zweiseitige) Überschreitungswahrscheinlichkeit des vorgegebenen Niveaus, der p-Wert, ermittelt (Bortz et al. 2000, du Prel et al. 2010). Als

extremere Verteilungen gelten diejenigen, bei denen die Differenz D (Formel 4) mindestens der Differenz der beobachteten Verteilung entspricht (Bortz et al. 2000). Ist  $p < \alpha$ , wird  $H_0$  abgelehnt, das Testergebnis ist so selten, dass eine signifikante Assoziation anzunehmen ist (Bonita et al. 2008, Bortz et al. 2000, du Prel et al. 2009 b). Dabei gilt, dass die Signifikanz von der Stichprobengröße abhängt, so dass in einer relativ zu kleinen Stichprobe nicht signifikante Ergebnisse trotzdem medizinisch relevant sein können (Bonita et al. 2008, du Prel et al. 2009 a, du Prel et al. 2009 b).

Formel 4: Berechnung der Differenz D (Bortz et al. 2000)

$$D = \left| \frac{n_{00}}{n_{00} + n_{01} + n_{02}} - \frac{n_{10}}{n_{10} + n_{11} + n_{12}} \right|$$

Das Odds Ratio (OR) ist eine gute Maßzahl für Stärke und Richtung der Assoziation in einer Kontingenztafel (Bonita et al. 2008, Ressing et al. 2009, Sauerbrei und Blettner 2009). In der vorliegenden Arbeit wurde es nur für 2x2-Kontingenztafeln berechnet, wo beide Merkmale je zwei Ausprägungen haben (Exposition: ja/nein; Krankheitsstatus: Fall/Kontrolle) (Tabelle 5, Formel 5). Im konkreten Fall deutet ein  $OR < 1$  also auf einen kanzeroprotektiven Effekt der Exposition hin, ein  $OR > 1$  auf eine kanzerogene Exposition, bei  $OR = 1$  ist ein Kausalzusammenhang unwahrscheinlich (Bonita et al. 2008, Ressing et al. 2010, Sauerbrei und Blettner 2009).

Formel 5: Berechnung des Odds Ratios (Bonita et al. 2008)

$$OR = \frac{n_{11} \times n_{00}}{n_{01} \times n_{10}}$$

Berechnet wurden auch die zugehörigen, von Stichprobengröße und Standardabweichung abhängigen, asymptotischen 95 %-Konfidenzintervalle (95 %-KIs) nach Yule (Hartung et al. 1993).  $\alpha = 0,05$  vorausgesetzt, enthalten sie mit 95 % Wahrscheinlichkeit die Populations-ORs (Bonita et al. 2008, du Prel et al. 2009 b, Ressing et al. 2009). Solange das 95 %-KI den Wert 1 einschließt, kann die Nullhypothese (Merkmale i und j sind voneinander unabhängig) nicht ausgeschlossen werden (du Prel et al. 2009 b, Sauerbrei und Blettner 2009). Dabei gilt, dass die Übertragbarkeit des ermittelten ORs auf die Population umso unsicherer ist, je breiter

das KI, also je größer die Streuung der Werte ist (Bonita et al. 2008, du Prel et al. 2009 b).

Für den deskriptiven Teil der Arbeit wurden die ermittelten ORs stratifiziert berechnet ( $OR_{adj}$ ) um (potentielles) Confounding aufzudecken (Bonita et al. 2008, Röhrig et al. 2009): Als Störgrößen kamen v. a. Alter, Geschlecht und der Tabakkonsum der Teilnehmer in Frage, die mit den untersuchten Vorerkrankungen und dem Bronchialkarzinom korrelieren und durch ihren – je nach Ausprägung – kanzerogenen oder -protektiven Effekt einen ebensolchen vorerkrankungsbedingten vortäuschen könnten. Beim Tabakkonsum, einem bekannten Hauptrisikofaktor von Bronchialkarzinomen, wurde, da sich die Exposition bei Fällen und Kontrollen partiell unterschied, die Stärke der Assoziationen in den Schichten „Nie-“, „Wenig-“ und „Vielraucher“ gemessen. Die Gesamtassoziation wurde dann über die Mantel-Haenszel-Methode mit dem gewichteten Mittel aus den für die einzelnen Strata berechneten Schätzwerten bestimmt (Bonita et al. 2008, Sauerbrei und Blettner 2009). Da der Tabakkonsum ein starker Risikofaktor ist, kann es allerdings sein, dass sein Einfluss als Störgröße nicht vollständig ausgeschaltet werden kann (Bonita et al. 2008, Röhrig et al. 2009, Sauerbrei und Blettner 2009). Jede Analyse wurde auch nach Geschlechtern stratifiziert durchgeführt. Zusätzlich wurde in jeder Analyse gleichzeitig nach Tabakkonsum, Alter und Geschlecht (bzw. bei der Untersuchung des Tabakkonsums nur Alter und Geschlecht) stratifiziert. Sofern sich die Ergebnisse auffallend von denen der Stratifizierung allein nach dem Tabakkonsum (bzw. der univariaten Analyse des Tabakkonsums) unterschieden, wurde darauf gesondert hingewiesen. Da die ohne Alterslimit rekrutierten Kontrollen aufgrund ihres teils höheren Alters (> 50 Jahre) länger geraucht haben könnten, wurden zusätzlich die Analysen der Risikomodulation durch Tabakkonsum und pneumonologische Vorerkrankungen noch einmal mit exklusiv bis-50jährigen Kontrollen durchgeführt. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss allerdings berücksichtigt werden, dass so Fälle und Kontrollgruppe in punkto (medianes und mittleres) Alter nicht mehr vergleichbar waren. Die beobachteten Assoziationen wurden hinsichtlich der Bradford-Hill-Kriterien für Kausalität betrachtet und die ermittelten Risikomodulationen im Vergleich mit den Ergebnissen möglichst ähnlicher externer Studien interpretiert, um Aussagen über ihre Relevanz ableiten zu können (Bonita et al. 2008, du Prel et al. 2009 a, du Prel et al. 2009 b, Hill 1965).

## 2.4 Weiterentwicklung des LLP- zum FLK50-Score

Vorab wurden die in der Risikoanalyse ermittelten  $OR_{adj}$  und 95 %-KIs der LUCY- Probanden mit den 95 %-KIs des LLP verglichen, um einen ersten Hinweis darauf zu erhalten, wie gut auch die LUCY-Teilnehmer durch das LLP-Modell beschrieben werden (Cassidy et al. 2008, vgl. Kap. 1.3, S. 21). Dabei wurde zunächst angenommen, dass die Expositionen das Erkrankungsrisiko der (jungen) LUCY- und (älteren) LLP- Probanden gleich beeinflussen. Lagen die LUCY- $OR_{adj}$  in den LLP-KIs, konnte von einer vergleichbaren Risikomodulation der jeweiligen Faktoren ausgegangen werden, ohne dass die Unterschiede statistisch zu sichern waren, da die Daten der LLP- Probanden nicht vorlagen (Bonita et al. 2008, Cassidy et al. 2008).

Es folgten die Modifikation des vom LLP publizierten Risikoscores (im Folgenden „LLP<sub>orig</sub>“ genannt) anhand der LUCY-Daten zum LLP<sub>mod</sub>-Score und die Weiterentwicklung zum finalen, auf die bis-50jährigen Probanden abgestimmten FLK50-Score (Cassidy et al. 2008, vgl. Kap. 1.3, S. 21). Für die spätere Validierung aller Scores wurden jeweils die 5-Jahres-Erkrankungswahrscheinlichkeiten  $P$  der einzelnen LUCY-Teilnehmer berechnet. Grundlage aller Modelle war die als Formel 6 dargestellte, allgemeine Risikogleichung der multiplen logistischen Regression (Bonita et al. 2008). Eine Übersicht über alle Scores, ihre Besonderheiten und Varianten bietet Tabelle 8.

Formel 6: Allgemeine Risikogleichung zur Berechnung der Erkrankungswahrscheinlichkeit  $P$  (Bonita et al. 2008, Cassidy et al. 2008)

$$P = \frac{1}{1 + \exp(-(\beta_0 + \sum_i \beta_i x_i))} \quad \text{bzw.} \quad \ln\left(\frac{P}{1-P}\right) = \beta_0 + \sum_i \beta_i x_i \quad | \quad i = 1, \dots, n$$

Anmerkungen:  $\beta_0$ : inzidenzabhängiges Interzept;  $\sum_i \beta_i x_i$ : individuelle Summe der Risikofaktoren, der Produkte der  $i$  Regressionskoeffizienten  $\beta_i$  und zugehörigen Faktoren  $x_i$  ( $x_i = 1$  „Person hat dieses Merkmal“ oder  $x_i = 0$  „Person hat dieses Merkmal nicht“)

Methode der Wahl zur Erstellung des Risikoscores der vorliegenden Arbeit, wie auch des LLP, war die multiple logistische Regressionsanalyse (Backhaus et al. 2006, Bonita et al. 2008). Zunächst werden die signifikanten ORs aus der univariaten (Risiko-) Analyse ausgewählt (Cassidy et al. 2008, vgl. Kap. 2.3, S. 32-35). Schrittweise wird die Regression durchgeführt und Faktoren, die in der multiplen Analyse ihre Signifikanz verlieren (sofern sie im univariaten Modell signifikant waren), aufgegeben (Cassidy et

al. 2008). Auch in der univariaten Analyse nicht signifikante risikomodulierende Faktoren werden im multiplen Modell auf mögliche Effekte geprüft, die erst durch Adjustierung nach den signifikanten Hauptrisikofaktoren sichtbar werden würden (Cassidy et al. 2008). Die final verbleibenden Faktoren und Covariaten gehen mit den Schätzern ihrer Regressionskoeffizienten  $\beta_i$  in das Modell ein, die aus dem natürlichen Logarithmus der ORs ( $OR = e^{\beta_i}$ ) berechnet werden können (Bonita et al. 2008, Cassidy et al. 2008). Sie werden für jedes Individuum mit  $x_i = 1$  („Person hat dieses Merkmal“) oder  $x_i = 0$  („Person hat dieses Merkmal nicht“) multipliziert und anschließend zur individuellen Summe der Risikofaktoren  $\sum_i \beta_i x_i$  aufaddiert (Cassidy et al. 2008).

Zur Ermittlung des individuellen Achsenabschnitts „ $\beta_0$ “ werden zunächst das Gruppen- $\beta_0$  der Alters- und Geschlechtsgruppe benötigt, der das Individuum momentan angehört und das der Gruppe, der es in 5 Jahren angehören wird (Tabelle 7) (Cassidy et al. 2008). Um diese Gruppen- $\beta_0$  zu schätzen, werden in der allgemeinen Risikogleichung (Formel 6) das P jeweils der 5-Jahres-Inzidenz der entsprechenden Gruppe gleichgesetzt und die Variable  $\sum_i \beta_i x_i$  durch die Durchschnittssumme der Risikofaktoren aller der jeweiligen Gruppe angehörenden Kontrollen ersetzt (Formel 7) (Cassidy et al. 2008). Da Inzidenzen nicht aus den Daten einer Fall-Kontroll-Studie bestimmt werden können, muss hier auf Literaturangaben zurückgegriffen werden. Das individuelle  $\beta_0$  wird ermittelt, indem die Gruppen- $\beta_0$  dem (innerhalb der nächsten Jahre steigenden) Alter der Teilnehmer individuell so angepasst werden, wie der Beispielberechnung in Formel 8 zu entnehmen ist (Cassidy et al. 2008).

Formel 7: Berechnung des Gruppen- $\beta_0$  einer Alters- und Geschlechtsgruppe anhand ihrer 5-Jahres-Inzidenz und der Durchschnittssumme der Risikofaktoren aller ihr angehörenden Kontrollen

$$\text{Gruppen-}\beta_0 = \ln \left( \frac{\text{5-Jahres-Inzidenz der Gruppe}}{1 - (\text{5-Jahres-Inzidenz der Gruppe})} \right) - \sum_i \beta_i x_i \text{ Kontrollen der Gruppe}$$

Formel 8: Beispielberechnung des individuellen (indiv.)  $\beta_0$  einer 47,5jährigen Frau zur Ermittlung ihres 5-Jahres-Erkrankungsrisikos mit Hilfe der Gruppen- $\beta_0$  ihrer aktuellen und baldigen Inzidenzgruppe

$$\text{indiv.}\beta_0 = \frac{2,5 \times \text{Gruppen-}\beta_{0 \text{ Frauen } 45-49 \text{ J.}} + 2,5 \times \text{Gruppen-}\beta_{0 \text{ Frauen } 50-54 \text{ J.}}}{5}$$

Die Summe aus  $\sum_i \beta_i x_i$  und  $\beta_0$  kann dem natürlichen Logarithmus der Odds, des Quotienten aus den Erkrankungswahrscheinlichkeiten und ihrer Gegenereignisse ( $P / (1 - P)$ ) gleichgesetzt werden (Backhaus et al. 2006, Bonita et al. 2008, Formel 6).

Zuerst wurden die individuellen Risiken der LUCY-ModS-Probanden mit dem  $LLP_{orig}$ -Score ermittelt (Cassidy et al. 2008). Die LLP-Regressionskoeffizienten  $\beta_{i-LLP}$  sind in Tabelle 6 aufgeführt (Cassidy et al. 2008). Da in der vorliegenden Arbeit die an Asbestose Erkrankten ausgeschlossen wurden, waren alle verbliebenen Teilnehmer im Punkt Asbestbelastung „nicht exponiert“ (vgl. Kap. 2.1.3, S. 25-29). Die Berechnung des individuellen  $\beta_0$  aus den Gruppen- $\beta_0$  erfolgte, wie oben beschrieben, aus den alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzgruppen. Einbezogen wurden folglich alle IP und Kontrollen, deren Alter und Geschlecht bekannt waren. Für die LUCY-Teilnehmer wurden die publizierten Liverpools Lungenkrebsinzidenzen durch die niedrigeren deutschen ersetzt (Tabelle 7).

Tabelle 6: Publierte Regressionskoeffizienten  $\beta_i$  und ORs des  $LLP_{orig}$ -Modells (Cassidy et al. 2008)

Kategorien der Risikofaktoren des $LLP_{orig}$ -Scores		$OR_{LLP}$	$\beta_{i-LLP}$
Dauer des Tabakabusus	Nieraucher	1,0	0,000
	1-20 Jahre	2,2	0,769
	21-40 Jahre	4,3	1,452
	> 40 Jahre	12,3	2,507
frühere Pneumonie	nein	1,0	0,000
	ja	1,8	0,602
Asbestexposition	nein	1,0	0,000
frühere Malignomerkrankung	nein	1,0	0,000
	ja	2,0	0,675
Verwandte an Lungenkrebs erkrankt	nein	1,0	0,000
	< 60 Jahre alt	2,0	0,703
	$\geq$ 60 Jahre alt	1,2	0,168

Tabelle 7: Publierte  $LLP_{orig}$ -Gruppen- $\beta_0$  mit Liverpools und deutschen Lungenkrebsinzidenzen [Fälle pro 100000 Einwohner] (Batzler et al. 2008, Cassidy et al. 2008, Office for National Statistics 2005)

Alter	Männer			Frauen		
	$LLP_{orig}$ -Gruppen- $\beta_0$	Inzidenz Liverpool	Inzidenz Deutschland	$LLP_{orig}$ -Gruppen- $\beta_0$	Inzidenz Liverpool	Inzidenz Deutschland
15-34 J.	–	2,40	0,30	–	2,40	0,40
35-39 J.	–	4,00	3,40	–	2,50	3,00
40-44 J.	-9,06	15,50	12,40	-9,90	5,97	11,70
45-49 J.	-8,16	37,87	32,90	-8,06	37,34	20,30
50-54 J.	-7,31	88,65	69,40	-7,46	68,14	41,40
55-59 J.	-6,63	172,26	139,30	-6,50	175,24	60,20
60-64 J.	-5,97	329,02	192,20	-6,22	230,60	63,90
65-69 J.	-5,56	487,42	277,00	-5,99	288,06	73,80
70-74 J.	-5,31	616,45	384,00	-5,49	464,99	99,00
75-79 J.	-4,83	950,61	415,90	-5,23	594,19	96,20
80-84 J.	-4,68	1096,42	396,10	-5,42	497,09	93,40
85-99 J.	–	999,00	321,60	–	357,40	73,00

Da die durchschnittlichen  $\sum_i \beta_i x_i$  des LLP nicht publiziert sind, mussten sie erst durch analoges Einsetzen der veröffentlichten Liverpools 5-Jahres-Inzidenzen und  $LLP_{orig}$ -

Gruppen- $\beta_0$  (Tabelle 7) in Formel 7 berechnet werden (Cassidy et al. 2008). Problematisch war dabei, dass für unter-40- und über-84Jährige keine  $LLP_{orig}$ -Gruppen- $\beta_0$  mitgeliefert wurden, so dass ihre Durchschnittssummen der Risikofaktoren  $\sum_i \beta_i x_i$  nicht mehr rekonstruiert werden konnten. Behelfsweise wurde daher auf die Angaben zu den nächstälteren bzw. -jüngeren Gruppen zurückgegriffen (Cassidy et al. 2008). Die tatsächlichen  $LLP_{orig}$ -Gruppen- $\beta_0$ -Werte werden aber, entsprechend den Inzidenzen der unter-40- und über-84Jährigen, etwas niedriger sein.

In einer zweiten Variante wurden nicht die rekonstruierten  $LLP$ -Gruppen- $\beta_0$  verwendet, sondern die LUCY-Gruppen- $\beta_0$  aus den Durchschnittssummen der Risikofaktoren aller den jeweiligen Gruppen angehörenden LUCY-Kontrollen ( $\sum_i \beta_i x_i$ ) geschätzt. Mit diesen wurden dann analog der ersten Variante die individuellen  $\beta_0$  der Teilnehmer und ihre Erkrankungswahrscheinlichkeiten mit dem  $LLP_{orig}$ -Score berechnet.

Während die  $LLP$ -Probanden alters- und geschlechtsgematcht waren, wurden die LUCY-IP mit einem Alterslimit rekrutiert, welches jedoch nicht für die ihnen verwandten Kontrollen galt. Da sich zudem die ermittelten Risikomodulationen (Tabelle 25) und die Verteilung der Risikofaktoren bei  $LLP$ - und LUCY-Probanden (Tabelle 26) hinreichend voneinander unterschieden, wurden zunächst die  $LLP$ - durch die entsprechenden LUCY-Regressionskoeffizienten und -Interzepts ersetzt und die 5-Jahres-Risiken der LUCY-Teilnehmer auch mit diesem  $LLP_{mod}$ -Score ermittelt. Die LUCY-Regressionskoeffizienten  $\beta_i$  wurden, wie eingangs beschrieben, ermittelt (vgl. Kap. 2.3-2.4, S. 32-41). Wie bei der Frage der Asbestexposition zählten bei der Berechnung dieses neuen, modifizierten  $LLP_{mod}$ -Scores auch im Punkt familiäre Prädisposition alle Teilnehmer behelfsweise als „nicht exponiert“ und wurden mit  $x_i = 0$  multipliziert. Der Grund dafür war ein Bias, das in den Einschlusskriterien begründet war: Alle Geschwister hatten mindestens einen in jungen Jahren an Lungenkrebs leidenden Verwandten 1. Grades (die IP), jedoch nur wenige IP hatten erkrankte Geschwister. Rein mathematisch wäre die familiäre Prädisposition so zu einem protektiven Faktor verkehrt worden. Von den Kontrollen waren zudem Daten nur zu einigen ihrer Verwandten 1. Grades erhoben worden (Abbildung 1). LUCY-ORs wurden aber vor allem nicht ermittelt, weil Fälle und Kontrollen in diesem Punkt nicht von einander unabhängig waren: Die an Lungenkrebs erkrankten Eltern waren gleichermaßen Mutter oder Vater der IP, ihrer Geschwister und teils auch der Halbgeschwister der Familie. Betroffene Geschwister waren Bruder oder Schwester sowohl des IP, wie auch ihrer weiteren Geschwister. Die individuellen  $\beta_0$  des  $LLP_{mod}$ -

Scores wurden wieder über die Gruppen- $\beta_0$ , die aus der Durchschnittssumme der Risikofaktoren aller der jeweiligen Inzidenz-Gruppe angehörenden LUCY-Kontrollen ( $\sum_i \beta_i x_i$ ) geschätzt wurden, ermittelt.

In Analogie zu den Methoden von Apfel et al. 1998, Cassidy et al. 2008, Chen et al. 2006 und Gail et al. 1989 fand die Weiterentwicklung zum auf die LUCY-Probanden abgestimmten FLK50-Score statt. Da die Fälle maximal 50 Jahre alt waren, wurde dieses Alterslimit nun auch auf die Kontrollgruppe ausgedehnt. Mittels des modellierten Scores wären andernfalls die Risiken älterer Kontrollpersonen ohnehin nicht seriös extrapolierbar gewesen. Das Problem der damit verschiedenen Altersstrukturen beider Gruppen trat dabei in den Hintergrund. Die Erstellung des multiplen Regressionsmodells erfolgte, wie eingangs beschrieben, mit den in der univariaten (Risiko-) Analyse der Alterslimitierten ermittelten ORs. Die Faktoren „Pneumonologischer Formenkreis“, „Herz-Kreislauf-Erkrankungen“, „Infektionen und Störungen des Immunsystems“ und „Erkrankungen am Stoffwechsel beteiligter Organe“ wurden jedoch, aufgrund der relativen Unschärfe dieser (Sammel-) Kategorien nicht berücksichtigt. Andernfalls hätten etwa alle zukünftigen Interessenten mit (Z. n.) Bronchitis, Varikose, Varizellen und Gastroenteritis gleiche  $\sum_i \beta_i x_i$ -Werte, was die Kategorisierung in HR und LR hauptsächlich von der Lungenkrebsinzidenz abhängig machen würde. Außerdem sind Prävalenz und Inzidenz solcher in die obigen Kategorien eingeflossenen „leichten“ Erkrankungen bei den LUCY-Probanden augenscheinlich viel niedriger als in der Durchschnittsbevölkerung. Vielleicht erschienen sie den meisten Teilnehmern gegenüber Lungenkrebs weit weniger gravierend, um sie als eine von drei (maximal aufführbaren) weiteren Vorerkrankungen anzugeben. Das könnte sich verzerrend auf die ORs und damit  $\beta_i$ -Werte ausgewirkt haben. Weitere mögliche Risikofaktoren, insbesondere aus der Gruppe der das Immunsystem betreffenden Störungen und der Erkrankungen der am Stoffwechsel beteiligten Organe, mussten ausgeschlossen werden, sobald sie ihre Signifikanz (sofern sie im univariaten Modell signifikant waren) in der multiplen Analyse verloren (Cassidy et al. 2008). Das 5-Jahres-Erkrankungsrisiko konnte so mit zwei neuen, im Ergebnisteil der Arbeit beschriebenen, unterschiedlich gewichteten Risikofaktoren geschätzt werden. Die Ermittlung der Achsenabschnitte  $\beta_0$  erfolgte wie oben beschrieben durch Individualisierung der aus (deutschen) Inzidenzen und der Durchschnittssumme der Risikofaktoren  $\sum_i \beta_i x_i$  der der jeweiligen Inzidenzgruppen angehörenden LUCY-Kontrollen ermittelten Gruppen- $\beta_0$ .

Im Anschluss an den Vergleich von Modellierungsstichprobe (ModS) und Validierungsstichprobe (ValS) wurden auch die 5-Jahres-Erkrankungsrisiken der ValS-Probanden berechnet. In Variante A wurde das individuelle  $\beta_0$  jeweils aus den im Ergebnisteil der vorliegenden Arbeit beschriebenen Gruppen- $\beta_0$  der ModS berechnet. In Variante B wurde es aus den Gruppen- $\beta_0$ , die analog den ModS-Gruppen- $\beta_0$  aus der Durchschnittssumme der Risikofaktoren ( $\sum_i \beta_i x_i$ ) aller der jeweiligen Inzidenzgruppe angehörenden ValS-Kontrollen ermittelt wurden, berechnet. Die Berechnung der Risiken der Teilnehmer mit den Regressionskoeffizienten  $\beta_i$ , die im Ergebnisteil beschrieben sind, erfolgte ebenso wie zuvor bei der Modellierungsstichprobe. Eine Übersicht über die Varianten der in dieser Arbeit validierten Scores, die jeweils verwendeten Stichproben und die Auffindbarkeit der Variablen bietet Tabelle 8.

Tabelle 8: Übersicht über die Varianten der validierten Scores und die Auffindbarkeit ihrer Variablen in der vorliegenden Arbeit

Score	Variante	validiert mit	Gruppen- $\beta_0$ entnehmbar ( $\sum_i \beta_i x_i$ der ...)	$\beta_i$ entnehmbar (ln(OR) der ...)
LLP <sub>orig</sub>	1	ModS	Tabelle 27 (aus LLP rekonstruiert)	Tabelle 6 (LLP-Daten)
	2	ModS	Tabelle 27 (ModS-Kontrollen)	Tabelle 6 (LLP-Daten)
LLP <sub>mod</sub>		ModS	Tabelle 29 (ModS-Kontrollen)	Tabelle 28 (ModS)
	A	ValS	Tabelle 29 (ModS-Kontrollen)	Tabelle 28 (ModS)
	B	ValS	Tabelle 37 (ValS-Kontrollen)	Tabelle 28 (ModS)
FLK50		ModS #	Tabelle 31 (ModS-Kontrollen #)	Tabelle 30 (ModS #)
	A	ValS #	Tabelle 31 (ModS-Kontrollen #)	Tabelle 30 (ModS #)
	B	ValS #	Tabelle 38 (ValS-Kontrollen #)	Tabelle 30 (ModS #)

Anmerkungen: ModS: Modellierungs-; ValS: Validierungsstichprobe; #:  $\leq 50$  Jahre alt

## 2.5 Validierung der Scores

Das Ziel eines Scores ist, möglichst viele Personen mit hohem Lungenkrebsrisiko zu identifizieren, um sie gezielt primär- und sekundärpräventiven Maßnahmen zuführen zu können (vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Wenn diese (wie z. B. ein CT-Screening) mit gesundheitsschädigenden Nebenwirkungen oder hohen Kosten verbunden sind, ist es gleichzeitig von Interesse, möglichst viele Niedrigrisikopersonen zu verschonen (vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16).

Bei den ermittelten individuellen absoluten 5-Jahres-Erkrankungswahrscheinlichkeiten der Teilnehmer handelt es sich um stetige Variablen. Um den berechneten mit dem tatsächlichen Risiko- bzw. Gesundheitsstatus der Probanden in Beziehung setzen zu können, müssen die 5-Jahres-Erkrankungswahrscheinlichkeiten kategorisiert werden

(Backhaus et al. 2006, Cassidy et al. 2008, Eberhart et al. 1999). Diese Klassifizierung erfolgt mit Hilfe des Cutoffs, eines willkürlich festgelegten Werts, ab dem ein Lungenkrebsrisiko als „hoch“ definiert wird (Cassidy et al. 2008, Eberhart et al. 1999). Jeder Mittelwert von zwei aufeinander folgenden 5-Jahres-Vorhersagewerten wurde als Cutoff genutzt und die jeweils zugehörigen Vierfeldertafeln aus ermitteltem und tatsächlichem Risikostatus erstellt (Tabelle 9) (Cassidy et al. 2008, Eberhart et al. 1999). Die Teilnehmer, deren individuelle 5-Jahres-Erkrankungswahrscheinlichkeit jeweils größer (oder gleich) dem Cutoff war, wurden als Hochrisikoperson (1), die anderen als Niedrigrisikoperson (0) klassifiziert. Als tatsächliche Hochrisikopersonen (HR) galten die Fälle, die an Lungenkrebs leidenden IP, als tatsächliche Niedrigrisikopersonen (LR) die Kontrollen, ihre nicht erkrankten Halb-, Geschwister und Partner. Dabei ist jedoch an potentielle Fehlerquellen zu denken: Hypothetisch hätten einige in jungen Jahren (< 50 J.) verstorbene LR, wenn sie länger gelebt hätten, ebenfalls an Lungenkrebs erkranken können und wären dann eigentlich tatsächliche HR. Analog könnten einige als LR geltende Kontrollen nach Teilnahme an der Studie, aber noch vor ihrem 51. Geburtstag am Bronchialkarzinom erkranken und wären damit ebenfalls tatsächliche HR. Durch Variation des Cutoffs konnte die Verteilung der durch den Score richtig ( $LR_0$  und  $HR_1$ ) bzw. falsch ( $HR_0$  und  $LR_1$ ) zugeordneten Probanden verändert werden (Tabelle 9).

Tabelle 9: Vierfeldertafel: Mögliche Kombinationen aus Risikostatus und Testausgang

ermittelter Risikostatus	tatsächlicher Risikostatus	
	Niedrigrisikoperson = LR	Hochrisikoperson = HR
als Niedrigrisikoperson klassifiziert = 0	$LR_0$	$HR_0$
als Hochrisikoperson klassifiziert = 1	$LR_1$	$HR_1$

Gesucht wurde der Cutoff, bei dem die Sensitivität, der Anteil richtig als Hochrisikopersonen Erkannter ( $HR_1$ ) von allen HR, idealerweise 100 %, reell mindestens 80 % beträgt, um wenigstens 8 von 10 HR geeigneten sekundärpräventiven Screeningprogrammen zuführen zu können (Bonita et al. 2008, Hoffmeister et al. 2008, vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Gleichzeitig sollte die Spezifität, der Anteil richtig als Niedrigrisikopersonen Klassifizierter ( $LR_0$ ) von allen LR, möglichst hoch sein (Bonita et al. 2008, Hoffmeister et al. 2008).

Positiv und negativ prädiktiver Wert stellen die Wahrscheinlichkeiten dar, mit der die als Hoch- bzw. Niedrigrisikoperson Klassifizierten auch tatsächlich solche sind, sind

also die Quotienten der  $HR_1$  bzw.  $LR_0$  und aller als „1“ bzw. „0“ Klassifizierten (Bonita et al. 2008, Hoffmeister et al. 2008, Tabelle 9). Je höher der positiv prädiktive Wert (PPW), desto eher werden tatsächlich lungenkrebsgefährdete Personen als solche erkannt (bzw. in der Praxis nur diese im Rahmen des Screenings z. B. mit Röntgenstrahlung belastet) und je höher der negativ prädiktive Wert (NPW), desto sicherer sind vermeintliche Niedrigrisikopersonen auch welche (Bonita et al. 2008, Hoffmeister et al. 2008). Mit Hilfe dieser von Sensitivität und Spezifität abhängigen Vorhersagewerte lässt sich der praktische Wert des Risikoscores bestimmen (Bonita et al. 2008). Der PPW ist auch maßgeblich durch die Prävalenz der tatsächlichen Hochrisikopersonen in der Stichprobe determiniert, so dass er bei Prävalenzen von 28,4 % (alle Kontrollen) bzw. 34,8 % (Kontrollen  $\leq$  50 Jahre) in der Modellierungs- und 30,3 % bzw. 36,8 % in der Validierungsstichprobe relativ hoch sein sollte (Bautsch 2009).

Durch Auftragung von Sensitivität und (1 - Spezifität) in einem Streudiagramm ergibt sich die receiver operating characteristic (ROC-) Kurve ( $y = f(x)$ ), in der beide für jeden der eingangs ermittelten Cutoffs zueinander in Beziehung gesetzt sind (Eberhart et al. 1999). Die area under the curve (AUC) dieser ROC-Kurve ist das Maß der Vorhersagekraft des Tests, die Wahrscheinlichkeit, mit der der Risikostatus der Teilnehmer richtig zugeordnet wird (Cassidy et al. 2008, Eberhart et al. 1999). Ein Zufallstest, etwa der Wurf einer idealen Münze, ergäbe eine AUC von 0,5 (im Folgenden grafisch als Winkelhalbierende dargestellt) (Eberhart et al. 1999). Geprüft wurde zuerst die Nullhypothese  $H_0$ , dass die untersuchten Scores den Risikostatus der Teilnehmer nicht besser als der Zufall vorhersagen. Um sie abzulehnen, durften die asymptotischen 95 %-KIs der ermittelten AUCs nicht 0,5 beinhalten (Eberhart et al. 1999, Hartung et al. 1993). Die zweite Nullhypothese war, dass die mit der Modellierungsstichprobe validierten Scores ( $LLP_{orig}$ ,  $LLP_{mod}$  und FLK50) das Risiko der ModS-Probanden so gut vorhersagen wie der  $LLP_{orig}$ -Score das Risiko der LLP-Teilnehmer (AUC: 0,71 (Cassidy et al. 2008)). Entsprechend besagte eine weitere Nullhypothese, dass die mit der Validierungsstichprobe validierten Scores ( $LLP_{mod}$  und FLK50) das Risiko der ValS-Probanden so gut vorhersagen, wie der  $LLP_{orig}$ -Score das Risiko der ModS-Probanden (AUC: 0,65). Da das LLP seinen AUC-Schätzer ohne 95 %-KI publizierte, wurde diese  $H_0$  behelfsweise dann verworfen, wenn die 95 %-KIs der hier ermittelten AUCs diesen Wert nicht einschlossen (Cassidy et al. 2008, Eberhart et al. 1999). Die zugehörigen Alternativhypothesen waren, dass die untersuchten Scores

das Risiko der ModS- bzw. ValS-Probanden besser ( $95\% \text{-KI} > 0,71$  bzw.  $95\% \text{-KI} > 0,65$ ) oder schlechter ( $0,50 < 95\% \text{-KI} < 0,71$  bzw.  $0,50 < 95\% \text{-KI} < 0,65$ ) vorhersagen.

### **3 ERGEBNISSE**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchungen vorgestellt: Im deskriptiven Teil sind die soziodemografischen Faktoren aller Probanden der Modellierungsstichprobe und die Histologie der Bronchialkarzinome der ModS-Indexprobanden (IP) beschrieben. In der sich anschließenden Analyse der Risikofaktoren werden die Faktoren Tabakkonsum und (ausgewählte) Vorerkrankungen, inklusive früherer Tumoren sowie der positiven Familienanamnese für Lungenkrebs bei ModS-Fällen und -Kontrollen untersucht und bewertet. Der zweite Teil der Ergebnisse umfasst die Validierung des  $LLP_{orig}$ -Scores und seine Weiterentwicklung zum FLK50-Score mit der Modellierungsstichprobe. Dieser wird abschließend mit der unabhängigen Validierungsstichprobe evaluiert.

#### **3.1 Soziodemografische Analyse aller Teilnehmer**

Initial wurden alle Probanden der Modellierungsstichprobe hinsichtlich der soziodemografischen Faktoren Alter, Geschlecht und Geburtsregion untersucht und den Verhältnissen in der deutschen Bevölkerung gegenübergestellt.

##### *3.1.1 Alter*

Von den 3720 lebenden Personen wurde ihr Alter bei Diagnose des IP erhoben. 770 Teilnehmer waren bereits verstorben und gingen mit ihrem Todesalter in die folgenden Analysen ein. Der Mortalitätsstatus 51 weiterer Angehöriger war unbekannt. Das Alter 413 nicht persönlich teilnehmender Angehöriger wurde nicht angegeben. Das mittlere Alter ( $\pm$  Standardabweichung), Alters-Minimum, Median und Maximum sowie der Mortalitätsstatus sind in Tabelle 10 aufgeführt. Das Alter der IP, HG und Kinder war, im Gegensatz zu dem der G, Pa und Eltern, nicht normalverteilt (Abbildung 3 bis Abbildung 7).

Tabelle 10: Mortalitätsstatus und Altersstruktur der Teilnehmer

	Index- probanden	Geschwister	Halbge- schwister	Partner	Eltern	Kinder
n <sub>gesamt</sub>	657	1510	230	247	1314	583
n <sub>lebendig</sub>	657	1366	230	225	661	581
n <sub>tot</sub>	0	141	0	6	622	1
n <sub>Mortalität unklar</sub>	0	3	0	16	31	1
n <sub>Alter unbekannt</sub>	0	125	60	130	63	35
Mittelwert ± Standard- abweichung	45 ± 4 J.	45 ± 8 J.	47 ± 11 J.	47 ± 5 J.	67 ± 11 J.	23 ± 4 J.
Minimum	22 J.	18 J.	23 J.	37 J.	21 J.	18 J.
Median	46 J.	45 J.	46 J.	46 J.	68 J.	23 J.
Maximum	50 J.	80 J.	75 J.	59 J.	96 J.	34 J.

Da weniger als 15 % der Lungenkrebskranken bis 50 Jahre alt sind, stellte die Verteilung der bis zu diesem Limit ausgewählten IP nur den initialen Anstieg der kompletten Alterskurve aller Patienten dar (vgl. Kap. 1, S. 1-2). Die schwach ausgeprägte Bimodalität der Altersverteilung der HG ist vermutlich darin begründet, dass relativ viele von ihnen früheren oder späteren Partnerschaften der mit den IP gemeinsamen Eltern entspringen.

Abbildung 3: Altersverteilung der Indexprobanden

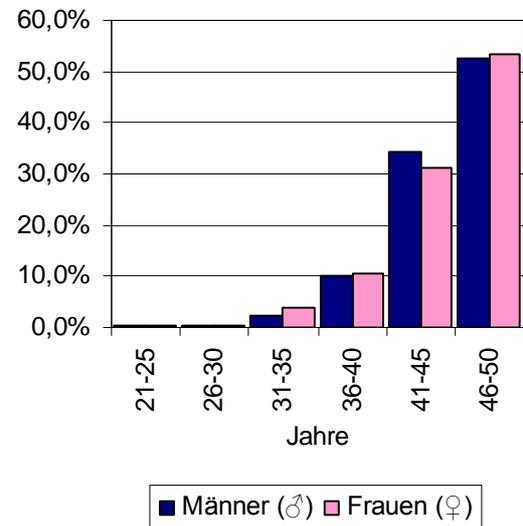


Abbildung 4: Altersverteilung der noch lebenden Halb-, Geschwister und Partner

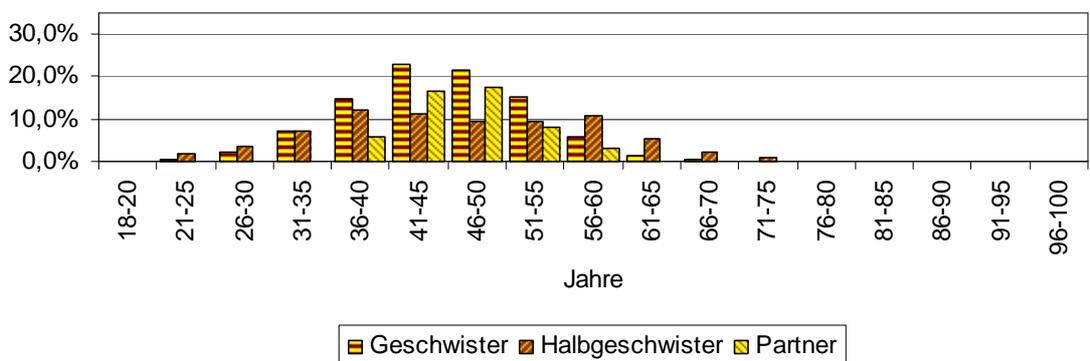


Abbildung 5: Verteilung des Todesalters bereits verstorbener Geschwister und Partner

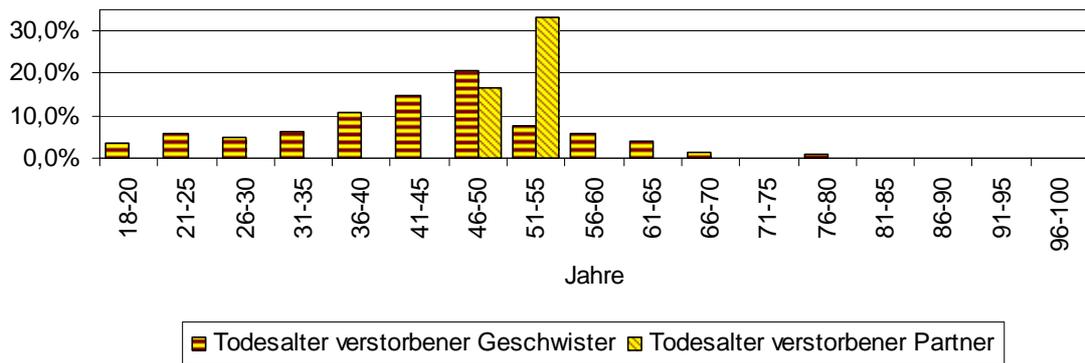
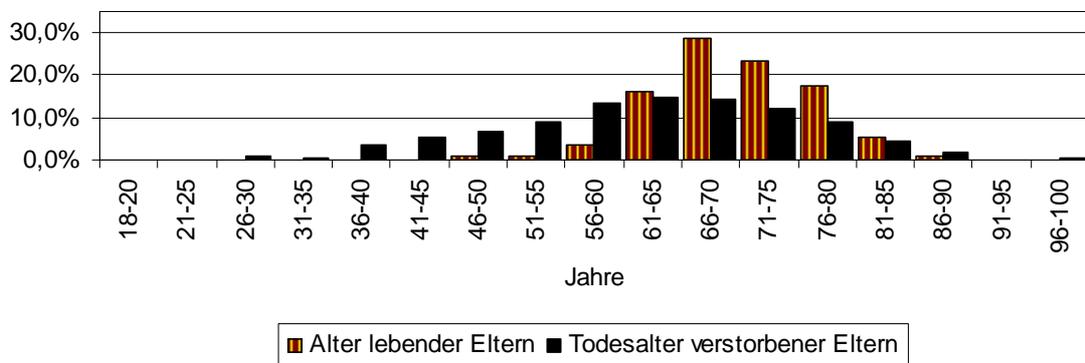


Abbildung 6: Altersverteilung der Eltern

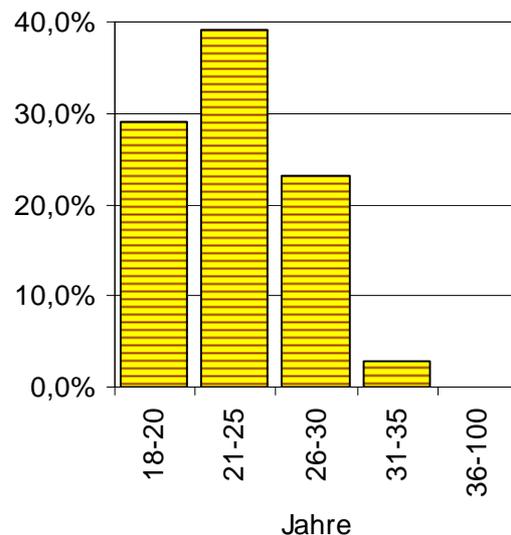


Den IP vergleichbar ist die Situation bei ihren Nachkommen: da nur volljährige Kinder in die vorliegende Arbeit aufgenommen wurden (vgl. Kap. 2.1.3, S. 25-29), ist der Anstieg ihrer Altersverteilung nicht erfasst. Studienbedingt entsprach der Altersaufbau des Teilnehmerkollektivs nicht dem der deutschen Bevölkerung (Statistisches Bundesamt et al. 2008), drei generationsbedingte Gipfel zeigten sich.

In späteren Analysen bildeten die Partner

(Pa), Halb- (HG) und Geschwister (G) eine Kontrollgruppe (K) zu den IP. Die Altersstruktur dieser Kontrollgruppe entsprach mit einem mittleren Alter von  $45 \pm 8$  Jahren und einem Median von 45 Jahren der der Geschwister und war in Bezug auf Mittelwert und Median den IP gut vergleichbar (Tabelle 10). Wurde das Alterslimit

Abbildung 7: Altersverteilung der noch lebenden Kinder



(≤ 50 Jahre) auf die Kontrollen ausgedehnt, betrug ihr mittleres Alter  $42 \pm 6$  Jahre, ihr medianes 43 Jahre.

### 3.1.2 *Geschlecht*

Das Geschlechterverhältnis aller ModS-Antwortenden war mit 2383 (52,5 %) Männern (♂) und 2156 (47,5 %) Frauen (♀), bedingt durch Eltern, Halb-, Geschwister und Kinder, relativ ausgeglichen (Tabelle 11).

Bei den IP wich es mit 412 Männern zu 245 Frauen sowohl von dem bei allen Lungenkrebskranken beobachteten Verhältnis  $4 \text{ ♂} : 1 \text{ ♀}$  ab, als auch vom speziell für bis-50jährige Betroffene publizierten Verhältnis  $3 \text{ ♂} : 1 \text{ ♀}$  (Radzikowska et al. 2002, vgl. Kap. 1, S. 1-2). Entsprechend gegensinnig verhielt es sich bei den 247 teilnehmenden Partnern. Das Geschlecht zweier Geschwister wurde nicht angegeben. Insgesamt war das Verhältnis bei den Kontrollpersonen mit etwa 51 % Männern und 49 % Frauen relativ ausgeglichen – das änderte sich auch durch eine Alterslimitierung (≤ 50 Jahre) nicht. Da die Exposition gegenüber den Risikofaktoren und die Lungenkrebsinzidenz bei Männern und Frauen unterschiedlich sind, wurde im Folgenden auch nach Geschlechtern separiert analysiert.

Tabelle 11: Geschlechterverteilung der Teilnehmer

	Index- probanden		Geschwister		Halbge- schwister		Partner		Eltern		Kinder	
♂	412	62,7 %	795	52,7 %	116	50,4 %	108	43,7 %	657	50,0 %	295	50,6 %
♀	245	37,3 %	713	47,3 %	114	49,6 %	139	56,3 %	657	50,0 %	288	49,4 %

### 3.1.3 *Geburtsregionen der Indexprobanden und Herkunft ihrer Eltern*

584 der 657 IP wurden in Deutschland geboren, 59 in anderen europäischen Ländern. 14 waren gebürtige Orientalen, US-Amerikaner, Südafrikaner oder Paraguayer (Tabelle 12). Auch die Mehrzahl ihrer Eltern, 1103 der 1314 Väter und Mütter, wurden in Deutschland geboren. 178 kamen aus weiteren europäischen Ländern und 25 aus dem Orient oder den USA. Bei 92,5 % der elterlichen Paare stammten beide Partner aus derselben geografischen Region, 6,4 % waren Mischehen. Das Herkunftsland von 8

Eltern konnte nicht spezifiziert werden. Die Probanden sind damit repräsentativ für die Bevölkerung in Deutschland (Duschek et al. 2006, Statistisches Bundesamt et al. 2008).

Tabelle 12: Geburtsregionen der Indexprobanden und ihrer Eltern

	Deutsch-land	Mittel-europa	West-europa	Süd-europa	Ost-europa	Orient	USA	andere	nicht bekannt
Index-proband	584 88,9 %	21 3,2 %	3 0,5 %	19 2,9 %	16 2,4 %	10 1,5 %	2 0,3 %	2 0,3 %	–
Eltern	1103 83,9 %	80 6,1 %	14 1,1 %	47 3,6 %	37 2,8 %	21 1,6 %	4 0,3 %	–	8 0,6 %

### 3.2 Histologie der Bronchialkarzinome

Da der histologische Typ jedes Bronchialkarzinoms erste Rückschlüsse auf die Ursachen seiner Entstehung zulässt (vgl. Kap. 1.1.1.4, S. 9-10), wurden die Ergebnisse der feingeweblichen Untersuchung der Tumore der ModS-IP genauer analysiert. Die Verteilung der histologischen Typen von 618 IP wurde der externer bis-50Jähriger und Betroffenen jeden Alters gegenübergestellt (Tabelle 13), über 39 IP machten ihre Ärzte keine Angaben.

Tabelle 13: Vergleich der Histologie der Bronchialkarzinome der Indexprobanden mit Literaturangaben zu bis-50Jährigen (Polen) (Radzikowska et al. 2001) und Betroffenen jeden Alters (Bühling et al. 2004, Renz-Polster et al. 2008, Riede et al. 2004)

Tumor-Typ: von:	Klein-zeller	Misch-typ	NSCLC			
			Plattenepi-thelkarzinom	Adeno-karzinom	Groß-zeller	unspezif. NSCLC
Indexprobanden	30 %	< 1 %	21 %	36 %	2 %	10 %
bis-50jährigen Be-troffenen	27 %	–	41 %	15 %	–	17 %
allen Betroffenen	15-30 %	–	30-40 %	14-25 %	10-16 %	–

Anmerkungen: NSCLC: nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; unspezif: unspezifiziert

Plattenepithelkarzinome waren bei den IP im Vergleich zu den Literaturangaben unterrepräsentiert. Dieser mit einer chronischen Schleimhautirritation assoziierte histologische Typ wird jedoch generell stetig seltener beobachtet (vgl. Kap. 1.1.1.4, S. 9-10). Als Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome werden sowohl die chronische Inhalation von Zigarettenrauch, als auch eine chronische Erkrankung der tiefen Atemwege eingestuft (vgl. Kap. 1.1.1.4, S. 9-10). Tatsächlich waren 99,2 % der

betroffenen Indexprobanden Jemalsraucher (7 IP machten keine Angaben zum Tabakkonsum). Auch die publizierte Bevorzugung des männlichen Geschlechts war bei den IP mit einem Geschlechterverhältnis von 3 ♂ : 1 ♀ sichtbar (vgl. Kap. 1.1.1.4, S. 9-10).

Adenokarzinome traten bei den IP deutlich häufiger auf, als nach den Literaturangaben zu erwarten gewesen wäre, doch entspricht dies der generell beobachteten, stetigen Zunahme ihres Anteils an allen Bronchialkarzinomen (vgl. Kap. 1.1.1.4, S. 9-10). Um zu untersuchen, ob auch schon bei den bis-50Jährigen narbige Veränderungen das Risiko für die Entstehung von Adenokarzinomen erhöhen (vgl. Kap. 1.1.1.4, S. 9-10), wurden 224 IP mit Adenokarzinom den 394 IP mit anderen histologischen Typen gegenübergestellt. Es wurde angenommen, dass von den abgefragten (Vor-)Erkrankungen Tuberkulose, Pneumonie, chronische Bronchitis und Asthma bronchiale mit narbigen Veränderungen einhergehen (vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9). Betroffene Frauen entwickelten nicht signifikant etwas häufiger Adenokarzinome, als andere feingewebliche Typen ( $p = 0,40$ , OR: 1,3, 95 %-KI: 0,7-2,2), betroffene Männer jedoch nicht ( $p = 0,71$ , OR: 0,9, 95 %-KI: 0,5-1,4). Wenngleich das Geschlechterverhältnis bei den IP gegenüber den Literaturangaben zuungunsten der Männer verschoben war (etwa 1 ♀ : 1 ♂), war das Adenokarzinom dennoch (wie erwartet) mit 47,2 % der häufigste histologische Typ der 231 Frauen, mit 44,0 % der häufigste Typ der 200 antwortenden Jemalsraucherinnen und mit 78,9 % der häufigste Typ der 38 Nieraucher/innen (vgl. Kap. 1.1.1.4, S. 9-10).

Kleinzellige Bronchialkarzinome traten unter den IP annähernd den Literaturangaben entsprechend häufig auf. Dieser stark mit chronischer Inhalation von Zigarettenrauch korrelierte histologische Typ kam (wie erwartet) auch unter den IP vor allem bei Jemalsrauchern (98,9 %) vor (vgl. Kap. 1.1.1.4, S. 9-10). Das Geschlechterverhältnis war entgegen den Literaturangaben jedoch nicht ausgewogen: 63,8 % der Betroffenen waren Männer, unter denen es (wie erwartet) mit 29,1 % den häufigsten histologischen Typ darstellte (vgl. Kap. 1.1.1.4, S. 9-10).

Da die Anteile der als „großzellige Karzinome“, „unspezifizierte NSCLC“ oder „Mischtypen“ bezeichneten Tumoren den diagnostischen Möglichkeiten des jeweils beurteilenden histopathologischen Instituts entsprechend variieren, wurden sie nicht bewertet (vgl. Kap. 1.1.1.4, S. 9-10).

### 3.3 Risikofaktor Tabakabusus

Da der Tabakabusus für bis zu 90 % aller Bronchialkarzinome bei Männern und 60 % bei Frauen als ursächlich eingestuft wird (vgl. Kap. 1.1.1.1, S. 3-4), wurde sein Risikopotential zuerst beschrieben. In die Untersuchung soziodemografischer Einflüsse auf das Konsumverhalten gingen alle Probanden der Modellierungsstichprobe ein. Für die anschließende Risikoanalyse verschiedener Aspekte des Rauchverhaltens wurden den IP ihre nicht an Lungenkrebs erkrankten Halb-, Geschwister und Partner gegenübergestellt.

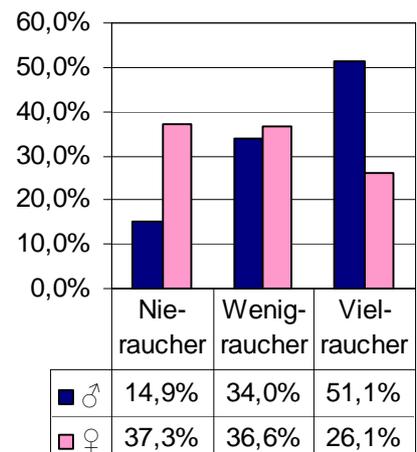
#### 3.3.1 Soziodemografische Einflüsse auf den Tabakkonsum

Untersucht wurden die Einflüsse der soziodemografischen Faktoren Alter, Geschlecht, Schul-, Berufsausbildung und Familienstand auf den Tabakkonsum im Vergleich zu Literaturangaben über die durchschnittlichen Verhältnisse in Deutschland.

##### 3.3.1.1 Geschlecht und Tabakkonsum

Im Jahre 2005 waren in Deutschland bis zu 34,8 % der Männer und bis zu 27,3 % der Frauen Raucher (Duschek et al. 2006, Pötschke-Langer et al. 2009). Unter den 1836 antwortenden LUCY-Probanden rauchten 577 (64,5 %) der Männer und 470 (50,0 %) der Frauen aktiv. Wenngleich der Raucheranteil damit fast doppelt so groß war, entsprach doch das Geschlechterverhältnis (4 ♂ : 3 ♀) etwa dem deutschen Durchschnitt. Während jeder zweite der 859 männlichen Antwortenden mehr als 20 Pys angesammelt hatte, zählte nur etwa ein Viertel der 913 Frauen zu dieser Gruppe (Abbildung 8). Dass Männer im Durchschnitt stärker rauchen als Frauen, wurde in der

Abbildung 8: Geschlecht und Tabakkonsum



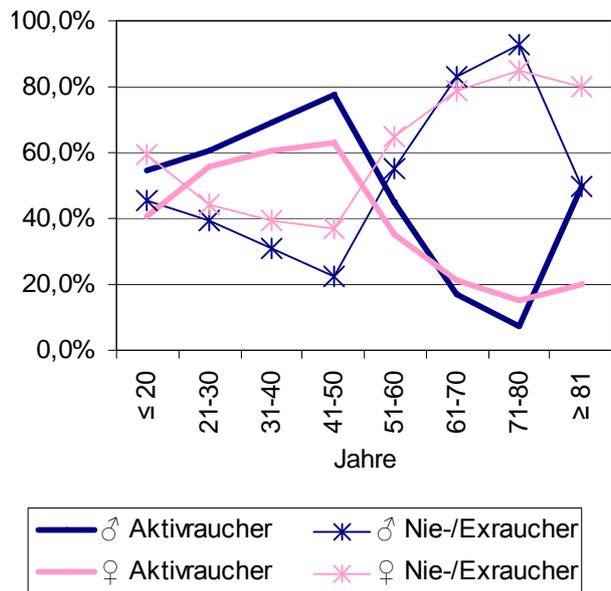
Literatur schon oft beschrieben (Pötschke-Langer et al. 2009, Schulze und Lampert 2006).

### 3.3.1.2 Alter und Tabakkonsum

Der größte Anteil Vielraucher (56,1 %) unter den 1772 ModS-Antwortenden fand sich, wie auch in externen Studien, in der Kohorte der 41- bis 50Jährigen (Junge und Nagel 1999, Schulze und Lampert 2006). 21- bis 40Jährige rauchten hauptsächlich wenig, unter-21- und über-50Jährige mehrheitlich nie (Tabelle 14). Dieser Trend wurde vor allem durch das Verhalten der 913 Frauen bestimmt. Bei ihnen zeigte sich das mehrfach beschriebene Kohortenphänomen, dass aufgrund der bis in die Mitte des 20. Jahrhunderts verbreiteten gesellschaftlichen Unerwünschtheit rauchender Frauen in älteren Jahrgängen Nieraucherinnen eine deutliche Mehrheit stellen (Junge und Nagel 1999, Schulze und Lampert 2006). Unter den männlichen Antwortenden bis 40 Jahre fanden sich überwiegend Wenig-, bei den über-40Jährigen vor allem Vielraucher.

Während die Mehrzahl der jüngeren Antwortenden über 20 Jahren aktiv rauchte, waren über-50Jährige mehrheitlich Ex- oder Nieraucher (Abbildung 9). Dieser inverse Altersgradient wird in der Literatur mehrfach beschrieben (Junge und Nagel 1999, Schulze und Lampert 2006, Thefeld 2000). Der finale Wiederanstieg der Kurve männlicher LUCY-Raucher ist darin begründet, dass nur zwei Teilnehmer über 80 Jahren, darunter ein aktiver Raucher, auf diese Frage antworteten.

Abbildung 9: Alter und Tabakkonsum



Obwohl in den letzten Dekaden der Tabakabusus bei deutschen Männern zunehmend an Attraktivität verlor, läuft die Entwicklung bei den Frauen invers, so dass beide Geschlechter ihren Konsum in den jüngeren Kohorten einander annähern (Lampert 2008, Schulze und Lampert 2006). Dieser Trend war auch bei den LUCY-Teilnehmern sichtbar, wengleich hier das Interesse der bis-30jährigen Frauen am Abusus geringer als erwartet war (Abbildung 10).

Abbildung 10: Jemalsraucher in Altersgruppen

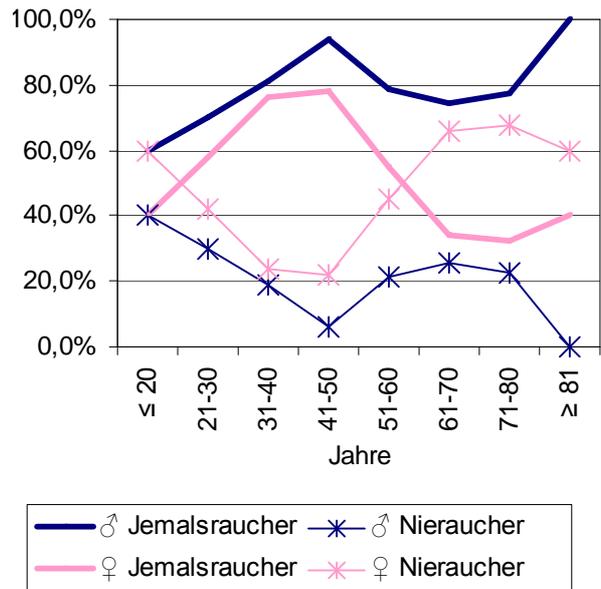


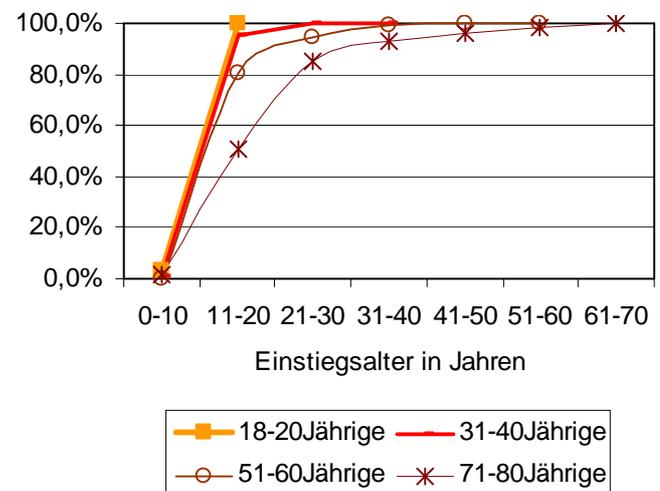
Tabelle 14: Tabakkonsum nach Altersgruppen beider Geschlechter

Alter	männliche			weibliche		
	Nie-	Wenig-	Vielraucher	Nie-	Wenig-	Vielraucher
18-20 J.	41,2 %	58,8 %	0,0 %	61,1 %	38,9 %	0,0 %
21-30 J.	31,0 %	67,6 %	1,4 %	43,3 %	55,6 %	1,1 %
31-40 J.	20,0 %	45,8 %	34,2 %	24,1 %	55,4 %	20,5 %
41-50 J.	6,2 %	24,5 %	69,3 %	22,7 %	36,3 %	41,0 %
51-60 J.	22,4 %	29,8 %	47,8 %	45,9 %	30,6 %	23,5 %
61-70 J.	26,3 %	33,3 %	40,4 %	66,6 %	16,7 %	16,7 %
71-80 J.	23,1 %	35,9 %	41,0 %	68,5 %	20,5 %	11,0 %
81-90 J.	0,0 %	50,0 %	50,0 %	60,0 %	20,0 %	20,0 %

### 3.3.1.3 Einstiegsverhalten aller Raucher

88,2 % der 1367 Probanden, die den Zeitpunkt ihrer ersten Zigarette angaben, fingen vor ihrem 21. Geburtstag mit dem Rauchen an, weitere 9,4 % waren damals zwischen 21 und 30 Jahren alt. Detailliert betrachtet ist die Gruppe jedoch nicht homogen: Während in älteren Kohorten das Einstiegsalter breiter gestreut

Abbildung 11: Einstiegsalter ausgewählter Kohorten



war, fingen junge Probanden gehäuft sehr früh an (Abbildung 11), was sich mit dem in der Literatur beschriebenen Trend deckt und auf das veränderte Einstiegsverhalten der Frauen zurückgeführt wird (Duschek et al. 2006, Schulze und Lampert 2006).

#### **3.3.1.4 Schulbildung und Tabakkonsum**

1747 ModS-Teilnehmer gaben ihren höchsten erreichten Schulabschluss und ihren Tabakkonsum an. 1010 (57,8 %) Probanden hatten keinen, einen Sonder- oder Volks-/Hauptschulabschluss, 473 (27,1 %) Personen die Mittlere Reife und 264 (15,1 %) Teilnehmer ein Fach-/Abitur. Die Analyse ergab eine inverse Korrelation zwischen Schulbildung und Tabakkonsum: Teilnehmer mit geringem Bildungsstand rauchten überwiegend viel, die Mehrzahl der Realschüler wenig und Abiturienten hauptsächlich nie (Abbildung 12). Der Trend, dass in höheren Bildungsschichten zunehmend weniger geraucht wird, besteht, seitdem in der Mitte des 20. Jahrhunderts das gesundheitsschädigende Potential erkannt und zunehmend publiziert wurde (Schulze und Lampert 2006). Damit sind die LUCY-Probanden denen externer Studien vergleichbar (Helmert et al. 2001, Lampert und Thamm 2004, Lampert und Burger 2005, Pötschke-Langer et al. 2009).

#### **3.3.1.5 Berufsausbildung und Tabakkonsum**

1648 Teilnehmer antworteten auf die Frage nach ihrer höchsten Berufsausbildung und ihrem Tabakkonsum. 394 (23,9 %) Personen hatten keinen Berufsabschluss, 962 (58,4 %) Teilnehmer hatten eine Lehre absolviert und weitere 158 (9,6 %) erfolgreich eine Fach- oder Verwaltungsschule besucht. 134 (8,1 %) der Antwortenden waren Akademiker. Das Ergebnis ähnelte dem der Schulbildungs-Analyse: Die Mehrzahl der Akademiker rauchte nie, Teilnehmer ohne Berufsabschluss hauptsächlich viel (Abbildung 13). Das ist den Ergebnissen externer Studien vergleichbar (Lampert und Burger 2005, Härtel et al. 1993, Helmert et al. 2001). Im Detail zeigte sich jedoch: auch Fachschulabsolventen und Personen, die eine Berufsausbildung absolviert hatten, rauchten vor allem viel. Der Grund könnte in einem Auswahlbias liegen, da die Entstehung des Lungenkrebses der IP durch starken Tabakabusus gefördert wird und

dieser auch bei ihren Verwandten ähnlich stark ausgeprägt sein könnte (Courtois et al. 2007, Sutton 1980, Wilde und Taubert 1976, vgl. Kap. 1.1.1.1, S. 3-4).

Abbildung 12: Schulbildung und Tabakkonsum

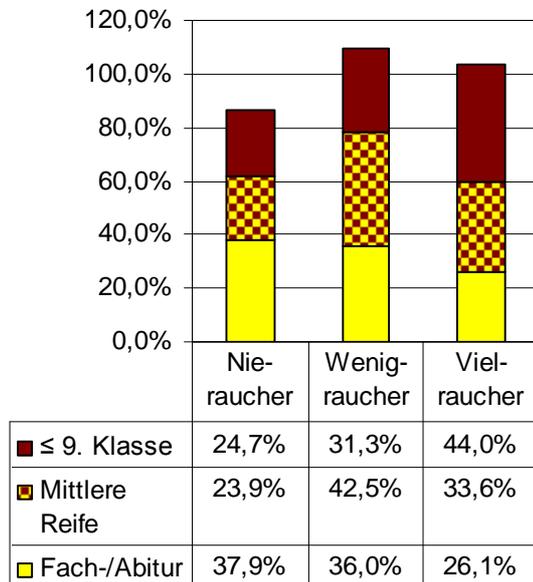
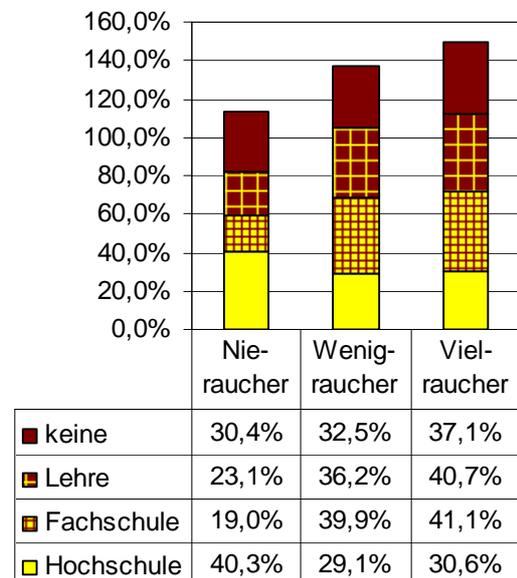


Abbildung 13: Berufsausbildung und Tabakkonsum



### 3.3.1.6 Familienleben und Tabakkonsum

32,0 % der 1764 ModS-Teilnehmer, die Familienstand und Tabakkonsum angegeben haben, lebten allein und 68,0 % mit ihren Partnern zusammen. Während in externen Studien oft beobachtet wurde, dass Alleinstehende mehr rauchten, als Verheiratete (Adegboye et al. 2010, Helmert et al. 2001, Hoch et al. 2004), ließ sich dies im LUCY-Kollektiv nicht nachvollziehen (Tabelle 15). Im Gegenteil waren Alleinlebende seltener von Nikotinabhängigkeit und Lungenkrebs betroffen. Das könnte daran liegen, dass die meisten noch sehr jung oder (nicht rauchende) verwitwete alte Damen sind (vgl. Kap. 3.3.1.2, S. 52-53).

Tabelle 15: Tabakkonsum und Lungenkrebs nach Familienleben

	n	Tabakabusus		Lungen- krebs
		ja	nein	
allein lebend	565	70,6 %	29,4 %	34,5 %
mit Partner	1199	75,0 %	25,0 %	37,7 %

### 3.3.2 *Modulation des Lungenkrebsrisikos durch Tabakabusus*

Die Risikomodulation durch Tabakabusus wurde hinsichtlich der Aspekte durchschnittliche Tagesdosis (Zig/d), Dauer des Missbrauchs insgesamt, kumulative Tabakdosis und Dauer der Abstinenz seit der letzten Zigarette untersucht. Dabei wurde angenommen, dass weitere potentiell kanzerogene Expositionen unter den Teilnehmern gleichmäßig verteilt waren. Für die folgenden Risikoanalysen wurden Eltern und Kinder ausgeschlossen. Nur eine den IP altersentsprechende Kontrollgruppe hatte ähnliche finanzielle, soziale und kulturelle Voraussetzungen sowie eine vergleichbar lange Zeit, ein äquivalentes Rauchverhalten auszubilden. 16 Halb-, Geschwister und Partner waren, da sie ebenfalls an Lungenkrebs litten, als Kontrollpersonen ungeeignet. 229 Nieraucher (184 K und 45 IP) bildeten die Referenzgruppe zu den jeweils antwortenden Rauchern. Tabelle 16 bietet eine Übersicht über die Verteilung des Rauchverhaltens bei Fällen und Kontrollen. In Tabelle 17 sind die ermittelten Modulationen des Lungenkrebsrisikos durch den Tabakkonsum zusammengefasst, die in den Unterkapiteln detailliert besprochen und mit den Ergebnissen externer Studien verglichen werden. Obwohl Korrelationen des Rauchverhaltens zwischen den Mitgliedern einer Familie seit Langem beobachtet werden (Courtois et al. 2007, Sutton 1980, Wilde und Taubert 1976), zeigten sich bei den LUCY-Probanden dennoch Unterschiede: Die IP rauchten im Durchschnitt höhere Dosen (und) über einen längeren Zeitraum als die Kontrollen. Unter den Kontrollen fanden sich prozentual deutlich mehr Nie- und Exraucher als unter den IP. Im Vergleich zu Literaturangaben über die deutsche Bevölkerung fanden sich unter allen Probanden etwa doppelt so viele Aktivraucher (Pötschke-Langer et al. 2009, vgl. Kap. 3.3.1.1, S. 51-52). Bei den IP gab es relativ mehr starke Raucher (> 20 Zig/d) als extern beobachtet, bei den Kontrollen hingegen weniger (Pötschke-Langer et al. 2009, Tabelle 16). Die Erhöhung des Lungenkrebsrisikos der Teilnehmer durch Tabakabusus fiel den Literaturangaben entsprechend oder schwächer aus, ausgenommen die LUCY-Langzeitraucher (> 20 Jahre). Insgesamt zeigte sich auch bei den Probanden: je kürzer der Abusus betrieben wurde, je niedriger die tägliche bzw. kumulative Dosis und je länger die Abstinenz seit der letzten Zigarette, desto schwächer fiel die Risikoerhöhung aus. Die Separation nach Geschlechtern ergab für Männer teilweise stärkere Risikosteigerungen als für Frauen – ein Effekt, der (partiell) auch in der Literatur beschrieben wurde (Freedman et al. 2008).

Tabelle 16: Vergleich des Tabakkonsums von IP und Kontrollen

Rauchstatus		IP		K		G	HG	P
Kumulative Dosis:*	Nieraucher	45	7,1 %	184	28,8 %	142	8	34
	Wenigraucher	156	24,8 %	277	43,3 %	214	14	49
	Vielraucher	429	68,1 %	178	27,9 %	140	13	25
Dauer des Abusus:°	Nieraucher	45	7,1 %	184	28,4 %	142	8	34
	bis 20 J. lang	64	10,1 %	193	29,8 %	154	14	25
	21-40 J. lang	523	82,3 %	263	40,7 %	203	11	49
	> 40 J. lang	3	0,5 %	7	1,1 %	3	3	1
Durchschnittliche Tagesdosis:	Nieraucher	45	7,1 %	184	28,8 %	142	8	34
	bis 10 Zig/d	67	10,6 %	148	23,1 %	115	7	26
	11-20 Zig/d	289	45,9 %	208	32,6 %	165	11	32
	> 20 Zig/d	229	36,4 %	99	15,5 %	74	9	16
Abstinenz:	Nieraucher	45	6,9 %	184	27,6 %	142	8	34
	Exraucher:	64	9,8 %	158	23,7 %	125	10	23
	seit > 10 J.	21	32,8 %	101	63,9 %	76	8	17
	seit max. 10 J.	43	67,2 %	57	36,1 %	49	2	6
	Aktivraucher	543	83,3 %	325	48,7 %	250	20	55

Anmerkungen: IP: Indexprobanden; K: Kontrollen; G: Geschwister; HG: Halbgeschwister; Pa: Partner; °: Risikofaktor im LLP<sub>mod</sub>-Score; \*: Risikofaktor im FLK50-Score

Tabelle 17: Risikomodulation durch Tabakkonsum

Rauchstatus		univariat			adjustiert			kond. log. Reg.	
		p	OR	95%-KI	p	OR	95%-KI	OR	95%-KI
Nieraucher			1,0	Ref.		1,0	Ref.	1,0	Ref.
Kumulative Dosis:*	Wenigraucher	<0,01	2,3	1,6- 3,4	<0,01	7,8	5,3-11,4		
	Vielraucher:	<0,01	9,9	6,8-14,3					
	♂	<0,01	10,7	5,9-19,6					
	♀	<0,01	7,1	4,3-11,5					
Dauer des Abusus:°	bis 20 J. lang	0,19	1,4	0,9- 2,1	<0,01	6,4	4,4- 9,2		
	21-40 J. lang:	<0,01	8,1	5,7-11,6					
	♂	<0,01	9,5	5,2-17,1					
	♀	<0,01	5,8	3,6- 9,1					
	> 40 J. lang	0,42	1,8	0,4- 7,0				nicht ermittelbar	
Durchschnittliche Tagesdosis:	1-20 Zig/d:	<0,01	4,1	2,9- 5,8	<0,01	8,2	5,3-12,7	K 3,0 1,2- 7,6 G 3,6 1,2-10,9 vs. 1,9 1,2- 3,0	
	1-10 Zig/d:	<0,01	1,9	1,2- 2,9					
	♂	<0,01	5,7	3,9- 8,2					
	♀	<0,01	6,2	3,4-11,4					
	♂	<0,01	4,6	2,9- 7,4					
	♀	<0,01	9,5	6,3-14,1					
Abstinenz:	Exraucher:	0,03	1,7	1,1- 2,6	<0,01	5,4	3,8- 7,7	K 10,0 5,1-19,9 G 8,6 4,3-17,1 vs. 7,0 4,7-10,3	
	seit > 10 J.	0,67	0,9	0,5- 1,5					
	seit max. 10 J.	<0,01	3,1	1,8- 5,1					
	Aktivraucher:	<0,01	6,8	4,8- 9,7					
	♂	<0,01	8,2	4,6-14,8					
♀	<0,01	4,7	3,0- 7,5						

Anmerkungen: adjustiert nach Alter und Geschlecht, kond. log. Reg.: konditionierte logistische Regression; Ref.: Referenz; K bzw. G: Kontrollgruppe aus allen Kontrollen bzw. nur Geschwistern gebildet; vs.: durch nichtkonditionierte logistische Regression ermittelte Werte, wenn die Kontrollgruppe nur aus Geschwistern besteht; °: Risikofaktor im LLP<sub>mod</sub>-; \*: Risikofaktor im FLK50-Score; Fettdruck: signifikante Risikomodulation

### 3.3.2.1 Kumulative Dosis

433 Jemalsraucher (156 IP und 277 K) hatten bis zu 20 Pys angesammelt und so ihr Erkrankungsrisiko signifikant knapp auf das zweieinhalbfache gegenüber Nierauchern erhöht ( $p < 0,01$ , OR: 2,3, 95 %-KI: 1,6-3,4). 607 weitere Teilnehmer (429 IP und 178 K), die mehr als 20 Pys geraucht hatten, wiesen ein signifikant fast verzehnfachtes Lungenkrebsrisiko auf ( $p < 0,01$ , OR: 9,9, 95 %-KI: 6,8-14,3). Einzeln betrachtet hatten vielrauchende Männer ein signifikant fast elffach gesteigertes Lungenkrebsrisiko ( $p < 0,01$ , OR: 10,7, 95 %-KI: 5,9-19,6), die Frauen dieser Gruppe nur eine signifikant siebenfach erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit ( $p < 0,01$ , OR: 7,1, 95 %-KI: 4,3-11,5). Durch Stratifizierung nach Alter und Geschlecht fiel die Risikoerhöhung der Vielraucher etwas schwächer aus ( $p < 0,01$ , OR<sub>adj</sub>: 7,8, 95 %-KI<sub>adj</sub>: 5,3-11,4) – ein Effekt, der bei Männern auftrat ( $p < 0,01$ , OR<sub>adj</sub>: 9,0, 95 %-KI<sub>adj</sub>: 4,9-16,7), nicht jedoch bei Frauen. Aufgrund der breiten Konfidenzintervalle ist die Aussagekraft der Punktschätzer allerdings begrenzt.

Wurden den bis-50jährigen IP nur die ebenso jungen Kontrollen (131 Nie-, 235 Wenig-, 128 Vielraucher) gegenübergestellt, fielen die Risikoerhöhungen vergleichbar aus (Wenigraucher:  $p < 0,01$ , OR: 1,9, 95 %-KI: 1,3-2,9; Vielraucher:  $p < 0,01$ , OR: 9,8, 95 %-KI: 6,6-14,4).

Diese Risikomodulation ist den Literaturangaben vergleichbar, wo Wenigraucher ihre Lungenkrebswahrscheinlichkeit bis circa auf das 2,9fache und Vielraucher bis auf das 14,5fache steigerten (Cassidy et al. 2006 a).

### 3.3.2.2 Dauer des Abusus

257 Jemalsraucher (64 IP und 193 K), die bis zu 20 Jahre lang rauchten, erhöhten damit ihre Lungenkrebswahrscheinlichkeit gegenüber Nierauchern nicht signifikant um knapp 50 % ( $p = 0,19$ , OR: 1,4, 95 %-KI: 0,9-2,1). 786 weitere Teilnehmer (523 IP und 263 K) konsumierten zwischen 21 und 40 Jahre lang Tabak und steigerten so ihr Risiko signifikant auf das 8fache ( $p < 0,01$ , OR: 8,1, 95 %-KI: 5,7-11,6). Männer – separat betrachtet – erhöhten ihre Lungenkrebswahrscheinlichkeit signifikant auf das neuneinhalbfache ( $p < 0,01$ , OR: 9,5, 95 %-KI: 5,2-17,1), Frauen steigerten ihre signifikant fast auf das sechsfache ( $p < 0,01$ , OR: 5,8, 95 %-KI: 3,6-9,1). Durch

Stratifizierung nach Alter und Geschlecht fiel die Risikoerhöhung derjenigen, die 21 bis 40 Jahre lang rauchten, etwas schwächer aus ( $p < 0,01$ ,  $OR_{adj}$ : 6,4, 95 %-KI<sub>adj</sub>: 4,4-9,2) – ein Effekt, der bei Männern auftrat ( $p < 0,01$ ,  $OR_{adj}$ : 8,0, 95 %-KI<sub>adj</sub>: 4,4-14,6), nicht jedoch bei Frauen. Aufgrund der breiten Konfidenzintervalle ist die Aussagekraft der Punktschätzer allerdings begrenzt. 10 Personen (3 IP und 7 K), die länger als 40 Jahre rauchten, bildeten eine zu kleine Stichprobe, um repräsentative Aussagen ableiten zu können: Ihr Erkrankungsrisiko war rein rechnerisch Nierauchern gegenüber nur knapp verdoppelt, mangels Signifikanz und aufgrund des breiten KI ist die Aussagekraft des Schätzers jedoch nicht sehr groß ( $p = 0,42$ , OR: 1,8, 95 %-KI: 0,4-7,0). Logischerweise hätte die Risikosteigerung mindestens der der 21 bis 40 Jahre lang rauchenden Teilnehmer entsprechen müssen.

Wurden den bis-50jährigen IP nur die ebenso jungen Kontrollen (131 Nieraucher, 166 1-20 Jahre lang Rauchende, 204 21-40 Jahre lang Rauchende, 0 mehr als 40 Jahre lang Rauchende) gegenübergestellt, fielen die Risikoerhöhungen vergleichbar aus (1-20 Jahre lang geraucht:  $p = 0,65$ , OR: 1,1, 95 %-KI: 0,7-1,8; 21-40 Jahre lang geraucht:  $p < 0,01$ , OR: 7,5, 95 %-KI: 5,1-10,9).

In externen Studien wurden bei Rauchern, die höchstens 20 Jahre lang rauchten, Risikosteigerungen bis auf das 2,5fache beobachtet (Cassidy et al. 2008, Miller AB et al. 2004). Die Risikosteigerung der 21 bis 40 Jahre lang rauchenden LUCY-Probanden fiel hingegen stärker aus, als nach Literaturrecherche erwartet. Dort wurden Erhöhungen bis auf das 5,8fache des Referenzwertes beschrieben (Cassidy et al. 2008, Miller AB et al. 2004). Vor allem männliche LUCY-Langzeitraucher, die entsprechend in jungen Jahren mit dem Abusus begonnen, schienen ihren tiefen Atemwegen stärker geschadet zu haben, als diejenigen, die später anfangen. Gerade die zwischen dem 16. und 20. Lebensjahr rauchenden Jugendlichen scheinen auch besonders vulnerabel für die Entwicklung von Bronchialkarzinomen in jungen Jahren zu sein (Strand et al. 2004). Für diejenigen, die mehr als 40 Jahre lang Tabak konsumierten, beschrieben externe Studien Risikosteigerungen bis auf das 41,7fache gegenüber Nierauchern (Cassidy et al. 2008, Miller AB et al. 2004).

Anzumerken ist, dass für die Gruppe derer, die mehr als 40 Jahre lang rauchten, keine  $OR_{kond}$  berechnet werden konnten.

### 3.3.2.3 Durchschnittliche Tagesdosis

215 Jemalsraucher (67 IP und 148 K) konsumierten durchschnittlich bis zu 10 Zigaretten pro Tag und verdoppelten so nahezu ihr Lungenkrebsrisiko signifikant gegenüber Nierauchern ( $p < 0,01$ , OR: 1,9, 95 %-KI: 1,2-2,9). 497 weitere Teilnehmer (289 IP und 208 K), die täglich 11 bis 20 Zigaretten verbrauchten, steigerten ihr Lungenkrebsrisiko signifikant auf gut das fünfeinhalbfache ( $p < 0,01$ , OR: 5,7, 95 %-KI: 3,9-8,2). Männer erhöhten ihr Risiko sogar signifikant auf das sechsfache ( $p < 0,01$ , OR: 6,2, 95 %-KI: 3,4-11,4), Frauen ihres hingegen signifikant nur auf das viereinhalbfache ( $p < 0,01$ , OR: 4,6, 95 %-KI: 2,9-7,4). Zusammengenommen hatten all diese leichten Raucher ein signifikant 4fach erhöhtes Lungenkrebsrisiko ( $p < 0,01$ , OR: 4,1, 95 %-KI: 2,9-5,8). 328 Personen (229 IP und 99 K) rauchten mindestens 21 Zigaretten pro Tag. Ihr Lungenkrebsrisiko war dadurch signifikant auf das neuneinhalbfache gesteigert ( $p < 0,01$ , OR: 9,5, 95 %-KI: 6,3-14,1). Durch Stratifizierung nach Alter und Geschlecht fiel die Risikoerhöhung der stärksten Raucher ( $> 20$  Zig/d) etwas schwächer aus ( $p < 0,01$ ,  $OR_{adj}$ : 8,2, 95 %-KI $_{adj}$ : 5,3-12,7). Aufgrund des breiten Konfidenzintervalls ist die Aussagekraft dieses Punktschätzers jedoch begrenzt.

Wurden den bis-50jährigen IP nur die ebenso jungen Kontrollen (131 Nie-, 290 1-20 Zig/d Rauchende, 73  $> 20$  Zig/d Rauchende) gegenübergestellt, fielen die Risikoerhöhungen vergleichbar aus (121 1-10 Zig/d Rauchende:  $p = 0,04$ , OR: 1,6, 95 %-KI: 1,0-2,5; 169 11-20 Zig/d Rauchende:  $p < 0,01$ , OR: 5,0, 95 %-KI: 3,4-7,3; 1-20 Zig/d Rauchende:  $p < 0,01$ , OR: 3,6, 95 %-KI: 2,5-5,2;  $> 20$  Zig/d Rauchende:  $p < 0,01$ , OR: 9,1, 95 %-KI: 5,9-14,0).

Teilnehmer externer Studien, die bis 10 bzw. 20 Zig/d rauchten, erhöhten ihr Risiko stärker: bis auf das 3,0fache bzw. 7,8fache (Cassidy et al. 2006 a, Fano et al. 2004) des Referenzwertes. Der Konsum von mehr als 20 Zigaretten pro Tag ließ ihre Erkrankungswahrscheinlichkeit – den LUCY-Probanden vergleichbar – bis auf das Neunfache des Referenzwertes steigen (Cassidy et al. 2006 a, Fano et al. 2004).

Anzumerken ist, dass unter denjenigen, die bis 10 Zig/d konsumierten, beide mittels konditionierter logistischer Regression berechneten ORs auffallend höher sind, als die der nicht konditionierten – sowohl unter Einbeziehung der gesamten Kontrollgruppe ( $OR_{kond}$ : 3,0, 95 %-KI $_{kond}$ : 1,2-7,6), als auch bei alleiniger Gegenüberstellung von IP und Geschwistern ( $OR_{kond}$ : 3,6, 95 %-KI $_{kond}$ : 1,2-10,9 vs. OR: 1,9, 95 %-KI: 1,2-3,0).

Die Aussagekraft dieser Punktschätzer ist aufgrund der breiten Konfidenzintervalle jedoch begrenzt.

#### **3.3.2.4 Dauer der Abstinenz**

222 Exraucher (64 IP und 158 K) hatten, verglichen mit Nierauchern, ein signifikantes, etwa eineinhalbfaches Lungenkrebsrisiko ( $p = 0,03$ , OR: 1,7, 95 %-KI: 1,1-2,6). Niedriger war das Erkrankungsrisiko der 122 Teilnehmer (21 IP und 101 K), die seit mehr als 10 Jahren keinen Tabak mehr konsumierten. Rein mathematisch war es dem der Nieraucher gegenüber sogar minimal gesenkt, jedoch nicht signifikant, so dass es sich bei diesem Schätzwert auch um ein Zufallsprodukt handeln könnte ( $p = 0,67$ , OR: 0,9, 95 %-KI: 0,5-1,5). Die anderen 100 Exraucher (43 IP und 57 K) waren seit maximal 10 Jahren abstinent und wiesen eine signifikant verdreifachte Lungenkrebswahrscheinlichkeit auf ( $p < 0,01$ , OR: 3,1, 95 %-KI: 1,8-5,1). Das Erkrankungsrisiko von 868 Aktivrauchern (543 IP und 325 K) war signifikant knapp siebenfach erhöht ( $p < 0,01$ , OR: 6,8, 95 %-KI: 4,8-9,7). Während das Risiko der Männer hier signifikant gut auf das achtfache gesteigert war ( $p < 0,01$ , OR: 8,2, 95 %-KI: 4,6-14,8), war das der Frauen signifikant nur knapp auf das fünffache erhöht ( $p < 0,01$ , OR: 4,7, 95 %-KI: 3,0-7,5). Durch Stratifizierung nach Alter und Geschlecht fiel die Risikoerhöhung der Aktivraucher etwas schwächer aus ( $p < 0,01$ , OR<sub>adj</sub>: 5,4, 95 %-KI<sub>adj</sub>: 3,8-7,7) – ein Effekt, der bei Männern auftrat ( $p < 0,01$ , OR<sub>adj</sub>: 6,8, 95 %-KI<sub>adj</sub>: 3,8-12,3), nicht jedoch bei Frauen. Aufgrund der breiten Konfidenzintervalle ist die Aussagekraft der Punktschätzer allerdings begrenzt.

Wurden den bis-50jährigen IP nur die ebenso jungen Kontrollen (131 Nie-, 116 Ex-, 270 Aktivraucher) gegenübergestellt, fielen die Risikoerhöhungen weitgehend vergleichbar aus (Exraucher:  $p = 0,05$ , OR: 1,6, 95 %-KI: 1,0-2,5; 71 Raucher > 10 Jahre abstinent:  $p = 0,66$ , OR: 0,9, 95 %-KI: 0,5-1,6; 45 Raucher 2-10 Jahre abstinent:  $p < 0,01$ , OR: 2,8, 95 %-KI: 1,6-4,8). Lediglich in der Gruppe der alterslimitierten Aktivraucher war das Lungenkrebsrisiko schwächer erhöht, als bei Einbeziehung der Kontrollen jeden Alters zu beobachten war ( $p < 0,01$ , OR: 5,9, 95 %-KI: 4,0-8,5). Das könnte in der (dem jungen Alter entsprechenden) kürzeren Expositionsdauer gegenüber den Noxen des Tabakrauchs begründet sein.

In der Literatur wurden bei Langzeitabstinenten (für > 10 J.) Risikoerhöhungen bis auf das 2,4fache, bei Kurzzeitabstinenten (bis 10 J.) bis auf das 6,0fache beschrieben (Miller AB et al. 2004). Die Aktivraucher externer Studien steigerten ihre Lungenkrebswahrscheinlichkeit auf mehr als das 3,0fache des Referenzwertes (Cassidy et al. 2006 a, Miller AB et al. 2004). Die Unterschiede der LUCY-Probanden gegenüber Lungenkrebspatienten jeden Alters könnten darin begründet sein, dass die jungen Personen den Noxen (noch) nicht so viele Jahre lang ausgesetzt waren.

Anzumerken ist, dass unter Aktivrauchern beide mittels konditionierter logistischer Regression berechneten ORs auffallend höher sind, als die der nicht konditionierten – sowohl unter Einbeziehung der gesamten Kontrollgruppe ( $OR_{\text{kond}}: 10,0$ , 95 %-KI<sub>kond</sub>: 5,1-19,9) als auch bei alleiniger Gegenüberstellung von IP und Geschwistern ( $OR_{\text{kond}}: 8,6$ , 95 %-KI<sub>kond</sub>: 4,3-17,1 vs.  $OR: 7,0$ , 95 %-KI: 4,7-10,3). Die Aussagekraft dieser Punktschätzer ist aufgrund der breiten Konfidenzintervalle jedoch begrenzt.

### **3.4 Frühere proliferative Erkrankung und familiäre Prädisposition**

Weitere wichtige Risikofaktoren für die Lungenkrebsentstehung sind frühere Tumorerkrankungen sowie eine individuelle und familiäre Prädisposition zu proliferativen Erkrankungen (vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9, Kap. 1.1.1.5, S. 10-13). Differenziert wurde zwischen benignen/semimaligenen und malignen Tumoren (ICD-10 C01-C97). Innerhalb dieser wurden die Neigung zur Mehrfachtumorbildung, das Auftreten speziell tabakassoziierten Tumoren und der Zustand nach (bzw. bei) Brust- oder Hautkrebserkrankung gesondert betrachtet. Sofern nichts Abweichendes beschrieben ist, wurden den IP wieder ihre nicht an Bronchialkarzinomen erkrankten Halb-, Geschwister und Partner als Kontrollen gegenübergestellt. Weiterführende Hintergrundinformationen zu möglichen Ursachen der Modulation des Lungenkrebsrisikos durch frühere proliferative Erkrankungen werden in Kap. 4.1.5.2.1; S. 114-115 diskutiert.

### 3.4.1 *Frühere benigne Tumore*

In diese Analyse einbezogen wurden offen angegebene benigne Neoplasien von Papillomen bis Myomen. Medizinisch gesehen handelte es sich um eine äußerst inhomogene Gruppe, zudem waren die Angaben der Teilnehmer oft wenig konkret. Ein direkter Zusammenhang mit der Entwicklung von Bronchialkarzinomen wurde nicht erwartet, der gemeinsame Nenner wäre eine gewisse Veranlagung, Tumore auszubilden. Das ist allerdings vorsichtig zu interpretieren, da z. B. bei 20 % bis 50 % aller fertilen Frauen über 30 Jahre Uterusmyome entstehen, womit jedoch kein erhöhtes Krebsrisiko einhergeht (Grosse et al. 1978, Pschyrembel et al. 2010). Darum wurde auf eine ausführliche Risikoanalyse verzichtet. 14 von 201 (7,0 %) antwortenden Kontrollen litten an insgesamt 16 nichtmetastasierenden Tumoren und 15 der 224 (6,7 %) teilnehmenden IP waren betroffen.

### 3.4.2 *Frühere Krebserkrankung*

Analysiert wurde, ob eine frühere Krebserkrankung die Lungenkrebsentstehung der IP begünstigt hat. Bei den Kontrollen zählte als solche jede stattgehabte bzw. aktuelle maligne Tumorerkrankung, bei den IP jedoch nur die vor Diagnose des zum Einschluss in die Studie führenden Bronchialkarzinoms entdeckten bösartigen Neoplasien (um ein Auswahlbias zu vermeiden). Die orientierende Lebenszeitinzidenz der durchschnittlich 45jährigen Teilnehmer, mindestens ein Malignom auszubilden, betrug 1,8 % (♂) bis 2,5 % (♀) (Batzler et al. 2008). Hingegen litten 88 (5,3 %) von 1656 antwortenden Kontrollen an insgesamt 89 Krebserkrankungen und für 19 (2,9 %) der 657 IP war der Lungenkrebs mindestens der zweite Tumor. Alle Probanden waren etwas häufiger betroffen als altersgleiche Durchschnittsbürger, was auf eine genetische Prädisposition zur Malignombildung hindeuten könnte. Rein mathematisch ergab sich für die Vorerkrankten gegenüber Nichtbetroffenen ein tabakunabhängig signifikant halbiertes Lungenkrebsrisiko ( $p = 0,01$ , OR: 0,5, 95 %-KI: 0,3-0,9; adjustiert nach Tabakkonsum ( $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ ):  $p < 0,01$ , OR: 0,6, 95 %-KI: 0,3-1,2). Dieses unerwartete Ergebnis kommt aufgrund eines weiteren Selektionsbias zustande: Die IP litten nämlich signifikant seltener bereits am Zweit- oder Mehrfachmalignom als die Kontrollen, die bereits mit

ihrer ersten Krebserkrankung in die Berechnung eingingen. Das war in Anbetracht der sehr niedrigen orientierenden Lebenszeitinzidenz für irgendeine Krebserkrankung der noch jungen Teilnehmer nicht anders zu erwarten. Das Bronchialkarzinom auf dem Boden einer vorangegangenen Malignomerkrankung zu entwickeln, benötigt offensichtlich mehr Zeit. So steigt z. B. das Risiko für einen Zweittumor nach Radio-Chemo-Therapie eines Morbus Hodgkin nach 10 Jahren auf 10 %, nach 20 Jahren auf 20 % (Fülgraff und Palm 2001). Die jungen IP zeigten keine so deutliche Neigung, Bronchialkarzinom auf dem Boden einer vorangegangenen Malignomerkrankung auszubilden, wie das bei externen Lungenkrebspatienten jeden Alters beobachtet wurde (Cassidy et al. 2008).

Die Tumorbildung kann verschiedene Ursachen haben (vgl. Kap. 1.1.1-1.1.1.5, S. 2-13). Darum wurden einzelne Aspekte, wie die Neigung zur Mehrfachtumorbildung, das Auftreten speziell tabakassoziierter Tumoren, aber auch der Zustand nach (bzw. bei) Brust- oder Hautkrebserkrankung in den Unterkapiteln detailliert betrachtet und mit den Ergebnissen externer Studien verglichen. Tabelle 18 bietet eine Übersicht über die Verteilung der an Neoplasien erkrankten Fälle und Kontrollen. In Tabelle 19 sind die berechneten Modulationen des Lungenkrebsrisikos durch einige (frühere) Malignome zusammengefasst. Vor allem die IP litten etwas häufiger als erwartet an Mehrfachtumoren und tabakassozierten Neoplasien. Die bekannten Erhöhungen des Lungenkrebsrisikos durch nichtmelanozytären Hautkrebs und Mammakarzinom waren auch bei den LUCY-Probanden sichtbar.

Tabelle 18: Von Neoplasien Betroffene

Frühere Malignome	IP		K		G betr.	HG betr.	Pa betr.
	n	betr.	n	betr.			
Nichtmaligne Neoplasien	224	15	201	14	7,2%	7,7%	5,6%
Malignome insgesamt <sup>o</sup>	657	19	1656	88	5,5%	3,6%	6,0%
Mehrfachtumore	657	19	104	1	1,1%	0,0%	0,0%
Tabakassozierte Tumore	657	6	1656	4	0,2%	0,0%	0,9%
Mammakarzinom	245	2	812	4	0,5%	0,0%	1,3%
Nichtmelanozytärer Hautkrebs	657	1	1654	1	0,1%	0,0%	0,0%

Anmerkungen: IP: Indexprobanden; K: Kontrollen; G: Geschwister; HG: Halbgeschwister; Pa: Partner; betr.: Anzahl bzw. prozentualer Anteil Betroffener; <sup>o</sup>: Risikofaktor im LLP<sub>mod</sub>-Score

Tabelle 19: Risikomodulation durch ausgewählte frühere Neoplasien

Früheres Malignom	univariate Analyse			adjustiert nach Packyears			kond. log. Reg.		
	p	OR	95%-KI	Anm.	p	OR	95%-KI	OR	95%-KI
Keines		1,0	Ref.			1,0	Ref.	1,0	Ref.
Malignom <sup>o</sup>	<b>0,01</b>	0,5	0,3- 0,9	VR	<b>&lt;0,01</b>	0,6	0,3- 1,2		
Mammakarzinom ♀	0,63	1,7	0,3- 9,1		0,33	1,4	0,2-11,0	nicht ermittelbar	
Nichtmelanozytärer Hautkrebs	0,49	2,5	0,2-40,3	keine ♂ krank	0,36	3,3	0,1-74,4	K	7,5 0,4-137,3
								G	6,8 0,4-122,3
								vs.	2,5 0,2- 40,3

Anmerkungen: kond. log. Reg.: konditionierte logistische Regression; Anm.: Anmerkung; Ref.: Referenz; VR: Vielraucher; K bzw. G: Kontrollgruppe aus allen Kontrollen bzw. nur den Geschwistern gebildet; vs.: durch nichtkonditionierte logistische Regression ermittelte Werte, wenn die Kontrollgruppe nur aus Geschwistern besteht; <sup>o</sup>: Risikofaktor im LLP<sub>mod</sub>-Score; Fettdruck: signifikante Risikomodulation

### 3.4.2.1 Mehrfache Malignomerkrankungen

Auf der Suche nach Hinweisen für eine Prädisposition zur verstärkten Bildung und/oder verminderten Elimination maligne entarteter Zellen der IP (vgl. Kap. 1.1.1.5, S. 10-13) wurde die Neigung zum mehrfachen Auftreten von Tumoren untersucht. Um ein Auswahlbias zu vermeiden, wurden den IP temporär nur ihre ebenfalls an mindestens einer malignen Neoplasie erkrankten Halb-, Geschwister und Partner gegenübergestellt. Dabei wurde, da es allein um eine generelle Tumorneigung ging, in dieser Analyse niemand aufgrund seines Bronchialkarzinoms aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen. Die orientierende Lebenszeitinzidenz der durchschnittlich 45jährigen Teilnehmer, bereits zwei oder mehr Krebserkrankungen (gehabt) zu haben, betrug 0,02 % (♂) bis 0,03 % (♀) (Batzler et al. 2008). 1 von 104 (1,0 %) Kontrollen litt bereits am zweiten malignen Tumor und sogar 19 von 657 (2,9 %) IP waren betroffen. Für einen von ihnen war das zur Aufnahme in die LUCY-Studie führende Bronchialkarzinom bereits die dritte, für einen weiteren IP schon die vierte Krebserkrankung. Die IP zeigten eine gewisse, nicht signifikante (p = 0,50) individuelle Neigung, (Mehrfach-) Tumore auszubilden. Auch der Ausschluss der genetisch fremden Partner aus der Kontrollgruppe und zusätzlich der Halbgewwister änderte die Lebenszeitinzidenz der Kontrollen nicht (1,0 % bzw. 1,1 %).

### 3.4.2.2 Frühere Erkrankung an einem (anderen) tabakassoziierten Tumor

Eine eventuelle Neigung, aufgrund vermehrter Giftung und/oder verminderter Entgiftungsfähigkeit der im Tabakrauch enthaltenen Noxen, speziell tabakassoziierte Tumore (außer Bronchialkarzinomen) auszubilden (vgl. Kap. 1.1.1.1, S. 3-4, Kap. 1.1.1.5, S. 10-13), wurde analysiert. Die orientierende Lebenszeitinzidenz der männlichen Probanden betrug 0,4 %, die der weiblichen 0,5 % (Gemeinsames Krebsregister 2008). 4 von 1656 (0,2 %) antwortenden Kontrollen litten an einem tabakassoziierten Tumor und 6 von 657 (0,9 %) IP waren von einem solchen betroffen. Dieser schwach signifikante Unterschied ( $p = 0,04$ ) könnte auf eine verminderte Entgiftungsfähigkeit der IP im Vergleich zu den Kontrollen hindeuten. Wieder ergab der Ausschluss der genetisch fremden Partner und dann zusätzlich der Halbgeschwister keine Veränderung der Lebenszeitinzidenz der Kontrollen (0,2 % bzw. 0,2 %).

### 3.4.2.3 Frühere Brustkrebserkrankung

Nach früheren Brustkrebserkrankungen wurden Erhöhungen des Lungenkrebsrisikos der Betroffenen bis auf das 37,6fache des Referenzwertes beobachtet (Cassidy et al. 2008, Kaufman et al. 2008, Kirova et al. 2008). Mögliche Ursachen dafür werden in Kap. 4.1.5.2.1, S. 114-115 diskutiert. Die orientierende Lebenszeitinzidenz der durchschnittlich 45 Jahre alten Teilnehmerinnen, an einem Mammakarzinom erkrankt zu sein, betrug 0,8 % (Batzler et al. 2008). 4 der 812 (0,5 %) antwortenden weiblichen Kontrollen litten an Brustkrebs und 2 der 245 (0,8 %) Indexprobandinnen waren betroffen. An Brustkrebs Leidende hatten, wie erwartet, gegenüber Nichterkrankten ein leicht tabakabhängiges, nicht signifikant um etwa 50 % erhöhtes Lungenkrebsrisiko ( $p = 0,63$ , OR: 1,7, 95 %-KI: 0,3-9,1;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p = 0,33$ , OR: 1,4, 95 %-KI: 0,2-11,0). Mangels Signifikanz und aufgrund der breiten Konfidenzintervalle könnten diese Ergebnisse auch Zufallsprodukte sein.

Anzumerken ist, dass keine  $\text{OR}_{\text{konf}}$  berechnet werden konnten.

#### 3.4.2.4 Frühere Hautkrebserkrankung

In diese Analyse wurden nur nichtmelanozytäre Hautkrebserkrankungen (ICD-10 C44) einbezogen. Maligne Melanome entstehen hauptsächlich aufgrund starker UV-Strahlenexposition (Rassner 2007, Pschyrembel et al. 2010), welche durch Stimulation der körpereigenen Vitamin D-Synthese Lungenkrebsinzidenz und -mortalität über verschiedene, v. a. antiproliferative, differenzierungs- und apoptosefördernde Mechanismen vermindert (Grant 2007, Porojnicu et al. 2007, vgl. Kap. 1.1.1.5, S. 10-13). Nach einer früheren nichtmelanozytären Hautkrebserkrankung wurden hingegen Erhöhungen des Lungenkrebsrisikos bis auf das 2,2fache des Referenzwertes beschrieben (Cassidy et al. 2008); mögliche Ursachen dafür werden in Kap. 4.1.5.2.1, S. 114-115 diskutiert. Die orientierende Lebenszeitinzidenz der durchschnittlich 45jährigen Teilnehmer betrug 0,2 % (♂) bis 0,3 % (♀) (Breitbart et al. 2004). 1 von 1654 (0,1 %) antwortenden Kontrollen litt an Hautkrebs und auch 1 von 657 (0,2 %) IP war betroffen. An Hautkrebs Leidende hatten – stärker als erwartet – gegenüber Nichterkrankten ein tabakunabhängig, nicht signifikant etwa verdreifachtes Lungenkrebsrisiko ( $p = 0,49$ , OR: 2,5, 95 %-KI: 0,2-40,3;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}: p = 0,36$ , OR: 3,3, 95 %-KI: 0,1-74,4). Männer waren nicht betroffen. Mangels Signifikanz könnten die Ergebnisse Zufallsprodukte sein.

Anzumerken ist, dass die mittels konditionierter logistischer Regression berechneten ORs auffallend höher sind, als die der nicht konditionierten – sowohl unter Einbeziehung der gesamten Kontrollgruppe (OR<sub>kond</sub>: 7,5, 95 %-KI: 0,4-137,3), als auch bei alleiniger Gegenüberstellung von IP und Geschwistern (OR<sub>kond</sub>: 6,8, 95 %-KI: 0,4-122,3 vs. OR: 2,5, 95 %-KI: 0,2-40,3). Jedoch lassen die bei der gesamten Analyse dieser Vorerkrankung ermittelten sehr breiten Konfidenzintervalle keine genauen Aussagen über die ORs zu.

#### 3.4.3 Familiäre Prädisposition

Um Hinweise auf eine familiäre Prädisposition zu erhalten, wurde genauer betrachtet, ob Angehörige 1. Grades der IP ebenfalls an Lungenkrebs litten. 86 (13,1 %) IP hatten mindestens eine/n ebenso betroffene/n Bruder/Schwester oder Elternteil; keines ihrer

Kinder war erkrankt. Unter diesen IP waren 4 (0,6 %), die je zwei lungenkrebskranke Angehörige hatten. Bei den LUCY-IP traten familiäre Bronchialkarzinome damit etwas seltener auf, als bei externen bis-50jährigen Betroffenen (15,2 % bzw. 1,1 %) oder Lungenkrebspatienten jeden Alters (21,2 % bzw. 5,2 %) sowie deren zugehörigen Kontrollen (18,2 % bzw. 2,4 %) (Cassidy et al. 2006 b, Radzikowska et al. 2001, Tabelle 20).

Tabelle 20: Vergleich positiver Familienanamnesen von LUCY-Indexprobanden mit Literaturangaben zu Lungenkrebspatienten jeden Alters und ihren gematchten gesunden Kontrollen (Cassidy et al. 2006 b) sowie bis-50jährigen Lungenkrebspatienten (Radzikowska et al 2001)

	Anzahl an Lungenkrebs erkrankter Verwandter 1. Grades					
	0		1		≥ 2	
LUCY-Indexprobanden	571	86,9 %	82	12,5 %	4	0,6 %
Lungenkrebspatienten jeden Alters	456	78,8 %	93	16,1 %	30	5,2 %
Gesunde jeden Alters	946	81,8 %	183	15,8 %	28	2,4 %
Lungenkrebspatienten ≤ 50 J.	642	84,8 %	107	14,1 %	8	1,1 %

Aufgrund der (oben erläuterten) fehlenden Angaben zu einem Teil der Verwandten 1. Grades der Kontrollen (vgl. Kap. 2.1.2, S. 24-25) und aufgrund eines Auswahlbias konnten keine ORs für den Risikofaktor familiäre Prädisposition errechnet werden: Während alle Geschwister mindestens einen Verwandten 1. Grades hatten, der im Alter von maximal 50 Jahren an Lungenkrebs erkrankt war (die IP), hatten nur 19 IP einen solchen. Unreflektiert berechnet würde ein Ergebnis ermittelt werden, dass die Erkrankung junger Angehöriger zu einem stark protektiven Faktor verkehren würde. Außerdem waren Fälle und Kontrollen in diesem Punkt nicht von einander unabhängig: Jeder betroffene Elternteil eines IP ist gleichzeitig Verwandter 1. Grades für sämtliche Geschwister der Familie und alle Halbgeschwister, die von ihm/ihr abstammen. Analog sind an Lungenkrebs erkrankte Geschwister der IP ebenso mit den weiteren gemeinsamen Geschwistern verwandt.

Im Hinblick auf die spätere Validierung und Modifikation des LLP-Scores wurde auch das Alter der betroffenen Angehörigen 1. Grades bei Diagnose ihrer Bronchialkarzinome genauer betrachtet. Bei den erkrankten Verwandten, deren Alter bei Diagnose nicht eruierbar war, wurde behelfsweise ihr aktuelles (minimales Überlebensalter) bzw. Todesalter als solches angenommen. 40 (6,1 %) IP hatten mindestens einen Angehörigen, der im Alter unter 60 Jahre erkrankte, die Verwandten der 46 (7,0 %) anderen IP waren 60 Jahre oder älter (Tabelle 21). Im Vergleich dazu hatten 11,9 % der externen unter-60jährigen Lungenkrebspatienten ebenso junge und

weitere 11,1 % in höherem Alter erkrankte Verwandte (Cassidy et al. 2006 b). Bei 4,5 % der zugehörigen Kontrollen waren die betroffenen Angehörigen bereits unter, bei weiteren 10,5 % ab 60 Jahren diagnostiziert worden (Cassidy et al. 2006 b).

Insgesamt fand sich kein deutlicher Hinweis auf eine besondere familiäre Prädisposition der LUCY-IP.

Tabelle 21: LUCY-IP mit an Lungenkrebs erkrankten Verwandten 1. Grades nach deren Alter bei Diagnose

Anzahl erkrankter Verwandter pro IP	Alter der Verwandten bei ihrer Diagnose		IP gesamt	
	< 60 Jahre alt	≥ 60 Jahre alt		
0	–	–	571	86,9 %
1	37	45	82	12,5 %
2	2	1	4	0,6 %

### 3.5 Risikomodulation durch weitere Vorerkrankungen

Da einige Vorerkrankungen die Kanzerogenese fördern, andere scheinbar protektiv sind (vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9), wurde das Risikopotential aller erfassten, nichtneoplastischen Gesundheitsstörungen analysiert (Tabelle 3). Jeder Sammelkategorie (pneumonologische, kardiovaskuläre, das Immunsystem und die am Stoffwechsel beteiligten Organe betreffende sowie „weitere“ Krankheiten) wurde ein Unterkapitel gewidmet. Sofern nicht anders beschrieben, wurde die Kontrollgruppe wieder aus den nicht selbst an Lungenkrebs leidenden Halb-, Geschwistern und Partnern gebildet. Weiterführende Hintergrundinformationen zu möglichen Ursachen der Modulation des Lungenkrebsrisikos durch die im Folgenden besprochenen Vorerkrankungen werden in Kap. 4.1.5.2.2-4.1.5.2.6, S. 115-123 gegeben.

Tabelle 22 bietet eine Übersicht über die Verteilung der von nichtneoplastischen Vorerkrankungen betroffenen Fälle und Kontrollen. In Tabelle 23 sind die ermittelten Modulationen des Lungenkrebsrisikos durch die in den Unterkapiteln detailliert besprochenen und mit den Ergebnissen externer Studien verglichenen Vorerkrankungen zusammengefasst. Die Teilnehmer waren etwas häufiger als erwartet von Diabetes mellitus, Rheumatoider Arthritis und Myokardinfarkt betroffen. Die IP litten zudem etwas häufiger als erwartet an Pneumonie und die Kontrollen zeigten eine leicht erhöhte Multiple-Sklerose-Prävalenz. Pneumonologische Vorerkrankungen erhöhten das Lungenkrebsrisiko der LUCY-Teilnehmer. Kardiovaskuläre, degenerativ-

traumatologische Krankheiten sowie Infektionen und Störungen des Immunsystems schienen kanzeroprotektiv. Männer zeigten ebensolche Effekte nach Vorerkrankungen der am Stoffwechsel beteiligten Organe, Frauen nach gynäkologischen und nervenheilkundlichen Problemen.

Tabelle 22: Von weiteren Vorerkrankungen Betroffene

Vorerkrankung	IP		K		G	HG	P
	n	betr.	n	betr.	betr.	betr.	betr.
Pneumonie <sup>o</sup>	651	113	659	49	7,9%	7,3%	5,4%
Chronische Bronchitis	647	106	653	50	7,6%	12,2%	6,4%
Asthma bronchiale	651	39	659	20	2,8%	7,3%	2,8%
Lungenemphysem	647	10	641	2	0,0%	0,0%	1,9%
BE	655	110	661	51	7,5%	12,2%	7,3%
BEP	655	179	664	86	13,3%	17,1%	9,8%
BEA	655	128	663	58	8,4%	14,6%	8,2%
BEAP	655	194	665	91	13,9%	19,5%	10,7%
BAP*	654	191	665	90	13,9%	19,5%	9,8%
Tuberkulose	651	13	660	10	1,2%	0,0%	3,7%
Weitere pneumo. Kr.	224	31	201	7	4,0%	0,0%	2,8%
Alle pneumo. Kr.	657	219	674	100	15,2%	19,5%	11,4%
Bluthochdruck	653	76	663	133	18,2%	14,6%	30,9%
Herzinfarkt	655	8	663	14	2,0%	2,4%	2,8%
Weitere kardio. Kr.	224	27	201	29	14,5%	15,4%	13,9%
Alle kardio. Erkrankungen	657	97	674	161	22,4%	19,5%	32,5%
Rheumatoide Arthritis	653	14	662	23	3,3%	2,4%	4,6%
Autoimmunerkrankungen	224	14	201	26	9,9%	30,8%	19,4%
Infektionen	224	32	201	42	21,1%	15,4%	22,2%
Alle Kr. des Immunsystems	657	59	674	85	11,6%	17,1%	15,8%
Diabetes mellitus	656	27	662	30	4,9%	0,0%	4,6%
Gastroduo. Ulkuskrankheit	654	55	664	41	5,5%	7,3%	8,9%
Weitere gastroentero. Kr.	224	72	201	71	34,9%	23,1%	41,7%
Nephro-/urologische Kr.	224	8	201	12	5,3%	0,0%	11,1%
Alle Kr. der St-Org.	657	147	674	137	19,7%	12,2%	26,3%
Multiple Sklerose	655	0	660	4	0,4%	0,0%	1,9%
Nervenheilkundliche Kr.	224	30	201	30	15,1%	30,8%	8,3%
Kr. der Sinnesorgane	224	20	201	16	9,2%	0,0%	5,6%
Kr. der Fortpflanzungsorg.	224	21	201	36	17,1%	15,4%	22,2%
Degenerativ-trauma. Kr.	224	33	201	37	21,1%	23,1%	5,6%

Anmerkungen: IP: Indexprobanden; K: Kontrollen; G: Geschwister; HG: Halbgeschwister; Pa: Partner; betr.: Anzahl bzw. prozentualer Anteil Betroffener; Kr.: Krankheit/Vorerkrankung; pneumo.: pneumonologisch; kardio.: kardiovaskulär; gastroduo.: gastroduodenal; gastroentero.: gastroenterologisch; St-Org.: am Stoffwechsel beteiligte Organe; trauma.: traumatisch; <sup>o</sup>: Risikofaktor im LLP<sub>mod</sub>-Score; \*: Risikofaktor im FLK50-Score

Tabelle 23: Risikomodulation durch weitere Vorerkrankungen

Vorerkrankung	univariate Analyse			adjustiert nach Packyears				kond. log. Reg.	
	p	OR	95%-KI	Anm.	p	OR	95%-KI	OR	95%-KI
Keine		1,0	Ref.			1,0	Ref.	1,0	Ref.
Pneumonie°	<b>&lt;0,01</b>	2,6	1,8- 3,7	≤20Pys	<b>&lt;0,01</b>	2,1	1,4- 3,0	K 3,8 0,7-19,6 G nicht ermittelb.	
Chron. Bronchitis	<b>&lt;0,01</b>	2,4	1,7- 3,4	≤20Pys	<b>&lt;0,01</b>	1,6	1,1- 2,4		
Asthma bronchiale	<b>0,01</b>	2,0	1,2- 3,5		0,24	1,5	0,8- 2,8		
Lungenemphysem	<b>0,04</b>	5,0	1,1-23,0	keine ♀ K krank	0,30	2,9	0,6-14,7		
BE	<b>&lt;0,01</b>	2,4	1,7- 3,4	≤20Pys	<b>&lt;0,01</b>	1,7	1,1- 2,5		
BEP	<b>&lt;0,01</b>	2,5	1,9- 3,4	≤20Pys	<b>&lt;0,01</b>	1,8	1,3- 2,5		
BEA	<b>&lt;0,01</b>	2,5	1,8- 3,5	≤20Pys	<b>&lt;0,01</b>	1,8	1,3- 2,6		
BEAP	<b>&lt;0,01</b>	2,6	2,0- 3,5	≤20Pys	<b>&lt;0,01</b>	2,0	1,4- 2,6		
BAP*	<b>&lt;0,01</b>	2,6	2,0- 3,5	≤20Pys	<b>&lt;0,01</b>	1,9	1,4- 2,6		
Tuberkulose	0,54	1,3	0,6- 3,0		0,36	1,1	0,4- 2,7		
	0,42	1,8	0,5- 5,7		0,16	1,6	0,4- 5,7		
	1,00	0,8	0,2- 3,1		0,63	0,6	0,1- 2,8		
Weitere pneumo. Kr.	<b>&lt;0,01</b>	4,5	1,9-10,4	alle	<b>&lt;0,01</b>	4,7	1,9-11,6		K 10,0 1,3-79,6 G 6,3 0,8-52,2 vs. 4,0 1,6-10,1
	0,10	2,7	0,9- 8,3		0,12	2,9	0,9- 9,8		
Alle pneumo. Kr.	<b>&lt;0,01</b>	6,4	1,7-23,5	≤20Pys	<b>&lt;0,01</b>	6,5	1,7-24,3		
	<b>&lt;0,01</b>	2,9	2,2- 3,8	alle	<b>&lt;0,01</b>	2,2	1,6- 2,9		
Bluthochdruck	<b>&lt;0,01</b>	0,5	0,4- 0,7	>20Pys	<b>&lt;0,01</b>	0,5	0,4- 0,7		
Herzinfarkt	0,28	0,6	0,2- 1,4		0,31	0,4	0,1- 1,1		
Weitere kardio. Kr.	0,48	0,8	0,5- 1,4		0,06	0,7	0,4- 1,2		
	0,16	0,6	0,3- 1,2	>20Pys	0,05	0,3	0,1- 0,8		
	0,82	0,9	0,4- 2,2		0,10	1,0	0,4- 2,4		
Alle kardio. Kr.	<b>&lt;0,01</b>	0,5	0,4- 0,7	>20Pys	<b>&lt;0,01</b>	0,5	0,4- 0,7		
Rheumatoide Arth.	0,18	0,6	0,3- 1,2	>20Pys	<b>&lt;0,01</b>	0,5	0,2- 1,0		
Autoimmunkr.	<b>0,02</b>	0,4	0,2- 0,9		0,15	0,5	0,3- 1,1		
Infektionen	0,08	0,6	0,4- 1,1		0,40	0,7	0,4- 1,2		
Alle Kr. d. Immunsystems	<b>0,03</b>	0,7	0,5- 1,0	>20Pys	<b>&lt;0,01</b>	0,7	0,5- 1,0		
Diabetes mellitus	0,79	0,9	0,5- 1,5		0,50	0,8	0,4- 1,4		
	0,24	0,6	0,3- 1,2		0,10	0,6	0,3- 1,2		
Gastroduo. Ulkus	0,81	1,2	0,5- 3,2		0,41	1,1	0,4- 3,3		
	0,14	1,4	0,9- 2,1		0,88	1,0	0,6- 1,6		
	0,80	0,9	0,6- 1,5		0,57	0,7	0,4- 1,3		
Weitere gastro. Kr.	0,07	2,1	1,0- 4,6		0,42	1,7	0,7- 3,8		
	0,54	0,9	0,6- 1,3		0,38	0,9	0,6- 1,4		
	0,27	0,7	0,4- 1,3		0,15	0,6	0,3- 1,2		
	0,89	1,1	0,6- 1,9		0,64	1,1	0,6- 2,0		
Nephro-/urologische Kr.	0,26	0,6	0,2- 1,5		0,65	1,0	0,4- 2,7	K 7,0 0,8-64,6 G nicht ermittelb.	
Alle Kr. d. St-Org.	0,39	1,1	0,9- 1,5		0,80	1,0	0,8- 1,4		
Nervenheilkundliche Kr.	0,68	0,9	0,5- 1,5		0,10	0,8	0,5- 1,5		
	0,68	1,2	0,5- 2,9		0,56	1,1	0,4- 2,8		
	0,22	0,6	0,2- 1,3		0,18	0,6	0,2- 1,4		
Kr. der Sinnesorg.	0,73	1,1	0,6- 2,3		0,32	1,3	0,6- 2,7		
Kr. der Fortpflanzungsorgane	1,00	1,0	0,1-11,1		1,00	0,8	0,1-14,7	nicht ermittelbar	
Degen.-trauma. Kr	0,36	0,8	0,5- 1,3		0,21	0,7	0,4- 1,4		
	0,36	0,8	0,5- 1,3		0,15	0,7	0,4- 1,3		

Anmerkungen (Anm.): kond. log. Reg.: konditionierte logistische Regression; K / G: Kontrollgruppe besteht aus allen Kontrollen / nur Geschwistern; Ref.: Referenz; Pys.: Packyears; Kr.: Vorerkrankung; chron.: chronisch; ermittelb.: ermittelbar; pneumo.: pneumonologisch; kardio.: kardiovaskulär; Arth.: Arthritis; gastroduo.: gastroduodenal; gastro.: gastroentero-/endokrinologisch; d. St-Org.: der am Stoffwechsel beteiligten Organe; degen.-trauma.: degenerativ-traumatisch; °: Risikofaktor im LLP<sub>mod</sub>-Score; \*: Risikofaktor im FLK50-Score; Fettdruck: signifikante Risikomodulation

### 3.5.1 *Pneumonologischer Formenkreis*

Der ersten Kategorie wurden pathologische Ereignisse und Zustände des pneumonologischen Formenkreises subsumiert, wobei eine Risikoerhöhung durch direkte Schädigung des Gewebes erwartet wurde (vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9). Insgesamt waren 100 von 674 (14,8 %) antwortenden Kontrollen 138mal betroffen und 219 von 657 (33,3 %) IP litten an 313 pneumonologischen Vorerkrankungen. Betroffene zeigten, wie erwartet, ein Nichterkrankten gegenüber signifikant auf das 2,9fache erhöhtes Lungenkrebsrisiko ( $p < 0,01$ , OR: 2,9, 95 %-KI: 2,2-3,8). Durch Adjustierung nach Pys senkte es sich, ebenfalls signifikant, auf das 2,2fache dessen Nichterkrankter ( $p < 0,01$ , OR: 2,2, 95 %-KI: 1,6-2,9). Wurden den bis-50jährigen IP nur die 519 ebenso jungen Kontrollen (darunter 73 Betroffene) gegenübergestellt, fielen die Risikoerhöhungen vergleichbar aus ( $p < 0,01$ , OR: 3,1, 95 %-KI: 2,3-4,1;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p < 0,01$ , OR: 2,3, 95 %-KI: 1,6-3,1).

Pneumonie, chronische Bronchitis, Lungenemphysem und Asthma bronchiale, die aus ihnen gebildeten Kombinationsgruppen (Tabelle 4), Tuberkulose sowie die Gruppe „weitere pneumonologische Erkrankungen“ wurden einzeln analysiert und bewertet.

#### 3.5.1.1 **Pneumonie**

Risikosteigerungen (v. a. für Kleinzeller) bis auf das 2,4fache des Referenzwertes wurden beschrieben (Brownson und Alavanja 2000, Cassidy et al. 2006 a, Didham et al. 2005, Kreuzer et al. 2002, Ramanakumar et al. 2006, Zhang et al. 2008). Eine Diskussion möglicher Ursachen dieser Risikomodulation findet sich in Kap. 4.1.5.2.2, S. 115-117. Die Inzidenz beträgt in Deutschland etwa zwischen 0,3 % und 1,0 % (Ewig et al. 2009, Herold et al. 2011). Orientierend lässt sich berechnen, dass die LUCY-Probanden im Laufe von 43 Jahren mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 11,3 % ein- oder mehrfach erkrankt waren. Nur 49 von 659 (7,4 %) antwortenden Kontrollen waren betroffen, aber 113 von 651 (17,4 %) IP litten an Pneumonie. Betroffene zeigten gegenüber Nichterkrankten, wie erwartet, ein signifikant auf das Zweieinhalbfache, nach Adjustierung nach Pys verdoppeltes Lungenkrebsrisiko ( $p < 0,01$ , OR: 2,6, 95 %-KI: 1,8-3,7;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p < 0,01$ , OR: 2,1, 95 %-KI: 1,4-3,0).

Besonders deutlich war dies, wenn bis zu 20 Pys konsumiert wurden, während bei Vielrauchern das krankheitsbedingte Risiko gegenüber dem tabakbedingten in den Hintergrund trat.

Wurden den bis-50jährigen IP nur die 508 ebenso jungen Kontrollen (darunter 36 Betroffene) gegenübergestellt, fielen die Risikoerhöhungen vergleichbar aus ( $p < 0,01$ , OR: 2,8, 95 %-KI: 1,9-4,1;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p < 0,01$ , OR: 2,2, 95 %-KI: 1,4-3,4) – sichtbar vor allem bei Wenigrauchern.

### **3.5.1.2 Chronische Bronchitis und COPD**

Beschrieben wurden Steigerungen des Lungenkrebsrisikos durch diese Vorerkrankung bis auf das 4,2fache des Referenzwertes (Brownson und Alavanja 2000, Littman et al. 2004, Mayne et al. 1999, Sasco et al. 2002). Eine Diskussion möglicher Ursachen dafür findet sich in Kap. 4.1.5.2.2, S. 115-117. Andere Autoren konnten (bei Frauen) keine Assoziationen nachweisen (Turner et al. 2007). Bis zu 5,8 % der nichtrauchenden Bevölkerung sind an einfacher chronischer Bronchitis erkrankt (7,2 % der Raucher) und weitere 13,2 % an COPD (Vestbo und Lange 2002, Geldmacher et al. 2008, Herold et al. 2011). 50 von 653 (7,7 %) antwortenden Kontrollen waren betroffen, hingegen litten 106 von 647 (16,4 %) IP an chronischer Bronchitis. Betroffene zeigten, wie erwartet, ein Nichtvorgeschädigten gegenüber signifikant auf das zweieinhalbfache, nach Adjustierung nach Pys um etwa 60 % erhöhtes Lungenkrebsrisiko ( $p < 0,01$ , OR: 2,4, 95 %-KI: 1,7-3,4;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p < 0,01$ , OR: 1,6, 95 %-KI: 1,1-2,4). Dieses war besonders deutlich, wenn maximal 20 Pys konsumiert wurden, wohingegen bei Vielrauchern das bronchitisch bedingte gegenüber dem tabakbedingten Risiko in den Hintergrund trat.

Wurden den bis-50jährigen IP nur die 503 ebenso jungen Kontrollen (darunter 38 Betroffene) gegenübergestellt, fielen die Risikoerhöhungen vergleichbar aus ( $p < 0,01$ , OR: 2,4, 95 %-KI: 1,6-3,5;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p = 0,02$ , OR: 1,5, 95 %-KI: 1,0-2,3) – sichtbar vor allem bei Wenigrauchern.

### 3.5.1.3 Asthma bronchiale

Für diese Vorerkrankung wurden Risikoerhöhungen zwischen 29 % und 84 % beschrieben (Brown et al. 2005, González-Pérez et al. 2006, Mayne et al. 1999, Wang H et al. 2006), andere Studien konnten keine Assoziation mit Bronchialkarzinomen nachweisen (Ramanakumar et al. 2006, Talbot-Smith et al. 2003). Mögliche Ursachen einer Risikomodulation finden sich in Kap. 4.1.5.2.2, S. 115-117. Die Prävalenz von Asthma ist regional unterschiedlich, West-Ost-Gefälle sind vorhanden, so dass deutschlandweit Werte zwischen 2,0 % und 11,9 % ermittelt wurden (Heinrich et al. 2002, Herold et al. 2011, Kroegel 2001, Renz-Polster et al. 2008). Dem entsprechend waren 20 von 659 (3,0 %) antwortenden Kontrollen betroffen und 39 von 651 (6,0 %) IP litten an Asthma. Betroffene hatten gegenüber Nichterkrankten ein signifikant verdoppeltes Lungenkrebsrisiko ( $p = 0,01$ , OR: 2,0, 95 %-KI: 1,2-3,5). Nach Adjustierung nach Pys war das rein asthmabedingte Risiko, wie erwartet, um etwa 50 % erhöht ( $p = 0,24$ , OR: 1,5, 95 %-KI: 0,8-2,8), jedoch nicht signifikant.

Wurden den bis-50jährigen IP nur die 510 ebenso jungen Kontrollen (darunter 18 Betroffene) gegenübergestellt, fielen die Risikoerhöhungen vergleichbar aus ( $p = 0,06$ , OR: 1,7, 95 %-KI: 1,0-3,1;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}: p = 0,51$ , OR: 1,2, 95 %-KI: 0,6-2,4).

### 3.5.1.4 Lungenemphysem

Für (Lungen-) Emphysematiker wurden Erhöhungen des Lungenkrebsrisikos bis auf das 2,9fache des Referenzwertes beschrieben (Brownson und Alavanja 2000, Littman et al. 2004, Mayne et al. 1999, Ramanakumar et al. 2006, Schabath et al. 2005, Turner et al. 2007). Mögliche Ursachen dafür finden sich in Kap. 4.1.5.2.2, S. 115-117. Bei 10 % der Obduzierten werden klinisch relevante Lungenemphyseme gefunden (Herold et al. 2011). Da nicht wenige dieser Fälle Altersemphyseme sind (Pschyrembel et al. 2010), war (wie erwartet) die Prävalenz der durchschnittlich erst 45jährigen Studienteilnehmer niedriger: 2 von 641 (0,3 %) antwortenden Kontrollen waren betroffen und 10 von 647 (1,5 %) IP litten an einem Lungenemphysem. Betroffene zeigten gegenüber Nichtemphysematikern wie erwartet ein schwach signifikant auf das 5fache, nach Adjustierung nach Pys ein knapp auf das 3fache erhöhtes Lungenkrebsrisiko – dieses

jedoch nicht signifikant ( $p = 0,04$ , OR: 5,0, 95 %-KI: 1,1-23,0;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p = 0,30$ , OR: 2,9, 95 %-KI: 0,6-14,7). Es litten keine weiblichen Kontrollen an Lungenemphysemen. Aufgrund der geringen Prävalenz dieser Vorerkrankung in der Stichprobe sind die ermittelten ORs nur wenig repräsentativ und aussagekräftig – gut sichtbar ist dies an den breiten Konfidenzintervallen, die zudem den Wert 1 einschlossen. So hat es auch keine besondere Bedeutung, dass mittels konditionierter logistischer Regression mit der gesamten Kontrollgruppe eine Risikosteigerung nur um das Vierfache berechnet wurde (OR<sub>kond</sub>: 3,8, 95 %-KI: 2,8-19,6). Wurden den IP allein ihre Geschwister als Kontrollen gegenübergestellt, konnte gar kein OR<sub>kond</sub> berechnet werden. Wurden den bis-50jährigen IP nur die 496 ebenso jungen Kontrollen (darunter 2 Betroffene) gegenübergestellt, ergab sich eine vorerkrankungsbedingte Risikoerhöhung knapp auf das Vierfache bzw. nach Adjustierung nach Tabakkonsum ein verdoppeltes Lungenkrebsrisiko ( $p = 0,08$ , OR: 3,9, 95 %-KI: 0,8-17,8;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p = 0,70$ , OR: 2,1, 95 %-KI: 0,4-11,0). Wieder lassen die den Wert 1 einschließenden, breiten Konfidenzintervalle keine genauen Aussagen über die ORs zu, die auch mangels Signifikanz Zufallsprodukte sein könnten.

### **3.5.1.5 BE, BEP, BEA, BEAP und BAP**

Die Atemwegserkrankungen wurden, u. a. in Hinblick auf die Ausarbeitung des FLK50-Risikoscores, zusätzlich in Kombinationsgruppen auf ihr Potential, das Lungenkrebsrisiko zu modulieren, hin analysiert (vgl. Tabelle 4).

51 von 661 (7,7 %) Kontrollen litten an chronischer Bronchitis und/oder Lungenemphysem (BE) und sogar 110 von 655 (16,8 %) IP waren betroffen. Eine Kontrollperson und sechs IP waren an Beidem erkrankt. Die Betroffenen hatten gegenüber Nichterkrankten ein signifikant auf das Zweieinhalbfache, nach Adjustierung nach Pys um etwa 70 % erhöhtes Lungenkrebsrisiko ( $p < 0,01$ , OR: 2,4, 95 %-KI: 1,7-3,4;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p < 0,01$ , OR: 1,7, 95 %-KI: 1,1-2,5). Das war deutlich sichtbar vor allem bei Teilnehmern, die bis zu 20 Pys konsumiert hatten, während bei Vielrauchern das vorerkrankungsbedingte Risiko gegenüber dem tabakbedingten in den Hintergrund trat. Wurden den bis-50jährigen IP nur die 511 ebenso jungen Kontrollen (darunter 39 Betroffene) gegenübergestellt, fielen die Risikoerhöhungen vergleichbar aus ( $p < 0,01$ ,

OR: 2,4, 95 %-KI: 1,7-3,6; adj<sub>Tabak</sub>: p = 0,02, OR: 1,6, 95 %-KI: 1,0-2,4) – sichtbar vor allem bei Wenigrauchern.

86 von 664 (13,0 %) Kontrollen litten an chronischer Bronchitis und/oder Lungenemphysem und/oder Pneumonie (BEP) und sogar 179 von 655 (27,3 %) IP waren betroffen. 15 Kontrollpersonen und 50 IP waren mehrfach erkrankt. Die Betroffenen hatten gegenüber Nichterkrankten ein signifikant auf das Zweieinhalbfache erhöhtes, nach Adjustierung nach Pys knapp verdoppeltes Lungenkrebsrisiko (p < 0,01, OR: 2,5, 95 %-KI: 1,9-3,4; adj<sub>Tabak</sub>: p < 0,01, OR: 1,8, 95 %-KI: 1,3-2,5). Das war deutlich sichtbar vor allem bei Teilnehmern, die bis zu 20 Pys konsumiert hatten, während bei Vielrauchern das krankheitsbedingte Risiko gegenüber dem tabakbedingten in den Hintergrund trat. Wurden den bis-50jährigen IP nur die 513 ebenso jungen Kontrollen (darunter 63 Betroffene) gegenübergestellt, fielen die Risikoerhöhungen vergleichbar aus (p < 0,01, OR: 2,7, 95 %-KI: 2,0-3,7; adj<sub>Tabak</sub>: p < 0,01, OR: 1,9, 95 %-KI: 1,4-2,7) – sichtbar vor allem bei Wenigrauchern.

58 von 663 (8,8 %) Kontrollen litten an chronischer Bronchitis und/oder Lungenemphysem und/oder Asthma bronchiale (BEA), hingegen waren 128 von 655 (19,5 %) IP betroffen. 14 Kontrollperson und 27 IP waren mehrfach erkrankt. Die Betroffenen hatten gegenüber Nichterkrankten ein signifikant auf das Zweieinhalbfache gesteigertes, nach Adjustierung nach Pys knapp verdoppeltes Lungenkrebsrisiko (p < 0,01, OR: 2,5, 95 %-KI: 1,8-3,5; adj<sub>Tabak</sub>: p < 0,01, OR: 1,8, 95 %-KI: 1,3-2,6). Das war deutlich sichtbar vor allem bei Teilnehmern, die bis zu 20 Pys konsumiert hatten, während bei Vielrauchern das krankheitsbedingte Risiko gegenüber dem tabakbedingten in den Hintergrund trat. Wurden den bis-50jährigen IP nur die 513 ebenso jungen Kontrollen (darunter 46 Betroffene) gegenübergestellt, fielen die Risikoerhöhungen vergleichbar aus (p < 0,01, OR: 2,5, 95 %-KI: 1,7-3,5; adj<sub>Tabak</sub>: p = 0,03, OR: 1,7, 95 %-KI: 1,1-2,5) – sichtbar vor allem bei Wenigrauchern.

91 von 665 (13,7 %) Kontrollen litten an chronischer Bronchitis und/oder Lungenemphysem und/oder Asthma bronchiale und/oder Pneumonie (BEAP), hingegen waren 194 von 655 (29,6 %) IP betroffen. 30 Kontrollpersonen und 74 IP waren mehrfach erkrankt. Die Betroffenen zeigten ein gegenüber Nichterkrankten signifikant auf das Zweieinhalbfache gesteigertes, nach Adjustierung nach Pys verdoppeltes Lungenkrebsrisiko (p < 0,01, OR: 2,6, 95 %-KI: 2,0-3,5; adj<sub>Tabak</sub>: p < 0,01, OR: 2,0, 95 %-KI: 1,4-2,6). Das war besonders deutlich sichtbar bei Teilnehmern, die bis zu 20 Pys konsumiert hatten, während bei Vielrauchern das krankheitsbedingte Risiko

gegenüber dem tabakbedingten etwas in den Hintergrund trat. Wurden den bis-50jährigen IP nur die 514 ebenso jungen Kontrollen (darunter 68 Betroffene) gegenübergestellt, fielen die Risikoerhöhungen vergleichbar aus ( $p < 0,01$ , OR: 2,8, 95 %-KI: 2,0-3,7;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p < 0,01$ , OR: 2,0, 95 %-KI: 1,4-2,8) – sichtbar vor allem bei Rauchern.

Wurde das Lungenemphysem, das bei kaum einem der jungen LUCY-Probanden diagnostiziert worden war (vgl. Kap. 3.5.1.4, S. 74-75), außer Acht gelassen, ergaben sich fast die gleichen Werte: 90 von 665 (13,5 %) Kontrollen litten an chronischer Bronchitis und/oder Asthma bronchiale und/oder Pneumonie (BAP), hingegen waren 191 von 654 (29,2 %) IP betroffen. 30 Kontrollpersonen und 74 IP waren mehrfach erkrankt. Die Betroffenen zeigten ein gegenüber Nichterkrankten signifikant auf das Zweieinhalbfache gesteigertes, nach Adjustierung nach Pys knapp verdoppeltes Lungenkrebsrisiko ( $p < 0,01$ , OR: 2,6, 95 %-KI: 2,0-3,5;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p < 0,01$ , OR: 1,9, 95 %-KI: 1,4-2,6). Das war deutlich sichtbar vor allem bei Teilnehmern, die bis zu 20 Pys konsumiert hatten, während bei Vielrauchern das krankheitsbedingte Risiko gegenüber dem tabakbedingten in den Hintergrund trat. Wurden den bis-50jährigen IP nur die 514 ebenso jungen Kontrollen (darunter 67 Betroffene) gegenübergestellt, fielen die Risikoerhöhungen vergleichbar aus ( $p < 0,01$ , OR: 2,8, 95 %-KI: 2,0-3,7;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p < 0,01$ , OR: 2,0, 95 %-KI: 1,4-2,8) – sichtbar vor allem bei Rauchern.

### **3.5.1.6 Tuberkulose**

Für Tuberkulosekranke wurden Risikosteigerungen (v. a. für Adenokarzinome) bis auf das 10fache des Referenzwertes bzw. eine 30fache Erhöhung der Mortalität an Lungenkrebs bei unter-75Jährigen beschrieben (Alavanja et al. 1992, Hinds et al. 1982, Kreuzer et al. 2002, Littman et al. 2004, Tocque et al. 2005, Wu et al. 1988, Wu et al. 1995). Mögliche Ursachen dafür werden in Kap. 4.1.5.2.2, S. 115-117 diskutiert. Die Inzidenz liegt derzeit in Deutschland etwa zwischen 0,005 % und 0,015 % (Haas et al. 2006, Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008), woraus sich orientierend berechnen lässt, dass die LUCY-Probanden im Laufe von 43 Jahren mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 0,3 % bis 0,7 % mindestens einmal erkrankt waren. Da jedoch die Inzidenz in früheren Jahren höher war (Steinbrück und Herrmann 1982), liegt auch die tatsächliche Lebenszeitinzidenz der heute 45Jährigen höher. 10 von 660 (1,5 %) antwortenden

Kontrollen waren betroffen und 13 von 651 (2,0 %) IP litten an Tuberkulose. Betroffene zeigten Nichterkrankten gegenüber ein nicht signifikant leicht erhöhtes Lungenkrebsrisiko ( $p = 0,54$ , OR: 1,3, 95 %-KI: 0,6-3,0), welches sich durch Adjustierung nach Pys unerwartet dem Nichtbetroffener anglich ( $p = 0,36$ , OR: 1,1, 95 %-KI: 0,4-2,7). Das Lungenkrebsrisiko betroffener Männer war, wie erwartet, nicht signifikant, nach Adjustierung noch um etwa 60 % erhöht ( $p = 0,42$ , OR: 1,8, 95 %-KI: 0,5-5,7;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p = 0,16$ , OR: 1,6, 95 %-KI: 0,4-5,7). Das Risiko der Frauen war nach Adjustierung unerwartet nicht signifikant vermindert ( $p = 1,00$ , OR: 0,8, 95 %-KI: 0,2-3,1;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p = 0,63$ , OR: 0,6, 95 %-KI: 0,1-2,8). Mangels Signifikanz und da die 95 %-KIs den Wert 1,0 einschließen, könnten diese Ergebnisse auch Zufallsprodukte sein.

Wurden den bis-50jährigen IP nur die 509 ebenso jungen Kontrollen (darunter 4 Betroffene) gegenübergestellt, ergab sich eine vorerkrankungsbedingte Risikoerhöhung auf das Zweieinhalbfache bzw. nach Adjustierung nach Tabakkonsum ein knapp verdoppeltes Lungenkrebsrisiko ( $p = 0,14$ , OR: 2,6, 95 %-KI: 0,8-7,9;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p = 0,31$ , OR: 1,8, 95 %-KI: 0,5-6,1). Mangels Signifikanz könnten diese Ergebnisse Zufallsprodukte sein, zudem lassen die den Wert 1,0 einschließenden, relativ breiten Konfidenzintervalle keine genauen Aussagen über die ORs zu.

### **3.5.1.7 Weitere pneumonologische Erkrankungen**

Weitere pathologische Ereignisse und Zustände des pneumonologischen Formenkreises wurden zusammengefasst. Sie waren traumatisch, toxisch, degenerativ, infektiös-immunologisch, genetisch oder kardiovaskulär bedingt. Eine Erhöhung des Lungenkrebsrisikos aufgrund direkter Gewebsschädigung wurde erwartet (vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9, Kap. 4.1.5.2.2, S. 115-117). 7 von 201 (3,5 %) antwortenden Kontrollen waren betroffen und 31 von 224 (13,8 %) IP litten an 32 (weiteren) pneumonologischen Erkrankungen. Betroffene zeigten gegenüber Nichterkrankten wie erwartet ein tabakunabhängiges, signifikant bis etwa auf das Viereinhalbfache erhöhtes Lungenkrebsrisiko ( $p < 0,01$ , OR: 4,5, 95 %-KI: 1,9-10,4;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p < 0,01$ , OR: 4,7, 95 %-KI: 1,9-11,6). Die Lungenkrebswahrscheinlichkeit der Männer war wie erwartet tabakunabhängig nicht signifikant bis knapp auf das Dreifache erhöht ( $p = 0,10$ , OR: 2,7, 95 %-KI: 0,9-8,3;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p = 0,12$ , OR: 2,9, 95 %-KI: 0,9-9,8). Das

Karzinomrisiko betroffener Frauen war wie erwartet sogar signifikant, ebenfalls tabakunabhängig bis etwa auf das Sechseinhalbfache dessen Nichterkrankter gesteigert ( $p < 0,01$ , OR: 6,4, 95 %-KI: 1,7-23,5;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p < 0,01$ , OR: 6,5, 95 %-KI: 1,7-24,3). Sichtbar war das vor allem, wenn bis zu 20 Pys geraucht wurden, bei Vielraucherinnen trat hingegen das vorerkrankungsbedingte Risiko gegenüber dem tabakbedingten in den Hintergrund. Die nicht signifikanten Ergebnisse der Männer könnten auch Zufallsprodukte sein.

Anzumerken ist, dass beide mittels konditionierter logistischer Regression berechneten ORs auffallend höher sind, als die der nicht konditionierten – sowohl unter Einbeziehung der gesamten Kontrollgruppe (OR<sub>kond</sub>: 10,0, 95 %-KI: 1,3-79,6), als auch bei alleiniger Gegenüberstellung von IP und Geschwistern (OR<sub>kond</sub>: 6,3, 95 %-KI: 0,8-52,2 vs. OR: 4,0, 95 %-KI: 1,6-10,1). Jedoch sind diese ORs aufgrund der sehr breiten Konfidenzintervalle nicht sehr aussagekräftig.

Wurden den bis-50jährigen IP nur die 147 ebenso jungen Kontrollen (darunter 6 Betroffene) gegenübergestellt, ergab sich eine vorerkrankungsbedingte, tabakunabhängige, knappe Vierfachung des Lungenkrebsrisikos ( $p < 0,01$ , OR: 3,8, 95 %-KI: 1,5-9,3;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p = 0,07$ , OR: 3,7, 95 %-KI: 1,5-9,5). Wiederum lassen relativ breiten Konfidenzintervalle keine genauen Aussagen über die ORs zu; das nicht signifikante OR könnte mangels Signifikanz auch nur ein Zufallsprodukt sein.

### 3.5.2 *Herz-Kreislauf-Erkrankungen*

Die zweite Sammelkategorie umfasst pathologische Ereignisse, die das Herz und/oder den Kreislauf betreffen. Denkbar waren Steigerungen oder Minderungen des Lungenkrebsrisikos (vgl. Kap. 4.1.5.2.3, S. 117-118). Insgesamt waren 161 von 674 (23,9 %) antwortenden Kontrollen 181mal betroffen, aber nur 97 von 657 (14,8 %) IP litten an 115 kardiovaskulären Erkrankungen. Betroffene zeigten, wie erwartet, gegenüber Nichterkrankten ein tabakunabhängig signifikant halbiertes Lungenkrebsrisiko ( $p < 0,01$ , OR: 0,5, 95 %-KI: 0,4-0,7;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p < 0,01$ , OR: 0,5, 95 %-KI: 0,4-0,7). Das war besonders bei Vielrauchern sichtbar.

Die geschlossen abgefragten Vorerkrankungen Myokardinfarkt und arterielle Hypertonie wurden, wie auch die Gruppe der weiteren kardiovaskulären Krankheiten, einzeln analysiert und bewertet.

### **3.5.2.1 Arterielle Hypertonie**

Minderungen des Lungenkrebsrisikos um bis zu 72 % wurden beobachtet, aber auch Steigerungen um bis zu 61 %; bei männlichen Rauchern blieb das Lungenkrebsrisiko sogar um bis zu 10 % pro 10 mmHg über dem Grenzwert erhöht (Lindgren et al. 2003, Lindgren et al. 2005, Michels et al. 1998, van der Knaap et al. 2008). Mögliche Ursachen werden in Kap. 4.1.5.2.3, S. 117-118 diskutiert. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie beträgt in Deutschland bis zu 57 % bei unter-65jährigen Männern und bis zu 32 % bei gleichaltrigen Frauen, wobei ein Nord-Süd-Gefälle existiert (Löwel et al. 2006 a, Renz-Polster et al. 2008). 133 von 663 (20,1 %) antwortenden Kontrollen waren betroffen und nur 76 von 653 (11,6 %) IP litten an arterieller Hypertonie. Betroffene zeigten, wie erwartet, gegenüber Nichterkrankten ein tabakunabhängig signifikant halbiertes Lungenkrebsrisiko ( $p < 0,01$ , OR: 0,5, 95 %-KI: 0,4-0,7;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}: p < 0,01$ , OR: 0,5, 95 %-KI: 0,4-0,7). Das war vor allem bei Vielrauchern sichtbar.

### **3.5.2.2 Myokardinfarkt**

Bei an Myokardinfarkt Erkrankten wurden Minderungen des Lungenkrebsrisikos um bis zu 72 % beschrieben (Khurana et al. 2007, Taylor ML et al. 2008, van der Knaap et al. 2008), andere Autoren konnten diesen Effekt jedoch nicht beobachten (Coogan et al. 2007, Friedman et al. 2008). Mögliche Ursachen dafür werden in Kap. 4.1.5.2.3, S. 117-118 diskutiert. Die orientierende Lebenszeitinzidenz der durchschnittlich 45jährigen Studienteilnehmer, die bis vor zwei Jahren mindestens einen Herzinfarkt erlitten zu haben, betrug 0,12 % (♀) bis 0,77 % (♂) (Löwel et al. 2006 b). 14 von 663 (2,1 %) antwortenden Kontrollpersonen waren betroffen und 8 von 655 (1,2 %) IP litten an Myokardinfarkt. Betroffene zeigten, wie erwartet, gegenüber Nichterkrankten ein knapp halbiertes Lungenkrebsrisiko ( $p = 0,28$ , OR: 0,6, 95 %-KI: 0,2-1,4). Durch Adjustierung nach Pys sank es, ebenfalls nicht signifikant, weiter – insgesamt um etwa 60 %

( $p = 0,31$ , OR: 0,4, 95 %-KI: 0,1-1,1). Diesen scheinbar protektiven Effekt betreffend bleibt jedoch eine gewisse Unsicherheit, da das 95 %-KI den Wert 1,0 einschließt, zudem könnten die Ergebnisse mangels Signifikanz auch nur Zufallsprodukte sein.

### **3.5.2.3 Weitere kardiovaskuläre Krankheiten**

In dieser Gruppe wurden degenerativ, ischämisch, thrombotisch, idiopathisch, genetisch, metabolisch oder infektiös bedingte pathologische Ereignisse und Zustände zusammengefasst, die Herz, Gefäßsystem oder Blut betreffen. Denkbar waren Steigerungen oder Minderungen des Lungenkrebsrisikos (vgl. Kap. 4.1.5.2.3, S. 117-118). 29 von 201 (14,4 %) antwortenden Kontrollen waren 34mal betroffen und 27 von 224 (12,1 %) IP litten an 31 (weiteren) kardiovaskulären Erkrankungen. Betroffene zeigten gegenüber Nichterkrankten, wie erwartet, ein kaum tabakabhängig nicht signifikant leicht vermindertes Lungenkrebsrisiko ( $p = 0,48$ , OR: 0,8, 95 %-KI: 0,5-1,4;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}: p = 0,06$ , OR: 0,7, 95 %-KI: 0,4-1,2). Das Karzinomrisiko der Männer separat betrachtet war nicht signifikant knapp halbiert, nach Adjustierung nach Pys nicht signifikant sogar um etwa  $\frac{2}{3}$  gesenkt ( $p = 0,16$ , OR: 0,6, 95 %-KI: 0,3-1,2;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}: p = 0,05$ , OR: 0,3, 95 %-KI: 0,1-0,8). Das war vor allem bei Vielrauchern sichtbar. Das Lungenkrebsrisiko der Frauen wurde durch die kardiovaskuläre Vorerkrankung scheinbar nicht beeinflusst ( $p = 0,82$ , OR: 0,9, 95 %-KI: 0,4-2,2;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}: p = 0,10$ , OR: 1,0, 95 %-KI: 0,4-2,4). Mangels Signifikanz und da das 95 %-KI den Wert 1,0 einschließt, bleibt eine gewisse Unsicherheit.

### **3.5.3 Infektionen und Störungen des Immunsystems**

Die dritte Kategorie umfasste pathologische Ereignisse, die durch eine insuffiziente oder fehlgesteuerte Antwort des Immunsystems hervorgerufen wurden, wie sie auch die Kanzerogenese begünstigen kann (vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9, Kap. 4.1.5.2.4, S. 118-119). Insgesamt waren 85 von 674 (12,6 %) antwortenden Kontrollpersonen 100mal betroffen und 59 von 657 (9,0 %) IP litten an 64 Infektionen und/oder Störungen des Immunsystems. Betroffene zeigten gegenüber Nichterkrankten unerwartet ein

tabakunabhängig signifikant leicht gesenktes Lungenkrebsrisiko ( $p = 0,03$ , OR: 0,7, 95 %-KI: 0,5-1,0;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}: p < 0,01$ , OR: 0,7, 95 %-KI: 0,5-1,0). Das war besonders bei Vielrauchern sichtbar. Diesen kanzeroprotektiven Effekt betreffend bleibt jedoch eine gewisse Unsicherheit, da das 95 %-KI den Wert 1,0 einschließt.

Die Gruppen der autoimmunologischen Geschehen und Infektionserkrankungen wurden, wie auch die geschlossen abgefragte Rheumatoide Arthritis, einzeln analysiert und bewertet.

### **3.5.3.1 Rheumatoide Arthritis**

Es wurden Erhöhungen des Lungenkrebsrisikos bis auf das 2,9fache beschrieben (Abásolo et al. 2008, Bernatsky et al. 2008, Buchbinder et al. 2008, Leandro und Isenberg 2001, Mellekjaer et al. 1998, Naz und Symmons 2007, Smitten et al. 2008, Thomas E et al. 2000, Wolfe und Michaud 2007), aber auch Minderungen um bis zu 79 % (Harris et al. 2007). Mögliche Ursachen dafür werden in Kap. 4.1.5.2.4, S. 118-119 diskutiert. Die Prävalenz der Rheumatoiden Arthritis wird bei Westeuropäern unter 55 Jahren auf etwa 1 % geschätzt (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008). Etwas häufiger trat sie bei den LUCY-Teilnehmern auf: 23 von 662 (3,5 %) antwortenden Kontrollen waren betroffen und 14 von 653 (2,1 %) IP litten an dieser Erkrankung. Betroffene zeigten wie erwartet gegenüber Nichterkrankten ein kaum tabakabhängig etwa halbiertes Lungenkrebsrisiko ( $p = 0,18$ , OR: 0,6, 95 %-KI: 0,3-1,2;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}: p < 0,01$ , OR: 0,5, 95 %-KI: 0,2-1,0), was besonders bei Vielrauchern sichtbar war. Da jedoch das 95 %-KI den Wert 1,0 einschließt, blieb den kanzeroprotektiven Effekt betreffend eine gewisse Unsicherheit.

### **3.5.3.2 Fehlsteuerungen des Immunsystems**

In dieser Gruppe wurden Atopien, Überempfindlichkeitsreaktionen und (rheumatologische) Autoimmunerkrankungen zusammengefasst. Asthma wurde hier nicht berücksichtigt, da sein kanzerogenes Potential in erster Linie auf lokale Effekte zurückzuführen ist (vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9). Beobachtet wurden sowohl Minderungen des Lungenkrebsrisikos um bis zu 43 % (vor allem bei Heuschnupfen-Patienten) als

auch Steigerungen um bis zu 29 %, in anderen Studien wurden keine Assoziationen gefunden (Gorlova et al. 2006, Merrill et al. 2007, Schabath et al. 2005, Talbot-Smith et al. 2003, Turner et al. 2005, Wang H et al. 2006). Mögliche Ursachen dafür werden in Kap. 4.1.5.2.4, S. 118-119 diskutiert. Die Prävalenz allergischer Reaktionen etwa beträgt in der hiesigen Bevölkerung bis zu 44,5 % (Heinrich et al. 2002). 26 von 201 (12,9 %) antwortenden Kontrollen waren betroffen und nur 14 von 224 (6,3 %) IP litten an 15 Fehlsteuerungen des Immunsystems. Betroffene zeigten wie erwartet gegenüber Nichterkrankten ein tabakunabhängig halbiertes Lungenkrebsrisiko ( $p = 0,02$ , OR: 0,4, 95 %-KI: 0,2-0,9;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}: p = 0,15$ , OR: 0,5, 95 %-KI: 0,3-1,1). Mangels Signifikanz des  $\text{OR}_{\text{adj}}$  und da sein 95 %-KI den Wert 1,0 einschließt, könnte das Ergebnis auch ein Zufallsprodukt sein.

### **3.5.3.3 Infektionskrankheiten**

In dieser Kategorie wurden alle systemischen und schweren lokalen Infektionen zusammengefasst, sofern sie nicht wie z. B. Tuberkulose in erster Linie durch lokale Schädigung zur Kanzerogenese prädisponieren (vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9, Kap. 3.5.1, S. 72). Beschrieben wurden Steigerungen des Lungenkrebsrisikos um bis zu 31 % (Didham et al. 2005, Zhang et al. 2008), aber auch Minderungen wären denkbar gewesen – mögliche Ursachen werden in Kap. 4.1.5.2.4, S. 118-119 diskutiert. 42 von 201 (20,9 %) antwortenden Kontrollen waren 51mal betroffen und 32 von 224 (14,3 %) IP litten an 35 Infektionserkrankungen. Betroffene zeigten wie erwartet gegenüber Nichterkrankten ein tabakunabhängig nicht signifikant schwach vermindertes Lungenkrebsrisiko ( $p = 0,08$ , OR: 0,6, 95 %-KI: 0,4-1,1;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}: p = 0,40$ , OR: 0,7, 95 %-KI: 0,4-1,2). Mangels Signifikanz und da das 95 %-KI den Wert 1,0 einschließt, könnten die Ergebnisse auch Zufallsprodukte sein.

### **3.5.4 *Erkrankungen am Stoffwechsel beteiligter Organe***

Der vierten Kategorie wurden pathologische Ereignisse und Zustände aller an Nahrungsaufnahme, Metabolisierung und Ausscheidung beteiligten Organe subsumiert.

Steigerungen oder Minderungen des Lungenkrebsrisikos waren denkbar (vgl. Kap. 4.1.5.2.5, S. 119-121). Insgesamt waren 137 von 674 (20,3 %) antwortenden Kontrollen 164mal betroffen und 147 von 657 (22,4 %) IP litten an 173 Erkrankungen der am Stoffwechsel beteiligten Organe. Betroffene zeigten gegenüber Nichterkrankten kein signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko ( $p = 0,39$ , OR: 1,1, 95 %-KI: 0,9-1,5;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p = 0,80$ , OR: 1,0, 95 %-KI: 0,8-1,4).

Die geschlossen abgefragten Diabetes mellitus und gastroduodenale Ulkuskrankheit wurden, wie auch die offen angegebenen gastroenterologisch-endokrinologischen und nephrologisch-urologischen Erkrankungen, separat analysiert und bewertet.

#### **3.5.4.1 Diabetes mellitus**

Beschrieben wurden Reduktionen des Lungenkrebsrisikos für Diabetiker um bis zu 33 %, andere Autoren beobachteten hingegen eine Steigerung bis auf das 2,1fache des Referenzwertes, Dritte sahen keine Assoziation (Govindarajan et al. 2007, Hall et al. 2005, Hemminki et al. 2010, Ramos-Nino et al. 2007, Rousseau et al. 2006, Schiel et al. 2005, Steenland et al. 1995). Mögliche Ursachen dafür werden in Kap. 4.1.5.2.5, S. 119-121 diskutiert. In Deutschland sind zwischen 6,9 % und 8,0 % der Bevölkerung und bis zu 2,4 % der unter-50Jährigen erkrankt (Hauner et al. 2003, Herold et al. 2011, Icks et al. 2005, Renz-Polster et al. 2008). Etwas häufiger trat der Diabetes mellitus in der LUCY-Stichprobe auf: 30 von 662 (4,5 %) antwortenden Kontrollen waren betroffen und 27 von 656 (4,1 %) IP litten daran. Betroffene zeigten wie erwartet gegenüber Nichterkrankten ein tabakunabhängig nicht signifikant schwach vermindertes Lungenkrebsrisiko ( $p = 0,79$ , OR: 0,9, 95 %-KI: 0,5-1,5;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p = 0,50$ , OR: 0,8, 95 %-KI: 0,4-1,4). Während die Lungenkrebswahrscheinlichkeit diabetischer Männer tabakunabhängig nicht signifikant leicht gesenkt war ( $p = 0,24$ , OR: 0,6, 95 %-KI: 0,3-1,2;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p = 0,10$ , OR: 0,6, 95 %-KI: 0,3-1,2), zeigten betroffene Frauen keine signifikante Risikomodulierung ( $p = 0,81$ , OR: 1,2, 95 %-KI: 0,5-3,2;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p = 0,41$ , OR: 1,1, 95 %-KI: 0,4-3,3). Vielleicht sind die Ergebnisse mangels Signifikanz nur Zufallsprodukte, zudem bleibt eine gewisse Unsicherheit, da das 95 %-KI den Wert 1,0 einschließt.

### **3.5.4.2 Gastroduodenale Ulkuserkrankung**

Für diese Vorerkrankung wurden Erhöhungen des Lungenkrebsrisikos bis auf das 3,9fache des Referenzwertes, aber auch Risikominderungen beschrieben (Caygill und Hill 1992, Caygill et al. 1991, Hole et al. 1987, Kubecova et al. 2011, Møller und Toftgaard 1991, Møller et al. 1989). Mögliche Ursachen dafür werden in Kap. 4.1.5.2.5, S. 119-121 diskutiert. Die Inzidenz der gastroduodenalen Ulkuserkrankung beträgt etwa 0,2 % bis 0,8 % (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008). Orientierend lässt sich berechnen, dass der LUCY-Durchschnittsteilnehmer im Laufe von 43 Jahren mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 8,3 % bis vor 2 Jahren ein- oder mehrfach erkrankt war. Entsprechend waren 41 von 664 (6,2 %) antwortenden Kontrollen betroffen und 55 von 654 (8,4 %) IP litten an der gastroduodenalen Ulkuserkrankung. Betroffene zeigten gegenüber Nichterkrankten ein nicht signifikant leicht erhöhtes Lungenkrebsrisiko ( $p = 0,14$ , OR: 1,4, 95 %-KI: 0,9-2,1), welches sich durch Adjustierung nach Pys unerwartet dem Nichterkrankten angeglichen ( $p = 0,88$ , OR: 1,0, 95 %-KI: 0,6-1,6). Separat betrachtet war die Lungenkrebswahrscheinlichkeit der Männer mit Zustand nach gastroduodenalem Ulkus (unerwartet) schwach tabakabhängig, nicht signifikant leicht vermindert ( $p = 0,80$ , OR: 0,9, 95 %-KI: 0,6-1,5;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}: p = 0,57$ , OR: 0,7, 95 %-KI: 0,4-1,3). Das Karzinomrisiko betroffener Frauen war wie erwartet nicht signifikant zunächst verdoppelt, nach Adjustierung noch um etwa 70 % erhöht ( $p = 0,07$ , OR: 2,1, 95 %-KI: 1,0-4,6;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}: p = 0,42$ , OR: 1,7, 95 %-KI: 0,7-3,8). Mangels Signifikanz könnten die Ergebnisse Zufallsprodukte sein, zudem bleibt eine gewisse Unsicherheit, da die 95 %-KIs jeweils den Wert 1,0 einschließen.

### **3.5.4.3 Weitere gastroenterologisch-endokrinologische Erkrankungen**

Es wurden offen angegebene Erkrankungen zusammengefasst, die Gastrointestinaltrakt, Leber und endokrine Organe betrafen. Darunter fielen entzündlich-infektiöse, post-/traumatische, degenerative, autoimmunologische, endokrinologische und metabolische pathologische Ereignisse oder Zustände. Erwartet wurde am ehesten eine Korrelation der Vorerkrankung mit dem Auftreten von Bronchialkarzinomen; mögliche Ursachen dafür werden in Kap. 4.1.5.2.5, S. 119-121 diskutiert. 71 von 201 (35,3 %) antwortenden Kontrollen waren insgesamt 81mal betroffen und 72 von 224 (32,1 %) IP

litten an 82 gastroenterologisch-endokrinologischen Erkrankungen. Betroffene zeigten gegenüber Nichterkrankten unerwartet ein tabakunabhängig nicht signifikant minimal vermindertes Lungenkrebsrisiko ( $p = 0,54$ , OR: 0,9, 95 %-KI: 0,6-1,3;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}: p = 0,38$ , OR: 0,9, 95 %-KI: 0,6-1,4). Männer mit dieser Vorerkrankung hatten, separat betrachtet, unerwartet eine kaum tabakabhängig nicht signifikante um bis zu 40 % verminderte Lungenkrebswahrscheinlichkeit ( $p = 0,27$ , OR: 0,7, 95 %-KI: 0,4-1,3;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}: p = 0,15$ , OR: 0,6, 95 %-KI: 0,3-1,2). Betroffene Frauen zeigten tabakunabhängig keine signifikante Risikominderung ( $p = 0,89$ , OR: 1,1, 95 %-KI: 0,6-1,9;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}: p = 0,64$ , OR: 1,1, 95 %-KI: 0,6-2,0). Mangels Signifikanz könnten die Ergebnisse nur Zufallsprodukte sein, zudem bleibt eine gewisse Unsicherheit, da die 95 %-KIs jeweils den Wert 1,0 einschließen.

#### **3.5.4.4 Nephrologisch-urologische Erkrankungen**

Dieser Gruppe wurden Erkrankungen der Niere und ableitenden Harnwege subsumiert. Es handelte sich vor allem um degenerative und infektiöse Erkrankungen und Funktionsstörungen. Denkbar waren sowohl vorerkrankungsbedingte Steigerungen, als auch Senkungen des Lungenkrebsrisikos; mögliche Ursachen dafür werden in Kap. 4.1.5.2.5, S. 119-121 diskutiert. 12 von 201 (6,0 %) antwortenden Kontrollen waren betroffen und 8 von 224 (3,6 %) IP litten an 9 nephrologisch-urologischen Erkrankungen. Betroffene zeigten wie erwartet eine Nichterkrankten gegenüber nicht signifikante knappe Halbierung des Lungenkrebsrisikos, die nach Adjustierung jedoch nicht mehr sichtbar war ( $p = 0,26$ , OR: 0,6, 95 %-KI: 0,2-1,5;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}: p = 0,65$ , OR: 1,0, 95 %-KI: 0,4-2,7). Mangels Signifikanz und da das 95 %-KI den Wert 1,0 einschließt, bleibt eine gewisse Unsicherheit.

Anzumerken ist, dass das OR der konditionierten logistischen Regression mit der gesamten Kontrollgruppe stark abwich ( $\text{OR}_{\text{kond}}: 7,0$ , 95 %-KI: 0,8-64,6). Aufgrund des sehr breiten KIs ist dieses OR aber nicht sehr aussagekräftig. Wurden den IP allein ihre Geschwister als Kontrollen gegenübergestellt, konnte kein  $\text{OR}_{\text{kond}}$  berechnet werden.

### 3.5.5 *Weitere Erkrankungen*

Die fünfte Kategorie umfasste Fehlfunktionen des Nervensystems, der Sinnes- und Fortpflanzungsorgane sowie degenerativ-traumatische Erkrankungen.

#### **3.5.5.1 Erkrankungen des Nervensystems und der Sinnesorgane**

Die Erkrankungen des Nervensystems und der Sinnesorgane wurden aufgrund der Heterogenität der Gruppe getrennt analysiert, zudem wurde die geschlossen abgefragte Multiple Sklerose separat betrachtet.

##### 3.5.5.1.1 Multiple Sklerose

Bei (v. a. männlichen und nicht immunsuppressiv behandelten) MS-Patienten wurde ein bis um 36 % vermindertes Krebsrisiko beschrieben (Lebrun et al. 2008, Nielsen et al. 2006, Palo et al. 1977). Mögliche Ursachen sind in Kap. 4.1.5.2.6, S. 121-123 diskutiert. Die stark vom Geburtsland abhängige Prävalenz dieser Vorerkrankung beträgt in Mitteleuropa etwa 0,03 % bis 0,15 % (Flachenecker et al. 2005, Hein und Hopfenmüller 2000, Poeck und Hacke 2006). Während Kontrollpersonen etwas häufiger an dieser Krankheit litten, 4 von 660 (0,6 %) Antwortenden waren betroffen, war keiner der 655 IP erkrankt. Darum konnte auch keine Modulation des Lungenkrebsrisikos ermittelt werden.

##### 3.5.5.1.2 Weitere nervenheilkundlichen Erkrankungen

In dieser Kategorie wurden offen angegebene pathologische Ereignisse und Zustände neurologischer, psychosomatischer und psychiatrischer Natur zusammengefasst. Messbare Assoziationen von psychiatrischen Erkrankungen und Lungenkrebsfällen wurden bisher nicht beschrieben (Shipley et al. 2007). Eine Diskussion möglicher Ursachen einer eventuellen Risikomodulation findet sich in Kap. 4.1.5.2.6, S. 121-123.

30 von 201 (14,9 %) antwortenden Kontrollen waren betroffen und 30 von 224 (13,4 %) IP litten an 31 nervenheilkundlichen Erkrankungen. Das Lungenkrebsrisiko derer, die an einer nervenheilkundlichen Vorerkrankung litten, war gegenüber Nichterkrankten tabakunabhängig leicht vermindert ( $p = 0,68$ , OR: 0,9, 95 %-KI: 0,5-1,5;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p = 0,10$ , OR: 0,8, 95 %-KI: 0,5-1,5). Bei Männern separat betrachtet war, wie erwartet, keine signifikante Risikominderung sichtbar ( $p = 0,68$ , OR: 1,2, 95 %-KI: 0,5-2,9;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p = 0,56$ , OR: 1,1, 95 %-KI: 0,4-2,8). Die Frauen hingegen hatten ein tabakunabhängig nicht signifikant fast halbiertes Krebsrisiko ( $p = 0,22$ , OR: 0,6, 95 %-KI: 0,2-1,3;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p = 0,18$ , OR: 0,6, 95 %-KI: 0,2-1,4). Mangels Signifikanz könnten die Ergebnisse nur Zufallsprodukte sein, zudem bleibt eine gewisse Unsicherheit, da die 95 %-KIs jeweils den Wert 1,0 einschließen.

#### 3.5.5.1.3 Erkrankungen der Sinnesorgane

Offen angegebene pathologische Ereignisse aus den Bereichen Augen- und HNO-Heilkunde sowie Dermatologie (ausgenommen Atopien und immunologische Geschehen) wurden zusammengefasst auf ihr Risikopotential hin untersucht. Erwartet wurde am ehesten eine Steigerung des Lungenkrebsrisikos durch die Vorerkrankung, mögliche Ursachen dafür werden in Kap. 4.1.5.2.6, S. 121-123 diskutiert. 16 von 201 (8,0 %) antwortenden Kontrollen waren betroffen und 20 von 224 (8,9 %) IP litten an 24 Erkrankungen der Sinnesorgane. Für Betroffene konnte gegenüber Nichterkrankten unerwartet keine signifikante Erhöhung des Lungenkrebsrisikos ermittelt werden ( $p = 0,73$ , OR: 1,1, 95 %-KI: 0,6-2,3;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}$ :  $p = 0,32$ , OR: 1,3, 95 %-KI: 0,6-2,7).

#### 3.5.5.2 Erkrankungen der Fortpflanzungsorgane

Dieser Kategorie wurden pathologische Ereignisse und Zustände subsumiert, die Fortpflanzungsorgane und Schwangerschaft betreffen. Dadurch bedingt hätte das Lungenkrebsrisiko steigen, sinken oder unbeeinflusst bleiben können – mögliche Ursachen dafür werden in Kap. 4.1.5.2.6, S. 121-123 diskutiert. 36 von 201 (17,9 %) antwortenden Kontrollen waren insgesamt 39mal betroffen, aber nur 21 von 224 (9,4 %) IP gaben 22 Erkrankungen der Fortpflanzungsorgane an. Da diese

Vorerkrankungen bei Männern und Frauen sehr verschieden sind, wurden die Analysen sofort nach Geschlechtern getrennt durchgeführt: Erkrankte Männer zeigten Nichtbetroffenen gegenüber unerwartet keine signifikante Senkung des Lungenkrebsrisikos ( $p = 1,00$ , OR: 1,0, 95 %-KI: 0,1-11,1;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}: p = 1,00$ , OR: 0,8, 95 %-KI: 0,1-14,7). Frauen mit gynäkologischer Vorerkrankung zeigten gegenüber Nichtbetroffenen wie erwartet ein kaum tabakabhängig nicht signifikant leicht vermindertes Lungenkrebsrisiko ( $p = 0,52$ , OR: 0,8, 95 %-KI: 0,4-1,5;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}: p = 0,21$ , OR: 0,7, 95 %-KI: 0,4-1,4). Mangelnde Signifikanz, das breite Konfidenzintervall der Männer und die Tatsache, dass die 95 %-KIs den Wert 1,0 einschließen, lassen keine genauen Aussagen zu.

Anzumerken ist, dass keine  $\text{OR}_{\text{kond}}$  berechnet werden konnten.

### **3.5.5.3 Degenerativ-traumatische Erkrankungen**

In dieser Gruppe wurden orthopädische, degenerative und traumatologische Ereignisse und Zustände, die vor allem den Bewegungsapparat betrafen, zusammengefasst. Denkbar waren sowohl vorerkrankungsbedingte Steigerungen, Minderungen oder keine Modulation des Lungenkrebsrisikos. Mögliche Ursachen dafür werden in Kap. 4.1.5.2.6, S. 121-123 diskutiert. 37 von 201 (18,4 %) antwortenden Kontrollen litten an insgesamt 40 degenerativ-traumatischen Erkrankungen und 33 (14,7 %) der 224 IP waren 40mal betroffen. Die Erkrankten wiesen wie erwartet gegenüber Nichtbetroffenen ein kaum tabakabhängiges, nicht signifikant leicht vermindertes Lungenkrebsrisiko auf ( $p = 0,36$ , OR: 0,8, 95 %-KI: 0,5-1,3;  $\text{adj}_{\text{Tabak}}: p = 0,15$ , OR: 0,7, 95 %-KI: 0,4-1,3). Diese Ergebnisse könnten mangels Signifikanz nur Zufallsprodukte sein, zudem bleibt eine gewisse Unsicherheit, da das 95 %-KI den Wert 1,0 einschließt.

## **3.6 Validierung des $\text{LLP}_{\text{orig}}$ -Scores und Weiterentwicklung zum FLK50-Score**

Dem Vergleich der Risikoprofile der LUCY- und LLP-Probanden folgte die externe Validierung des  $\text{LLP}_{\text{orig}}$ -Scores mit allen Fällen und Kontrollen der

Modellierungsstichprobe (ModS) (Cassidy et al. 2008). Anschließend wurde dieser zu  $LLP_{mod}$ - und FLK50-Score weiterentwickelt und beide der Vergleichbarkeit halber zunächst mit der ModS evaluiert. Die finale externe Validierung erfolgte anhand der Daten der unabhängigen Validierungsstichprobe (Vals). Für Modellierung und Validierung des FLK50-Scores wurden jeweils nur bis-50jährige Kontrollen herangezogen (vgl. Kap. 2.4, S. 36-41).

### 3.6.1 Vergleich des LUCY- mit dem LLP-Risikoprofil

Bevor die externe Validierung des vom LLP publizierten Scores ( $LLP_{orig}$ ) startete, wurden die Angaben zu den LLP-Probanden über die im Modell enthaltenen Risikofaktoren der ModS vergleichend gegenübergestellt (Cassidy et al. 2008, vgl. Kap. 1.2, S. 18-20). Dahinter stand die Frage, ob die LUCY-Teilnehmer gut durch das LLP-Modell beschrieben werden oder ob es für sie eines eigenen, speziell an ihr junges Alter angepassten Modells bedarf.

Abgesehen von den bekannten Altersunterschieden zwischen LLP- und LUCY-Probanden waren die Fälle beider Studien hinsichtlich ihrer Geschlechterverhältnisse einander sehr ähnlich (Tabelle 24). Doch während die LLP-Kontrollen geschlechtsgematcht wurden, waren Männer- und Frauenanteil bei den LUCY-Kontrollen nahezu gleich.

Tabelle 24: Vergleich von Altersstruktur und Geschlechterverteilung der LLP- (Cassidy et al. 2008) und LUCY-ModS-Probanden

		$n_{gesamt}$	Alter		Geschlecht			$n_{unbek.}$	
			Mittelwert	$n_{unbek.}$	♂	♀	$n_{unbek.}$		
LLP	Fälle	579	66 ± 9 J.	0	357	61,7 %	222	38,3 %	0
	Kontr.	1157	66 ± 9 J.	0	713	61,6 %	444	38,4 %	0
ModS	IP	657	45 ± 4 J.	0	412	62,7 %	245	37,3 %	0
	G	1496	45 ± 8 J.	125	784	52,5 %	710	47,5 %	2
	HG	229	47 ± 11 J.	60	116	50,7 %	113	49,3 %	0
	Pa	246	47 ± 5 J.	130	107	43,5 %	139	56,5 %	0

Anmerkungen: K: Kontrollen; IP: Indexprobanden; G: Geschwister; HG: Halbgeschwister; Pa: Partner

Wenn erst kurze Zeit geraucht wurde ( $\leq 20$  J.), wurde dadurch das Lungenkrebsrisiko der jungen LUCY-Probanden etwas weniger stark erhöht als das der im Durchschnitt 20 Jahre älteren LLP-Teilnehmer (Tabelle 25). Das könnte daran liegen, dass die jungen Personen die durch den Abusus entstandenen Schädigungen – vermutlich aufgrund ihres

aktiveren Immunsystems – noch besser kompensieren konnten (vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9). Vielleicht waren die Probanden aus Liverpool auch aufgrund der dortigen, vergleichsweise höheren Passivrauchbelastung und der industriell bedingten relativ höheren Luftverschmutzung stärker vorgeschädigt worden als die LUCY-Teilnehmer (Cassidy et al. 2006 b, Schulze und Lampert 2006, vgl. Kap. 2.1.4, S. 29-30). Wurde hingegen 21 bis 40 Jahre lang geraucht, unterschied sich die Risikoerhöhung zwischen LUCY- und LLP-Probanden nicht mehr. Wahrscheinlich war bei diesen Teilnehmern ein kritisches Maß an Schäden überschritten. Noch ausdauerndere Raucher konnten nicht angemessen verglichen werden, weil – im Gegensatz zu den LLP-Probanden – nur sehr wenige der jungen LUCY-Teilnehmer so lange rauchten (Tabelle 26, vgl. Kap. 3.3.2.2, S. 58-59). Unter den Fällen und Kontrollen beider Studien fanden sich jeweils ähnlich viele Raucher (LUCY-IP: 93,0 %, LLP-IP: 95,3 %; LUCY-Kontrollen: 71,6 %, LLP-Kontrollen: 70,8 %). Durch eine frühere Pneumonie hatten die LUCY-Teilnehmer ihr Lungenkrebsrisiko den LLP-Probanden vergleichbar stark erhöht. Die LUCY-Kontrollen hatten (vermutlich aufgrund ihres geringeren Durchschnittsalters) seltener als die LLP-Kontrollen Lungenentzündung, die IP beider Studien waren jedoch vergleichbar betroffen. Die LUCY-IP waren damit für ihr junges Alter verhältnismäßig häufiger bzw. früher als die LLP-Fälle an Pneumonien erkrankt. Auch der Vergleich mit der Literatur zeigte diese Tendenz bereits (vgl. Kap. 3.5.1.1, S. 72-73). Die LUCY-IP könnten anatomisch, pathophysiologisch oder immunologisch prädisponiert sein, Pneumonien häufiger bzw. frühzeitiger zu bekommen. Vielleicht bedeutet das auch, dass diejenigen, die Bronchialkarzinome vor allem aufgrund einer Pneumonie entwickeln (vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9), dieses rascher, bereits in jungen Jahren tun. Dazu passt, dass unter den LUCY-IP überdurchschnittlich viele gerade an Adenokarzinomen litten (vgl. Kap. 3.2, S. 49-50). Da aus der vorliegenden Arbeit die an Asbestose Erkrankten ausgeschlossen worden waren, galt keiner der verbliebenen Teilnehmer als exponiert und es konnte kein OR berechnet werden (vgl. Kap. 2.1.3, S. 25-29). Eine frühere maligne Neoplasie gaben LUCY-IP deutlich seltener an als LLP-Fälle, was vermutlich in ihrem jungen Alter begründet ist (vgl. Kap. 3.4.2, S. 63-65). Aufgrund dieses Selektionsbias fiel auch die damit verbundene Erhöhung des Lungenkrebsrisikos deutlich geringer aus als für die LLP-Probanden – für die LUCY-Teilnehmer wurde sogar eine scheinbare expositionsbedingte Risikohalbierung berechnet. Studienbedingt konnten für die LUCY-Probanden außerdem keine ORs einer familiären Prädisposition ermittelt werden (vgl. Kap. 3.4.3, S. 67-69). Deshalb unterschieden sich auch die

Lungenkrebs-Familienanamnesen der LLP- und LUCY-Kontrollen deutlich voneinander.

Tabelle 25: Risikomodulation der LLPorig-Score-Einflussgrößen (Cassidy et al. 2008) in LLP und LUCY

Risikofaktoren	LLP-	OR <sub>adj</sub> 95 %-KI <sub>adj</sub>		LUCY-
	95 %-KI			Anmerkung
Tabakkonsum 1-20 J. lang	1,5- 4,2	1,4	0,9- 2,1	▼
21-40 J. lang	3,7- 9,2	8,1	5,7-11,6	=
> 40 J. lang	12,1-97,6	1,8	0,4- 7,0	wegen Alterslimit ▼▼
Pneumonie	1,2- 2,2	2,1	1,4- 3,0	=
Asbestexposition	1,5- 2,6	–	–	keine LUCY-Exponierten
Früheres Malignom	1,8- 3,7	0,6	0,3- 1,2	wegen Bias ▼▼▼
Positive Familienanamnese				da Lungenkrebsfamilien:
Lungenkrebs < 60 J. alt	1,0- 2,3	–	–	keine ORs
Lungenkrebs ≥ 60 J. alt	0,8- 1,5	–	–	berechenbar

Anmerkung: adj: nach Packyears adjustiert (Dauer des Tabakkonsums nicht adjustiert)

Tabelle 26: Verteilung der Risikofaktoren bei LLP- (Cassidy et al. 2008) und LUCY-Probanden

	LLP-Probanden			LUCY-Modellierungsstichprobe		
	Dauer des Tabakabusus			Dauer des Tabakabusus		
	1-20 J.	21-40 J.	> 40 J.	1-20 J.	21-40 J.	> 40 J.
IP	7,4%	27,1%	60,8%	10,1%	82,4%	0,5%
K	20,4%	29,1%	21,3%	29,8%	40,7%	1,1%
	Pneumonie			Pneumonie		
IP			18,0%			17,4%
K			14,5%			7,4%
	Asbestexposition			Asbestexposition		
IP			35,1%			0,0%
K			23,7%			0,0%
	früheres Malignom			früheres Malignom		
IP			12,4%			2,9%
K			5,7%			5,3%
	familiäre Prädisposition			familiäre Prädisposition		
		≥ 60 J.	< 60 J.		≥ 60 J.	< 60 J.
IP		13,3%	7,9%		7,0%	6,1%
K		12,8%	5,4%		0,5%	83,1%

Anmerkungen: IP: Indexprobanden; K: Kontrollen

### 3.6.2 Validierung des $LLP_{orig}$ -Scores

Zwecks Validierung des vom LLP publizierten Scores ( $LLP_{orig}$ ) wurden die Erkrankungswahrscheinlichkeiten der LUCY-Probanden berechnet (Cassidy et al. 2008, vgl. Kap. 2.4-2.5, S. 36-44). Den 657 IP als tatsächliche Hochrisikopersonen (HR) wurden ihre 1654 nicht selbst an Lungenkrebs erkrankten Halb-, Geschwister und Partner als tatsächliche Niedrigrisikopersonen (LR) gegenübergestellt. Dieser vom LLP

ohne Alterslimit modellierte Score wurde mit der gesamten LUCY-Kontrollgruppe validiert.

Um an die deutschen Lungenkrebsinzidenzen angepasste Gruppen- $\beta_0$ -Werte zu erhalten, wurden zunächst aus den publizierten Liverpools Gruppen- $\beta_0$  die durchschnittlichen  $\sum_i \beta_i x_i$  der LLP-Kontrollen rekonstruiert (Variante 1) (vgl. Kap. 2.4, S. 36-41). Zusätzlich wurden die durchschnittlichen  $\sum_i \beta_i x_i$  der LUCY-Kontrollen ermittelt (Variante 2). Die  $LLP_{orig}$ -Gruppen- $\beta_0$ -Werte sind in Tabelle 27 gelistet, die Regressionskoeffizienten  $\beta_i$  wurden der Publikation des LLP entnommen (Tabelle 6, Cassidy et al. 2008). Erfolgte die Berechnung nach Variante 1, hatte z. B. eine 25jährige Nieraucherin ohne Risikofaktoren eine 5-Jahres-Erkrankungswahrscheinlichkeit von weniger als 0,01 %. Ein 50jähriger männlicher Raucher (21-40 Jahre lang), der anamnestisch eine Pneumonie und einen jung (< 60 Jahre) an Lungenkrebs erkrankten Verwandten 1. Grades, sonst jedoch keine weiteren Risikofaktoren angab, wies ein Risiko von 0,90 % auf. Die Berechnung nach Variante 2 ergab für die 25jährige Nieraucherin ohne Risikofaktoren wiederum ein Risiko unter 0,01 %. Der 50jährige Raucher mit Zustand nach (Z. n.) Pneumonie und positiver Familienanamnese wies nun jedoch ein Risiko von 2,30 % auf.

Tabelle 27: Gruppen- $\beta_0$ -Werte des  $LLP_{orig}$ -Score, aus den LLP-Daten rekonstruiert (Variante 1) und mit der LUCY-Modellierungsstichprobe ermittelt (Variante 2)

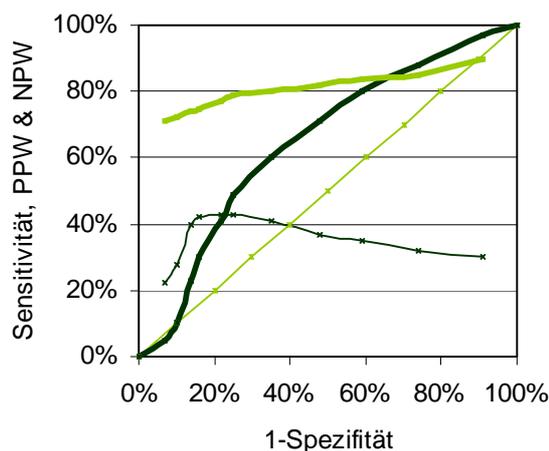
Alter in Jahren	$LLP_{orig}$ -Score: Gruppen- $\beta_0$			
	Männer		Frauen	
	Variante 1	Variante 2	Variante 1	Variante 2
15-34 J.	-13,01	-11,84	-12,60	-11,59
35-39 J.	-10,58	-9,65	-10,59	-9,77
40-44 J.	-9,28	-8,42	-9,23	-8,45
45-49 J.	-8,30	-7,45	-8,67	-7,99
50-54 J.	-7,56	-6,55	-7,96	-7,13
55-59 J.	-6,84	-5,98	-7,57	-6,70
60-64 J.	-6,51	-5,42	-7,51	-6,90
65-69 J.	-6,14	-4,81	-7,36	-6,30
70-74 J.	-5,80	-4,61	-7,06	-6,01
75-79 J.	-5,68	-3,85	-7,08	-5,50
80-84 J.	-5,73	-3,90	-7,11	-6,74
85-99 J.	-5,95	-4,11	-7,36	-5,61

Da die Unterschiede zwischen Variante 1 und 2 bei allen Teilnehmern gleichmäßig auftraten, unterschied sich das Maß für die Vorhersagekraft des  $LLP_{orig}$ -Scores nicht wesentlich: Die AUC beider ROC-Kurven (Abbildung 14) betrug 0,65 (95 %-KI: 0,62-0,67,  $p < 0,01$ ). Damit lag der Vorhersagewert dieses Risikoscores (für beide Varianten) für die LUCY-Probanden signifikant über dem eines Zufallstests (AUC: 0,50). Die

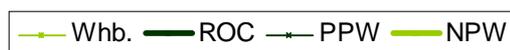
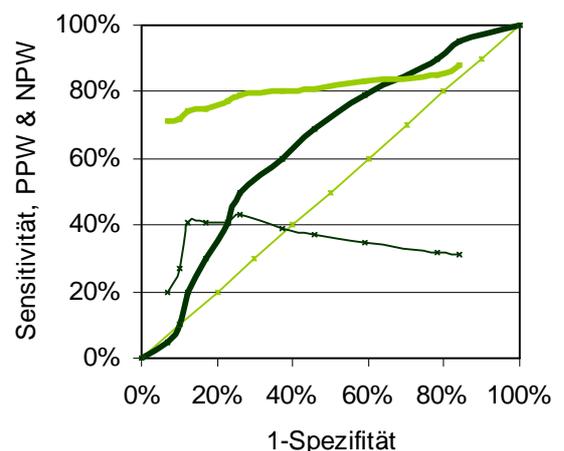
anhand der Daten der Liverpoolscher Probanden geschätzte AUC des LLP betrug jedoch 0,71 (Cassidy et al. 2008). Der Risikostatus der jungen LUCY-Teilnehmer wurde durch den  $LLP_{orig}$ -Score schlechter vorhergesagt, als der der im Durchschnitt älteren LLP-Probanden. Um die gewünschten 8 von 10 Hochrisikopersonen ermitteln zu können (vgl. Kap. 2.5, S. 41-44), wurde der Cutoff – der willkürlich festgelegte Wert, ab dem das Lungenkrebsrisiko als „hoch“ gilt – bei 0,00045 (Variante 1) bzw. 0,00105 (Variante 2) gewählt (vgl. Kap. 2.5, S. 41-44). Dabei wären jedoch nur 4 von 10 LR richtig identifiziert worden (Variante 1: Sensitivität 0,80, Spezifität 0,41; Variante 2: Sensitivität 0,79, Spezifität 0,41). Trotzdem waren nicht einmal 4 von 10 als HR Klassifizierte ebensolche. 65 % der Teilnehmer wären hingegen z. B. im Rahmen von CT-Screeninguntersuchungen unnötig mit Röntgenstrahlung belastet worden (vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Immerhin wurden gut 8 von 10 als LR Klassifizierte richtig identifiziert (Variante 1: PPW 0,35, NPW 0,84; Variante 2: PPW 0,35, NPW: 0,83). Ein Cutoff bei 0,00025 (Variante 1) bzw. 0,00045 (Variante 2) hätte die Sensitivität auf 0,88 (Variante 1) bzw. 0,90 (Variante 2) erhöht, jedoch die Spezifität auf 0,26 (Variante 1) bzw. 0,22 (Variante 2) gesenkt. PPW und NPW hätten sich mit 0,32 und 0,85 nur leicht verändert.

Abbildung 14: ROC-Kurve des  $LLP_{orig}$ -Scores, evaluiert mit der Modellierungsstichprobe

Variante 1:



Variante 2:



Anmerkungen: Whb.: Winkelhalbierende; PPW bzw. NPW: positiv bzw. negativ prädiktiver Wert

Tabelle 32 bietet eine Übersicht über alle mit der Modellierungsstichprobe evaluierten Scores mit den zugehörigen AUCs sowie Cutoffs, Spezifitäten, positiv und negativ prädiktiven Werten bei einer Sensitivität von jeweils 0,80.

### 3.6.3 Validierung des modifizierten $LLP_{mod}$ -Scores

Da sich die ermittelten Risikomodulationen (Tabelle 25) und die Verteilung der Risikofaktoren bei LLP- und LUCY-Probanden (Tabelle 26) hinreichend voneinander unterschieden (vgl. Kap. 3.6.1, S. 90-92), wurden zunächst die LLP- durch entsprechende LUCY-Regressionskoeffizienten  $\beta_i$  ersetzt (Tabelle 28).

Die für diesen modifizierten  $LLP_{mod}$ -Score (Formel 6) benötigten, mit den LUCY-Kontrollen ermittelten Gruppen-Interzepts  $\beta_0$  sind in Tabelle 29 gelistet. Die Berechnung der Erkrankungswahrscheinlichkeiten der 2311 ModS-Teilnehmer wurde wiederholt. Ein Lungenkrebsrisiko von unter 0,01 % wies etwa ein 20jähriger Nieraucher ohne weitere Expositionen auf, während für einen 50jährigen Mann, der (mindestens einmal) an Pneumonie erkrankt war und 21 bis 40 Jahre lang rauchte, ein Risiko von 5,50 % berechnet wurde. Die AUC dieser ROC-Kurve (Abbildung 15) betrug 0,71 (95 %-KI: 0,69-0,73,  $p < 0,01$ ). Der Vorhersagewert des modifizierten LLP-Risikoscores für die LUCY-Teilnehmer lag damit signifikant über dem eines Zufallstests und entsprach dem publizierten Schätzer des LLP (AUC: 0,71 (Cassidy et al. 2008)).

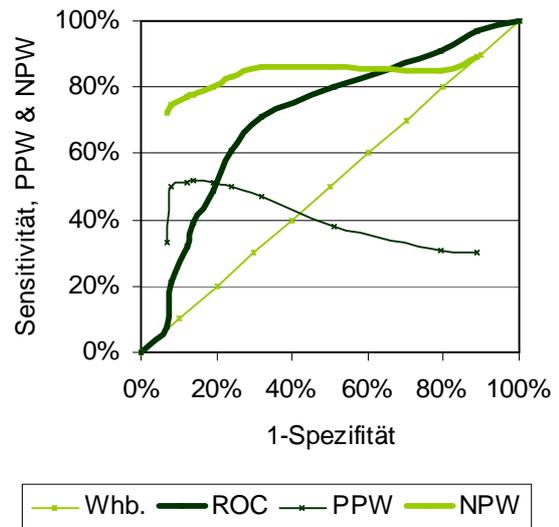
Tabelle 28: Regressionskoeffizienten  $\beta_i$  und ORs des  $LLP_{mod}$ -Scores

Kategorien der Risikofaktoren des $LLP_{mod}$ -Scores		OR <sub>LUCY</sub>	95 %-KI <sub>LUCY</sub>	$\beta_{i-LUCY}$
Dauer des Tabakabusus	Nieraucher	1,0	(Referenz)	0,000
	1-20 Jahre	1,4	(0,9- 2,1)	0,307
	21-40 Jahre	8,1	(5,7-11,6)	2,096
	> 40 Jahre	1,8	(0,4- 7,0)	0,560
frühere Pneumonie	nein	1,0	(Referenz)	0,000
	ja	2,6	(1,8- 3,7)	0,961
Asbestexposition	nein	1,0	(Referenz)	0,000
frühere Malignomkrankung	nein	1,0	(Referenz)	0,000
	ja	0,5	(0,3- 0,9)	-0,635
Verwandte an Lungenkrebs erkrankt	nein	1,0	(Referenz)	0,000

Tabelle 29: Gruppen- $\beta_0$ -Werte des LLPmod-Score, ermittelt mit der Modellierungsstichprobe (ModS)

Alter in Jahren	LLP <sub>mod</sub> -Gruppen- $\beta_0$	
	ModS-Männer	ModS-Frauen
15-34 J.	-11,16	-10,92
35-39 J.	-9,01	-9,14
40-44 J.	-7,86	-7,87
45-49 J.	-6,82	-7,49
50-54 J.	-5,97	-6,49
55-59 J.	-5,35	-6,06
60-64 J.	-4,76	-6,32
65-69 J.	-4,24	-5,60
70-74 J.	-3,30	-5,30
75-79 J.	-3,85	-5,33
80-84 J.	-3,90	-4,73
85-99 J.	-4,11	-5,61

Abbildung 15: ROC-Kurve des LLPmod-Scores, evaluiert mit der ModS



Anmerkungen: Whb.: Winkelhalbierende; PPW bzw. NPW: positiv bzw. negativ prädiktiver Wert

Um die gewünschte Sensitivität von 0,80 zu erreichen, wurde der Cutoff bei 0,00125 gesetzt, wo knapp 5 von 10 LR richtig identifiziert wurden (Spezifität: 0,49). Der PPW betrug 0,38 und nicht mal mehr 2 von 10 als LR Klassifizierten wäre fälschlich die sekundärpräventive Maßnahme verwehrt geblieben (NPW: 0,86) (vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Ein Cutoff bei 0,00035 hätte die Sensitivität auf 0,91 erhöht, jedoch die Spezifität auf 0,21 gesenkt. PPW und NPW hätten sich mit 0,31 und 0,85 nur leicht verändert.

### 3.6.4 Weiterentwicklung zum FLK50-Score

Es folgte die Weiterentwicklung zum FLK50-Score, der speziell auf die exklusiv bis-50jährigen LUCY-Probanden abgestimmte Risikofaktoren enthielt (vgl. Kap. 2.4, S. 36-41). Im multiplen Modell konnten signifikante Steigerungen des Lungenkrebsrisikos durch die Anzahl konsumierter Pys ( $p < 0,01$ ) und eine frühere oder chronische BAP-Erkrankung ( $p < 0,01$ ) beobachtet werden. Die weiteren möglichen Risikofaktoren, insbesondere die arterielle Hypertonie, die Gruppe der das Immunsystem betreffenden Störungen und die Erkrankungen der am Stoffwechsel beteiligten Organe, verloren (sofern sie sie im univariaten Modell aufwiesen) in der multiplen Analyse ihre Signifikanz. Möglich wäre auch gewesen, den Risikofaktor BEAP ins Modell aufzunehmen, da die Regressionskoeffizienten  $\beta_i$  des Risikofaktors BEAP minimal

höher waren als die des Faktors BAP ( $\beta_{i\text{-uni-}BEAP}$ : 1,015,  $\beta_{i\text{-uni-}BAP}$ : 1,012,  $\beta_{i\text{-mult-}BEAP}$ : 0,687,  $\beta_{i\text{-mult-}BAP}$ : 0,686). Da (erwartungsgemäß, vgl. Kap. 3.5.1.4, S. 74-75) nur vier der jungen ModS-Probanden (3 IP und 1 K), wie auch ein ValS-IP, ihr Lungenemphysem als einzige pneumonologische Vorerkrankung angaben, wurde „BAP“ der Vorzug gegeben. Es sollte vermieden werden, den Score auf der Basis der Daten von so wenigen Teilnehmern zu modellieren und zu validieren.

Die Regressionskoeffizienten  $\beta_i$  sind in Tabelle 30 gelistet, die aus den Daten der LUCY-Probanden ermittelten Gruppen-Interzepts  $\beta_0$  können Tabelle 31 entnommen werden.

Tabelle 30: Univariates und multiples FLK50-Risikomodell

Risikofaktor-Kategorien	OR <sub>uni</sub>	95 %-KI <sub>uni</sub>	$\beta_{i\text{-uni}}$	OR <sub>mult</sub>	95 %-KI <sub>mult</sub>	$\beta_{i\text{-mult}}$
Kumulative Tabak-dosis	0 Pys	1,0 (Referenz)	0,000	1,0 (Referenz)	0,000	0,000
	1-20 Pys	1,9 (1,3- 2,9)	0,659	1,9 (1,3- 2,8)	0,627	0,627
	> 20 Pys	9,8 (6,6-14,4)	2,278	9,5 (6,4-14,3)	2,255	2,255
BAP-Erkrankung	nein	1,0 (Referenz)	0,000	1,0 (Referenz)	0,000	0,000
	ja	2,8 (2,0- 3,7)	1,012	2,0 (1,4- 2,8)	0,686	0,686

Anmerkungen: uni bzw. mult: univariat bzw. multiple;  $\beta_i$ : Regressionskoeffizienten; jeweils  $p < 0,01$

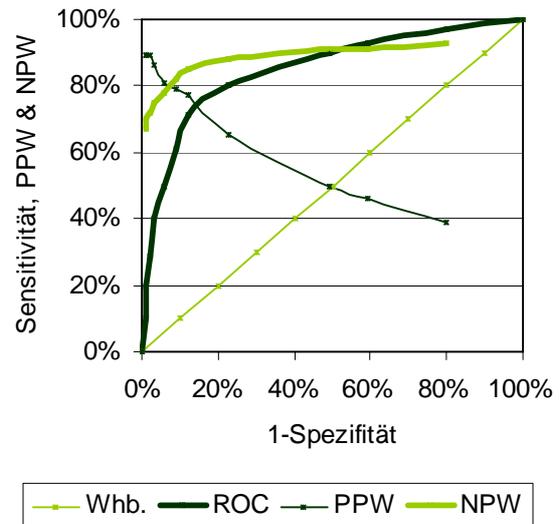
Der speziell auf die bis-50jährigen Probanden abgestimmte FLK50-Risikoscore wurde anhand der Daten der 657 HR und 1229 ebenso jungen LR, mit denen er modelliert wurde, evaluiert. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit einer 19jährigen Nieraucherin ohne Vorerkrankungen lag unter 0,01 %. Für einen 50jährigen Vielraucher mit mindestens einer BAP-Krankheit wurde ein Risiko von 6,50 % ermittelt. Die AUC dieser ROC-Kurve (Abbildung 16) betrug 0,85 (95 %-KI: 0,83-0,87,  $p < 0,01$ ). Damit lag der Vorhersagewert des FLK50-Risikoscores nicht nur signifikant über dem eines Zufallstests, sondern auch über dem des LLP-Scores für die Liverpooler Probanden und sprach für eine hohe Treffsicherheit der Prognosen (Cassidy et al. 2008).

Wurde der Cutoff bei 0,00175 gewählt, wurden 80 % aller HR und 77 % aller LR richtig klassifiziert (Sensitivität: 0,80, Spezifität: 0,77). Der PPW lag bei 0,65 und knapp 9 von 10 als LR Klassifizierte waren tatsächlich solche (NPW: 0,88). Ein Cutoff bei 0,00075 hätte die Sensitivität auf 0,90 erhöht und die Spezifität auf 0,51 gesenkt. PPW und NPW hätten bei 0,50 und 0,91 gelegen. Wäre der Faktor BEAP in den FLK50-Score eingegangen, hätte dies eine vergleichbare ROC-Kurve ergeben (AUC: 0,85, 95 %-KI: 0,83-0,87,  $p < 0,01$ ).

Tabelle 31: Gruppen- $\beta_0$ -Werte des FLK50-Scores, ermittelt mit der alterslimitierten Modellierungsstichprobe (ModS)

Alter in Jahren	LUCY-Gruppen- $\beta_0$	
	ModS-Männer	ModS-Frauen
15-34 J.	-11,29	-11,02
35-39 J.	-9,03	-9,24
40-44 J.	-7,88	-7,86
45-49 J.	-6,86	-7,40
50-54 J.	-6,03	-6,76
55-59 J.	-5,32	-6,39

Abbildung 16: ROC-Kurve des FLK50-Scores, evaluiert mit den bis-50jährigen der ModS



Anmerkungen: Whb.: Winkelhalbierende; PPW bzw. NPW: positiv bzw. negativ prädiktiver Wert

Alle mit der Modellierungsstichprobe validierten Scores sind in Tabelle 32 zusammengefasst. Gut sichtbar ist, dass nicht nur die AUC, sondern auch Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert jeweils im FLK50-Score am höchsten sind. Die Varianten 1 und 2 des  $LLP_{orig}$ -Scores unterscheiden sich kaum.

Tabelle 32: Übersicht über die mit der Modellierungsstichprobe evaluierten Scores mit AUCs und weiteren Qualitätsparametern bei einer Sensitivität von jeweils 0,80 ( $p < 0,01$ )

Score Variante	$LLP_{orig}$		$LLP_{mod}$	FLK50
	1	2		
AUC	0,65		0,71	0,85
95%-KI	0,62-0,67		0,69-0,73	0,83-0,87
Sensitivität 0,80 bei Cutoff	0,00045	0,00105	0,00125	0,00175
Spezifität	0,41		0,49	0,77
positiv prädiktivem Wert	0,35		0,38	0,65
negativ prädiktivem Wert	0,84	0,83	0,86	0,88

### 3.7 Externe Validierung der weiterentwickelten Scores

Von allen bisher evaluierten Scores ergab der FLK50-Score für die bis-50jährigen Probanden den höchsten PPW. Um zu prüfen, ob er wirklich am empfehlenswertesten ist, bedarf es erst der externen Validierung der weiterentwickelten Scores mit der

unabhängigen Validierungsstichprobe (ValS) (vgl. Kap. 2.1.3, S. 25-29). Diese wird zuvor der Modellierungsstichprobe (ModS) gegenübergestellt.

### *3.7.1 Vergleich von Modellierungs- und Validierungsstichprobe*

Beide Stichproben wurden zunächst hinsichtlich ihrer Alters- und Geschlechtsstruktur sowie der in die Scores eingegangenen Risikofaktoren verglichen. Analog der ModS, wo die 14 Geschwister, 1 Halbgeschwister und 1 Partner, die ebenfalls an Lungenkrebs litten, aus der Niedrigrisikogruppe (LR) entfernt wurden, wurden aus der ValS-LR-Gruppe 7 betroffene Geschwister ausgeschlossen. Der  $LLP_{mod}$ -Score wurde mit Liverpooler Probanden jeden Alters modelliert und kann daher auch mit allen LUCY-Kontrollen (ohne Lungenkrebs) validiert werden. Der FLK50-Score hingegen wurde exklusiv mit bis-50Jährigen modelliert, so dass für seine Evaluierung auch nur alterslimitierte Kontrollgruppen herangezogen werden können. Darum werden die Vergleiche der jeweiligen Teilnehmer der Score-Validierungen im Folgenden separat durchgeführt.

#### **3.7.1.1 Vergleich der kompletten ModS und ValS hinsichtlich der Validierung des $LLP_{mod}$ -Scores**

Die Altersstruktur beider Stichproben ist – abgesehen von der Subgruppe der ValS-Halbgeschwister – sehr ähnlich (Tabelle 33). Auffallend ist das unterschiedliche Geschlechterverhältnis der Indexprobanden: Während in der ModS auf eine betroffene Frau knapp zwei Männer kommen, ist in der ValS das Verhältnis etwa ausgeglichen. Das könnte ein Indiz für den Trend sein, dass immer mehr Frauen an Lungenkrebs erkranken und dieses häufiger als bei Männern bereits in jungen Jahren geschieht (vgl. Kap. 1, S. 1-2). Oder es könnte in einer höheren Bereitschaft der Frauen liegen, an dieser Studie teilzunehmen. Wahrscheinlich ist es aber nur eine zufällige Beobachtung ( $p = 0,051$ ), da die ValS aus etwa viermal weniger Probanden besteht als die ModS, also verhältnismäßig klein ist. In beiden Stichproben stellten die Fälle etwa 30 % der Evaluierungsteilnehmer.

Tabelle 33: Vergleich von Altersstruktur und Geschlechterverteilung in ModS und ValS – alle Altersgruppen

	n <sub>gesamt</sub>	Alter			Geschlecht					
		Mittelwert	Median	n <sub>unbek.</sub>	♂		♀		n <sub>unbek.</sub>	
ModS	IP	657	45 ± 4 J.	46 J.	0	412	62,7 %	245	37,3 %	0
	G	1496	45 ± 8 J.	45 J.	125	784	52,5 %	710	47,5 %	2
	HG	229	47 ± 11 J.	46 J.	60	116	50,7 %	113	49,3 %	0
	Pa	246	47 ± 5 J.	46 J.	130	107	43,5 %	139	56,5 %	0
ValS	IP	168	44 ± 5 J.	46 J.	0	91	54,2%	77	45,8%	0
	G	340	44 ± 8 J.	44 J.	21	181	53,2%	159	46,8%	0
	HG	49	49 ± 11 J.	50 J.	9	24	49,0%	25	51,0%	0
	Pa	74	47 ± 6 J.	47 J.	47	41	55,4%	33	44,6%	0

Anmerkungen: unbek.: unbekannt; ModS: Modellierungs-; ValS: Validierungsstichprobe; IP: Indexprobanden; G: Geschwister; HG: Halbgeschwister; Pa: Partner

Raucher, die mehr als 40 Jahre lang den Abusus betrieben, gab es in der ValS keine (Tabelle 34). Auch 21 bis 40 Jahre lang von Nikotin Abhängige waren in der ValS seltener vertreten als in der ModS (IP: 67,3 % vs. 82,4 %, Kontrollen: 9,3 % vs. 40,7 %). Entsprechend gab es in der Validierungsstichprobe mehr Nieraucher (IP: 13,1 % vs. 7,1 %, Kontrollen: 86,6 % vs. 28,4 %). Sowohl die IP, als auch die Kontrollen beider Stichproben (ModS und ValS) unterschieden sich jeweils signifikant voneinander ( $p < 0,01$ ). Die Unterschiede zwischen IP und Kontrollen in Bezug auf ihren Tabakkonsum blieben dennoch deutlich sichtbar. Sowohl die ValS-IP als auch die ValS-Kontrollen litten signifikant seltener an Pneumonie als die ModS-Probanden (IP: 10,1 % vs. 17,4 %,  $p = 0,02$ ; Kontrollen: 1,9 % vs. 7,4 %,  $p < 0,01$ ). Dennoch waren in beiden Stichproben jeweils deutlich mehr IP als Kontrollen erkrankt.

Tabelle 34: Vergleich der Verteilung der Risikofaktoren des LLPmod-Scores zwischen ModS und ValS

	Modellierungsstichprobe (ModS)			Validierungsstichprobe (ValS)			p-Wert
	Dauer des Tabakabusus			Dauer des Tabakabusus			
	1-20 J.	21-40 J.	>40 J.	1-20 J.	21-40 J.	>40 J.	
IP	64 10,1%	523 82,4%	3 0,5%	33 19,6%	113 67,3%	0	<b>&lt;0,01</b>
K	193 29,8%	263 40,7%	7 1,1%	19 4,1%	43 9,3%	0	<b>&lt;0,01</b>
	Pneumonie			Pneumonie			
IP		113 17,4%			17 10,1%		<b>0,02</b>
K		49 7,4%			9 1,9%		<b>&lt;0,01</b>
IP, K	Asbestexposition			Asbestexposition			
			0			0	–
	früheres Malignom			früheres Malignom			
IP		19 2,9%			9 5,4%		0,15
K		88 5,3%			27 5,8%		0,64
	familiäre Prädisposition			familiäre Prädisposition			
	≥ 60 J.	< 60 J.		≥ 60 J.	< 60 J.		
IP	46 7,0%	40 6,1%		4 2,4%	13 7,7%		0,05
K	9 0,5%	1390 83,1%		0	341 73,7%		<b>&lt;0,01</b>

Anmerkungen: IP: Indexprobanden; K: Kontrollen; p-Wert: Signifikanz der Unterschiede zwischen den Stichproben; J.: Jahre; Fettdruck: signifikante Unterschiede

Vergleichbar exponiert waren ValS-Probanden und ModS-Teilnehmer in Bezug auf frühere Malignomerkrankungen (IP: 5,4 % vs. 2,9 %,  $p = 0,15$ ; Kontrollen: 5,8 % vs. 5,3 %,  $p = 0,64$ ). Im Punkt positive Familienanamnesen ähnelten vor allem die IP einander (IP: 10,1 % vs. 13,1 %,  $p = 0,05$ ; Kontrollen: 73,7 % vs. 83,6 %,  $p < 0,01$ ).

### 3.7.1.2 Vergleich der alterslimitierten ModS und ValS hinsichtlich der Validierung des FLK50-Scores

Die Altersstruktur beider Stichproben ist einander sehr ähnlich (Tabelle 35). Durch die Alterslimitierung der Kontrollgruppen sind diese mit ihren Fällen nicht mehr gut vergleichbar, was für die Validierung jedoch vernachlässigbar ist (vgl. Kap. 2.4, S. 36-41). Beim Vergleich der Geschlechterverhältnisse in ModS und ValS fallen, zusätzlich zu den in Kap. 3.7.1.1, S. 99-101 beschriebenen Abweichungen zwischen den IP, auch Unterschiede zwischen den Halbgeschwistern und Partnern beider Stichproben auf, welche wahrscheinlich auf deren sehr geringe Anzahl in der Validierungsstichprobe zurückzuführen sind. In beiden Stichproben stellten die Fälle etwa 36 % der Evaluierungsteilnehmer.

Tabelle 35: Vergleich von Altersstruktur und Geschlechterverteilung bei den bis-50Jährigen der ModS und ValS

		Alter			Geschlecht				
		$n_{\text{gesamt}}$	Mittelwert	Median	♂		♀		$n_{\text{unbek.}}$
ModS	IP	657	45 ± 4 J.	46 J.	412	62,7 %	245	37,3 %	0
	G	1037	42 ± 6 J.	43 J.	554	53,5 %	481	46,5 %	2
	HG	104	39 ± 7 J.	40 J.	57	54,8 %	47	45,2 %	0
	Pa	90	45 ± 3 J.	45 J.	21	23,3 %	69	76,7 %	0
ValS	IP	168	44 ± 5 J.	46 J.	91	54,2%	77	45,8%	0
	G	246	41 ± 7 J.	42 J.	138	56,1%	108	43,9%	0
	HG	21	41 ± 6 J.	40 J.	14	66,7%	7	33,3%	0
	Pa	21	45 ± 3 J.	45 J.	8	38,1%	13	61,9%	0

Anmerkungen: unbek.: unbekannt; ModS: Modellierungs-; ValS: Validierungsstichprobe; IP: Indexprobanden; G: Geschwister; HG: Halbgeschwister; Pa: Partner

In der Validierungsstichprobe gab es weniger Vielraucher als in der Modellierungsstichprobe (IP: 56,6 % vs. 68,1 %, Kontrollen: 6,6 % vs. 25,1 %) und entsprechend mehr Nieraucher (IP: 13,7 % vs. 7,1 %,  $p < 0,01$ ; Kontrollen: 82,6 % vs. 26,5 %,  $p < 0,01$ ) (Tabelle 36). Deutlich erkennbar blieben aber auch hier die Unterschiede im Rauchverhalten zwischen IP und Kontrollen. Während die IP beider

Stichproben ähnlich häufig BAP-Erkrankungen angaben (21,4 % vs. 29,2 %,  $p = 0,05$ ), unterschieden sich ValS- und ModS-Kontrollen signifikant, wobei die ValS-Probanden seltener betroffen waren (5,2 % vs. 13,0 %,  $p < 0,01$ ). Dennoch waren in beiden Stichproben die IP jeweils deutlich häufiger exponiert, als ihre Kontrollen.

Tabelle 36: Vergleich der Verteilung der Risikofaktoren des LUCY- Scores zwischen ModS und ValS

	Modellierungsstichprobe (ModS)		Validierungsstichprobe (ValS)		p-Wert
	kumulative Tabakdosis		kumulative Tabakdosis		
	1-20 Pys	> 20 Pys	1-20 Pys	> 20 Pys	
IP	156 24,8%	429 68,1%	50 29,8%	95 56,6%	<b>&lt;0,01</b>
K ≤ 50 J.	235 47,6%	128 25,1%	31 10,8%	19 6,6%	<b>&lt;0,01</b>
	BAP-Erkrankung		BAP-Erkrankung		
IP		191 29,2%		36 21,4%	0,05
K ≤ 50 J.		67 13,0%		15 5,2%	<b>&lt;0,01</b>

Anmerkungen: IP: Indexprobanden; K: Kontrollen; p-Wert: Signifikanz der Unterschiede zwischen den Stichproben; J.: Jahre; Fettdruck: signifikante Unterschiede

### 3.7.2 Validierung des $LLP_{mod}$ - Scores mit der Validierungsstichprobe

Evaluiert wurde der  $LLP_{mod}$ -Score mit den unabhängigen 168 ValS-IP (HR) und ihren 386 nicht selbst an Lungenkrebs erkrankten Halb-, Geschwistern und Partnern (LR) (vgl. Kap. Kap. 2.4-2.5, S. 36-44). Zur Berechnung der individuellen  $\beta_0$ -Werte wurden sowohl die mit der ModS ermittelten Gruppen- $\beta_0$  (Variante A, Tabelle 29), als auch die mit der ValS berechneten Gruppen- $\beta_0$  (Variante B, Tabelle 37) herangezogen. Variante A hätte für eine praktische Anwendung den Vorteil, dass mit ihr die Risiken einzelner Personen berechnet werden

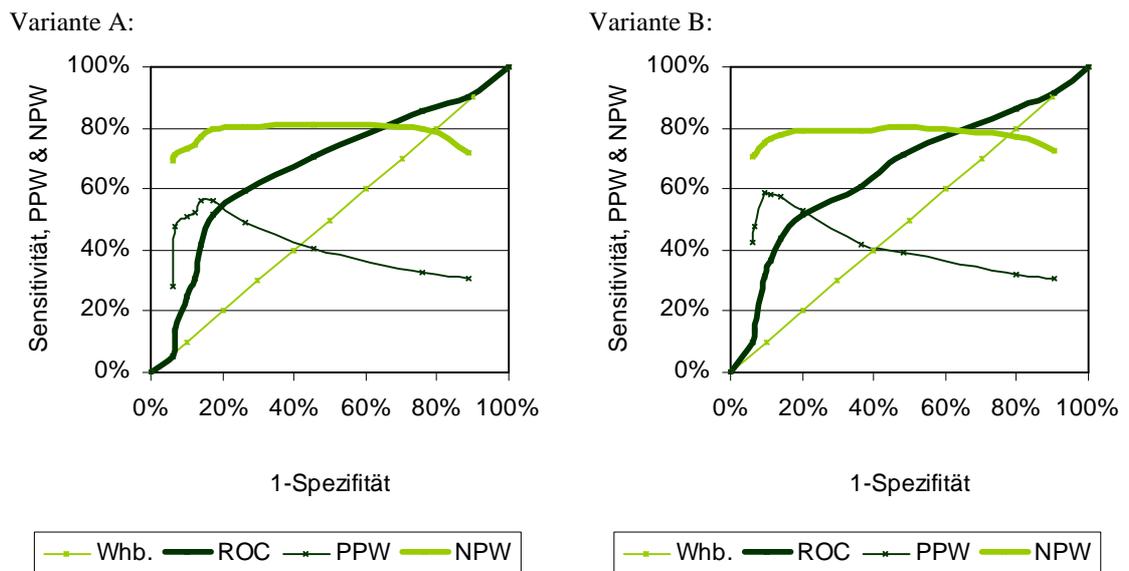
Tabelle 37: Gruppen- $\beta_0$ -Werte des  $LLP_{mod}$ -Scores, ermittelt mit der Validierungsstichprobe (ValS)

Alter in Jahren	$LLP_{mod}$ -Gruppen- $\beta_0$	
	ValS-Männer	ValS-Frauen
15-34 J.	-11,11	-10,77
35-39 J.	-8,69	-8,89
40-44 J.	-7,74	-7,74
45-49 J.	-6,87	-7,39
50-54 J.	-5,90	-6,21
55-59 J.	-5,36	-5,81
60-64 J.	-4,89	-5,65
65-69 J.	-5,00	-5,60
70-74 J.	-3,93	-5,30
75-79 J.	-3,85	-5,33
80-84 J.	-3,90	-5,36
85-99 J.	-4,11	-5,61

können, ohne dass Kontrollen zur Schätzung neuer Gruppen- $\beta_0$ -Werte zur Verfügung stehen. Die Regressionskoeffizienten wurden wieder Tabelle 28 entnommen. Tabelle 39 bietet eine Übersicht über die mit der ValS validierten Scores mit den zugehörigen AUCs sowie Cutoffs, Spezifitäten, positiv und negativ prädiktiven Werten bei einer Sensitivität von jeweils 0,80.

Die Berechnung der absoluten 5-Jahres-Erkrankungsrisiken der ValS-Probanden mit dem  $LLP_{mod}$ -Score ergab z. B. für eine 29jährige Nieraucherin ohne Vorerkrankungen oder Asbestbelastung und mit negativer Familienanamnese für Bronchialkarzinome ein Risiko von weniger als 0,01 %. Ein Risiko von 4,80 % (Variante A) bzw. 5,00 % (Variante B) wies ein 49jähriger Mann mit Z. n. Pneumonie auf, der 21 bis 40 Jahre lang rauchte, ansonsten jedoch keine Risikofaktoren angab. Die AUC der nach Variante A ermittelten ROC-Kurve (Abbildung 17) betrug 0,67 (95 %-KI: 0,61-0,72,  $p < 0,01$ ). Die AUC der nach Variante B berechneten ROC-Kurve (Abbildung 17) betrug 0,66 (95 %-KI: 0,61-0,71,  $p < 0,01$ ). Die Diskriminierungsfähigkeit des  $LLP_{mod}$ -Scores zwischen Hoch- und Niedrigrisikopersonen war für die ValS-Probanden signifikant größer als die eines Zufallstests und entsprach etwa der des  $LLP_{orig}$ -Scores für die ModS-Probanden (AUC: 0,65 (95 %-KI: 0,62-0,67), vgl. Kap. 3.6.2, S. 92-95).

Abbildung 17: ROC-Kurve des  $LLP_{mod}$ -Scores, evaluiert mit der Validierungsstichprobe



Anmerkungen: Whb.: Winkelhalbierende; PPW bzw. NPW: positiv bzw. negativ prädiktiver Wert

In Variante A wurden mit einem Cutoff bei 0,00055 80 % aller HR richtig klassifiziert, aber nur 37 % aller LR (Sensitivität: 0,80, Spezifität: 0,37). Der PPW lag nur bei 0,36, immerhin waren 8 von 10 als LR Klassifizierte richtig identifiziert (NPW: 0,81). In Variante B wurden die gleichen Werte ermittelt, wenn der Cutoff bei 0,00065 gesetzt wurde. Um 9 von 10 HR richtig zu klassifizieren, musste in Variante A der Cutoff bei 0,00015 gewählt werden. Das hätte die Spezifität auf 0,11 gesenkt. PPW und NPW hätten 0,31 und 0,72 betragen. In Variante B hätte der Cutoff bei 0,00020 gesetzt

werden müssen, wobei die zugehörige Spezifität bei 0,13 gelegen hätte. PPW und NPW hätten 0,31 und 0,75 betragen.

### 3.7.3 Validierung des FLK50- Scores mit der Validierungsstichprobe

Da der FLK50-Risikoscore anhand der Daten exklusiv bis-50Jähriger modelliert wurde, musste dieses Limit auch bei seiner unabhängigen Validierung beachtet werden. Herangezogen wurden die 168 ValS-HR und ihre 288 ebenso jungen, nicht selbst an Lungenkrebs erkrankten Halb-, Geschwister und Partner (LR) (vgl. Kap. 2.4-2.5, S. 36-44). Zur Berechnung der

Tabelle 38: Gruppen- $\beta_0$ -Werte des FLK50-Scores, ermittelt mit der Validierungsstichprobe (ValS)

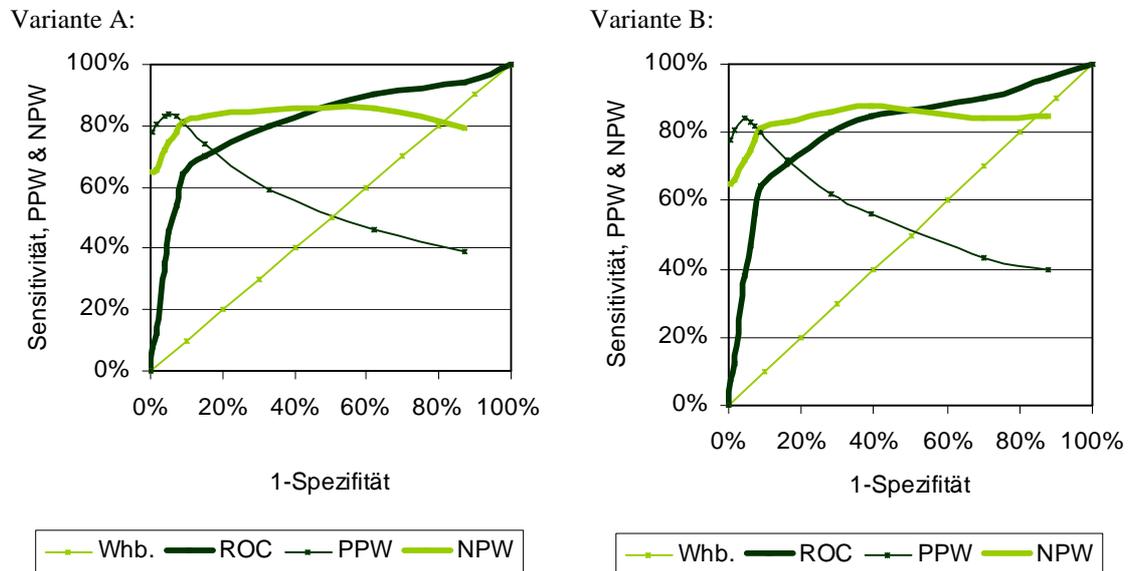
Alter in Jahren	LUCY-Gruppen- $\beta_0$	
	ValS-Männer	ValS-Frauen
15-34 J.	-11,11	-10,89
35-39 J.	-8,78	-8,98
40-44 J.	-7,64	-7,67
45-49 J.	-6,97	-7,35
50-54 J.	-6,06	-6,29
55-59 J.	-5,35	-5,91

individuellen  $\beta_0$ -Werte wurden sowohl die mit der ModS ermittelten Gruppen- $\beta_0$  (Variante A, Tabelle 31), als auch die mit der ValS berechneten Gruppen- $\beta_0$  (Variante B, Tabelle 38) herangezogen. Variante A hätte für eine praktische Anwendung den Vorteil, dass mit ihr die Risiken einzelner Personen berechnet werden können, ohne dass Kontrollen zur Schätzung neuer Gruppen- $\beta_0$ -Werte zur Verfügung stehen. Die Regressionskoeffizienten wurden Tabelle 30 entnommen.

Die 5-Jahres-Erkrankungswahrscheinlichkeit eines 22jährigen Nierauchers ohne Vorerkrankungen lag unter 0,01 %. Für einen 50jährigen Vielraucher mit mindestens einer BAP-Erkrankung wurde ein Risiko von 6,50 % (Variante A) bzw. 6,30 % (Variante B) ermittelt. Die AUC der nach beiden Varianten ermittelten ROC-Kurven (Abbildung 18) betrug 0,81 (95 %-KI: 0,77-0,86,  $p < 0,01$ ). Damit lag der Vorhersagewert des FLK50-Risikoscores für die bis-50Jährigen nicht nur signifikant über dem eines Zufallstests, sondern auch signifikant über dem des  $LLP_{orig}$ -Scores für die ModS-Probanden und sprach für eine hohe Treffsicherheit der Prognosen (vgl. Kap. 3.6.2, S. 92-95). Wurde der Cutoff bei 0,00100 (Variante A) bzw. 0,00125 (Variante B) gewählt, wurden 8 von 10 HR und etwa 7 von 10 LR richtig klassifiziert (Sensitivität: 0,80, Spezifität: 0,67 (Variante A) bzw. 0,72 (Variante B)). Der PPW lag bei 0,59 (Variante A) bzw. 0,62 (Variante B) und knapp 9 von 10 als LR Klassifizierte waren tatsächlich solche (NPW: 0,85 (Variante A) bzw. 0,86 (Variante B)). Ein Cutoff bei

0,00045 hätte die Sensitivität auf 0,90 erhöht und die Spezifität auf 0,38 (Variante A) bzw. 0,30 (Variante B) gesenkt. PPW und NPW hätten bei 0,46 (Variante A) bzw. 0,43 (Variante B) und 0,86 (Variante A) bzw. 0,84 (Variante B) gelegen.

Abbildung 18: ROC-Kurve des FLK50-Scores, evaluiert mit exklusiv bis-50jährigen Probanden der ValS



Anmerkungen: Whb.: Winkelhalbierende; PPW bzw. NPW: positiv bzw. negativ prädiktiver Wert

Wäre der Faktor BEAP in den FLK50-Score eingegangen, hätte dies eine vergleichbare ROC-Kurve ergeben (AUC: 0,81, 95 %-KI: 0,77-0,86,  $p < 0,01$  (Variante A)).

Alle mit der Validierungsstichprobe validierten Scores sind in Tabelle 39 zusammengefasst. Gut sichtbar ist, dass nicht nur die AUC, sondern auch Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert im FLK50-Score am höchsten sind. Die Varianten A und B der Scores unterscheiden sich jeweils kaum voneinander. Für die LUCY-Probanden ist auch nach der externen Validierung mit der ValS der FLK50-Score am empfehlenswertesten, da er den höchsten PPW aufweist (vgl. Kap. 2.5, S. 41-44).

Tabelle 39: Übersicht über die mit der Validierungsstichprobe evaluierten Scores mit AUCs und weiteren Qualitätsparametern bei einer Sensitivität von jeweils 0,80 ( $p < 0,01$ )

Score Variante	LLP <sub>mod</sub>		FLK50	
	A	B	A	B
AUC	0,67	0,66	0,81	
95%-KI	0,61-0,72	0,61-0,71	0,77-0,86	
Sensitivität 0,80				
bei Cutoff	0,00055	0,00065	0,00100	0,00125
Spezifität	0,37		0,67	0,72
PPW	0,36		0,59	0,62
NPW	0,81		0,85	0,86

## **4 DISKUSSION**

In dieser Arbeit wurden das besondere Risikoprofil der jungen Probanden analysiert und ein Score zur Berechnung ihrer 5-Jahres-Erkrankungswahrscheinlichkeit erarbeitet. Mit solchen Risikoprofilen und -scores kann langfristig ein wichtiger Beitrag zur Optimierung der Möglichkeiten der Krankheitsverhütung und -früherkennung für die Untersuchten geleistet werden (vgl. Kap. 1, S. 1-2, Kap. 1.3, S. 21). Verschiedene Expositionen wurden auf ihr risikomodulierendes Potential hin untersucht, um zunächst erste Hinweise auf Effekte zu finden, die möglicherweise primärpräventiv bedeutsam sein bzw. werden könnten (vgl. Kap. 3.3.2-3.5.5.3, S. 56-89). Der Validierung des LLP-Risikoscores folgte die Aufstellung (mittels logistischer Regression) und Evaluierung des FLK50-Scores, der speziell auf die bis-50jährigen Probanden zugeschnitten ist und neben Inzidenz und Tabakkonsum auch verschiedene Vorerkrankungen berücksichtigt (vgl. Kap. 3.6-3.7.3, S. 89-105). Das Ziel solcher Risikoscores ist, durch sie (nach Erprobung ihrer Praxistauglichkeit) die entsprechenden Hochrisikopersonen möglichst schnell und sicher zu identifizieren und der primär- und sekundärpräventiven Betreuung zuzuführen (vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Besonders wichtig ist dies, wenn – wie beim Lungenkrebs im jungen Alter bisher noch der Fall – die Sekundärprävention sehr nebenwirkungsbehaftet, aufwendig und/oder teuer und die Prognose der Erkrankung oftmals schlecht ist (vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16, Kap. 1.2, S. 18-20, Kap. 1.3, S. 21). Solche Scores können bei Bedarf auch erweitert werden (z. B. um noch zu identifizierende risikomodulierende Genpolymorphismen), wenn dadurch ihre Vorhersagekraft nachweislich verbessert wird.

Da die Bewertung der gesammelten Ergebnisse der Übersichtlichkeit halber teilweise bereits im Ergebnisteil stattgefunden hat, sind diese hier noch einmal kurz zusammengefasst.

### **4.1 Deskriptiver Teil und Risikoanalyse**

Nach allgemeinen soziodemografischen Analysen wurden mögliche Risikofaktoren untersucht. Neben dem bekannten Hauptverursacher von Lungenkrebs, dem

Tabakkonsum, lag der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit auf der Analyse der Risikomodulation durch Vorerkrankungen.

#### *4.1.1 Die Teilnehmer und ihre Angaben*

Bedingt dadurch, dass die Daten durch Befragung der Teilnehmer erhoben wurden, muss an prinzipielle Fehlerquellen wie fehlende, fehlerhaft erfasste, fehlerhafte, ungenaue oder widersprüchliche Angaben gedacht werden. Diese konnten sowohl bei der Eigenanamnese der Probanden, vor allem aber bei Fragen zu ihren Angehörigen als Recall-Bias auftreten (Bonita et al. 2008, du Prel et al. 2009 a). Dabei waren schwere Erkrankungen wie Malignome wahrscheinlich eher erinnerbar als leichtere, vor allem, wenn sie erst wenige Jahre zurückliegen und nicht bereits in der Kindheit stattfanden. Bei der Rekrutierung könnte es zu einer Auswahlverzerrung gekommen sein, wenn viele nicht repräsentative Personen (z. B. atypische Fälle mit überdurchschnittlich vielen, extrem stark ausgeprägten Risikofaktoren oder Kontrollen mit ungewöhnlich schwachem Risikoprofil) in die Studie aufgenommen wurden. Theoretisch wurden vielleicht auch Personen in die Kontrollgruppe eingeschlossen, die nach Teilnahme an der Studie, aber noch vor ihrem 51. Geburtstag am Bronchialkarzinom erkranken werden. Und diejenigen, die vor diesem Stichtag an einer anderen Ursache verstarben, hätten hypothetisch, falls sie weitergelebt hätten, auch noch in jungen Jahren Lungenkrebs entwickeln können. Solche Kontrollpersonen könnten ein Bias bei der Risikoanalyse und vor allem auch bei der Validierung der Risikoscores hervorrufen. Diese Problematik hätte theoretisch nur umgangen werden können, wenn ausschließlich IP mit nachweislich mindestens 51jährigen Verwandten in die Studie aufgenommen worden wären.

Neben der Rauch- wurde auch die Krankheitsanamnese erhoben – letztere auf dem Stand bis zwei Jahre vor Studienteilnahme. So sollte vermieden werden, dass es sich bei den Vorerkrankungen nur um fehlgedeutete Frühsymptome des Bronchialkarzinoms der IP handelte. Gleichzeitig konnten beide konkurrierenden Ziele, die Expositionen zwar möglichst umfassend zu erheben, aber auch nur solche zu erfassen, die zeitlich noch als Ursache des Bronchialkarzinoms in Frage kommen können, berücksichtigt werden. In die einzelnen Analysen wurden jeweils nur Teilnehmer einbezogen, die konkret

antworteten, ob ein Merkmal vorhanden war (und ggf. wie stark) oder nicht. Diese Verkleinerung der Stichprobe barg die Möglichkeit eines Selektionsbias, wenn z. B. jeder an Bluthochdruck Erkrankte dieses angab, ein Teil der Normotoniker jedoch aufgrund der Antwort ‚weiß nicht‘ nicht in der Analyse berücksichtigt wurde. Andererseits wissen bis zu 46 % aller Hypertoniker (noch) gar nicht um ihre Krankheit und können durch diese Falscheinordnung („keine Hypertonie“) ein anderes Bias erzeugen (Löwel et al. 2006 a). Ähnlich könnten gerade Vielraucher durch Nichtbeantwortung der Fragen zu ihrem Tabakkonsum die Ergebnisse der entsprechenden Risikoanalysen verzerrt haben. Gerade die IP könnten, durch die kürzliche Lungenkrebsdiagnose beeinflusst, die Realität etwa in Bezug auf ihr Rauchverhalten verzerrt wiedergeben (Bonita et al. 2008). Da bei den offenen Antwortmöglichkeiten unklar war, ob eine Nichtbeantwortung ‚keine weitere Vorerkrankung‘ oder ‚keine Angabe‘ bedeutete, konnten in die Analysen nur Teilnehmer einbezogen werden, die mindestens eine solche weitere Krankheit beschrieben. Je nach Mentalität könnten dabei weniger „heftige“ Beschwerden, etwa eine Pollinosis, von einem Teil der Probanden nicht angegeben (und damit in den Analysen nicht erfasst) worden sein. Die Vollständigkeit dieser Angaben war keinesfalls überprüfbar, analog zu den geschlossen abgefragten Vorerkrankungen könnte es hier ebenfalls zu einem Bias gekommen sein. Zudem war die vielfache Ungenauigkeit der offenen Antworten ein Problem. Plakativ sei die häufig angegebene ‚Unterleibserkrankung‘ genannt, die allein als gynäkologische Vorerkrankung klassifiziert werden konnte. Ob es sich z. B. um Infektionen oder Tumore, gar Malignome handelte, blieb unklar, folglich könnten dadurch die Analysen früherer proliferativer Erkrankungen und Infektionen verzerrt worden sein. Auch Tumorerkrankungen vor allem der Eltern konnten relativ häufig nicht spezifiziert und nur als ICD-10 C80 klassifiziert werden. Ob es sich dabei um Lungenkrebs handelte, der für die Untersuchung der familiären Prädisposition wichtig gewesen wäre, konnte nicht eruiert werden. Diese Punkte könnten theoretisch durch eine umfassende Diagnostik aller Teilnehmer sowie dem Studium aller (verfügbaren) Krankenakten ausgeschaltet werden, was jedoch zeitaufwendig, teuer und unpraktikabel wäre und vielleicht sogar einige Probanden von einer Teilnahme abschrecken würde.

#### 4.1.2 *Verwandtschaftliche Beziehungen der Teilnehmer*

Da die LUCY-Studie eine Familienstudie ist, waren Fälle und Kontrollen miteinander verwandt bzw. verbunden (vgl. Kap. 2.1, S. 22-23, Kap. 2.1.2, S. 24-25). Darum sind die ermittelten Ergebnisse nicht repräsentativ für die deutsche Bevölkerung, sondern nur auf LUCY-Teilnehmer oder ebenso Rekrutierte anwendbar. Um in der Risikoanalyse nach eventuellen, durch die Verwandtschaft bedingten Einflüssen zu korrigieren, wurde zusätzlich eine konditionierte logistische Regression durchgeführt (vgl. Kap. 2.1.3, S. 25-29). Die so ermittelten Ergebnisse sind eigentlich genauer, aufgrund der ermittelten breiteren Konfidenzintervalle sind die Punktschätzer jedoch weniger aussagekräftig als die ohne Stratifizierung nach Familien berechneten. Sofern sich Abweichungen beider ergaben, wurde im Text darauf hingewiesen. Eine Untersuchung eventueller familiärer Prädispositionen zur Lungenkrebsentstehung war aufgrund der Verwandtschaft nicht möglich, Fälle und Kontrollen waren in mehrerer Hinsicht voneinander abhängig, Odds Ratios konnten nicht ermittelt werden (vgl. Kap. 3.4.3, S. 67-69). Außerdem fehlen Angaben zu einigen Angehörigen 1. Grades der Kontrollen: Geschwister berichteten nicht über ihre Kinder, Halbgeschwister nicht über Kinder und 2. Elternteil, Partner nicht über Geschwister und Eltern (vgl. Kap. 2.1.2, S. 24-25). Das ist für die Validierung des  $LLP_{orig}$ -Scores eine potentielle Fehlerquelle. Zu allen Verwandten 1. Grades der LUCY-IP lagen hingegen Angaben vor.

#### 4.1.3 *Un-/berücksichtigte Einflussfaktoren*

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte deutschlandweit und in Österreich in ländlichen, urbanen und industriell geprägten Gegenden, um in angemessener Zeit die geplante Anzahl Fälle rekrutieren zu können (vgl. Kap. 2.1.2, S. 24-25). Nebenbei waren dadurch Probanden aus Regionen sowohl mit hoher, als auch mit niedriger Belastung durch umweltbedingte Risikofaktoren wie Luftverschmutzung und Radonstrahlung im Kollektiv vertreten (vgl. Kap. 1.1.1.2, S. 5-6). Da die Kontrollgruppe zu den IP aus ihren altersentsprechenden Halb-, Geschwistern und Partnern gebildet wurde, konnten mögliche kohortenspezifische finanziell, sozial oder kulturell begründete Einflüsse auf das Lungenkrebsrisiko vernachlässigt werden (vgl.

Kap. 3.1.1, S. 45-48). Indem in den Analysen der Vorerkrankungen jeweils nach dem bedeutsamen Risikofaktor Tabakkonsum (vgl. Kap. 1.1.1.1, S. 3-4), aber auch gleichzeitig nach Tabakkonsum, Geschlecht und Alter adjustiert wurde, konnte ein mögliches Confounding zumindest durch diese drei Faktoren damit weitgehend entdeckt und berichtigt werden. Bei einer so starken Störgröße wie dem Tabakkonsum kann es allerdings sein, dass sein Einfluss nicht vollständig ausgeschaltet werden kann (vgl. Kap. 2.3, S. 32-35). Die (schwer quantifizierbare) Passivrauchbelastung wurde in der LUCY-Studie nicht erfasst und berücksichtigt und könnte theoretisch einige Ergebnisse verzerrt haben (vgl. Kap. 3.3.2, S. 56-57). Auch die Exposition gegenüber weiteren Umwelttoxinen (z. B. organische Stäube) wurde nicht detailliert abgefragt, obwohl an Asbestose oder Silikose Erkrankte (inklusive ihrer Angehörigen) aus der Studie ausgeschlossen wurden, ebenso wie ehemalige Uranbergbauarbeiter. Weitere Einflussfaktoren wie Lebensgewohnheiten (z. B. Stress, Sport, Ernährung) und Medikamentenanamnesen hätten ebenfalls das Risikoprofil der Teilnehmer verfeinern können (vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Bei der Diskussion der Risikofaktoren wurde kurz auf sie hingewiesen. Möglicherweise könnten also kanzerogen wirkende Faktoren als (Mit-) Verursacher scheinbar kanzerogener Vorerkrankungen bzw. kanzeroprotektiv wirkende Verhaltensweisen und Medikamente bei scheinbar kanzeroprotektiven Vorerkrankungen unentdeckte Confounder sein.

#### *4.1.4 Deskriptiver Teil der vorliegenden Arbeit*

Die Indexprobanden stellen eine spezielle Hochrisikogruppe dar, die mit dem Alterslimit „bei Diagnose maximal 50 Jahre alt“ für die Familienstudie rekrutiert wurde – die hier gewonnenen Ergebnisse können also nicht unreflektiert mit denen aus Untersuchungen durchschnittlicher Lungenkrebspatienten (jeden Alters) verglichen werden (vgl. Kap. 2.1.1, S. 23-24). Zunächst wurde nur mit der Modellierungsstichprobe (ModS) gearbeitet (vgl. Kap. 2.1.3, S. 25-29).

Fälle und Kontrollen waren in Bezug auf ihre Altersstruktur gut vergleichbar (vgl. Kap. 3.1.1, S. 45-48). Dabei ist zu beachten, dass die Indexprobanden maximal 50 Jahre alt waren, die Kontrollen hingegen auch älter sein konnten (vgl. Kap. 3.1.1, S. 45-48). Das wäre theoretisch ein Problem bei der Untersuchung der Risikomodulation von

Krankheiten, die erst jenseits des 50. Lebensjahres (und dann inflationär) auftreten, ist bei den vorliegenden Vorerkrankungen jedoch vernachlässigbar. Der Frauenanteil unter den LUCY-IP war höher als in der Literatur (selbst für bis-50Jährige) beschrieben (vgl. Kap. 3.1.2, S. 48, Kap. 3.7.1.1-3.7.1.2, S. 99-102). Die Herkunft der Teilnehmer entsprach der der deutschen Durchschnittsbevölkerung (vgl. Kap. 3.1.3, S. 48-49). Bei der Untersuchung der Histologie der Bronchialkarzinome der IP fiel auf, dass Plattenepithelkarzinome altersunabhängig unter-, Adenokarzinome hingegen überrepräsentiert waren (vgl. Kap. 3.2, S. 49-50). Adenokarzinome und Kleinzeller betrafen unerwartet mehr LUCY-Männer als -Frauen.

Unter den Probanden gab es doppelt so viele Aktivraucher wie in der deutschen Durchschnittsbevölkerung (vgl. Kap. 3.3.1.1, S. 51-52). Geschlechter- und Altersverhältnisse unter Rauchern, das Einstiegsverhalten verschiedener Kohorten sowie die Einflüsse von Schul- und Berufsausbildung auf das Rauchverhalten waren jedoch den Literaturangaben weitgehend vergleichbar (vgl. Kap. 3.3.1.1-3.3.1.5, S. 51-55). Lediglich der Einfluss des Familienlebens auf den Tabakkonsum entsprach den externen Beobachtungen, vermutlich aufgrund der besonderen Altersstruktur der LUCY-Teilnehmer, überhaupt nicht (vgl. Kap. 3.3.1.6, S. 55). Die IP rauchten im Durchschnitt höhere Dosen (und) über einen längeren Zeitraum als die Kontrollen, zudem fanden sich unter ihnen deutlich mehr Aktivraucher (vgl. Kap. 3.3.2, S. 56-57).

Von Malignomerkrankungen waren die LUCY-Probanden etwas häufiger betroffen als altersgleiche Durchschnittsbürger, was auf eine Prädisposition hindeuten könnte (vgl. Kap. 3.4.2, S. 63-65). Die IP zeigten eine leichte Neigung zur Bildung (anderer) tabakassoziierter Tumore, was in einer vergleichsweise verminderten Entgiftungsfähigkeit begründet sein könnte, und zu Mehrfachtumoren (vgl. Kap. 3.4.2.1-3.4.2.2, S. 65-66). Nichtmelanozytärer Haut- und Brustkrebs traten den Literaturangaben entsprechend häufig auf (vgl. Kap. 3.4.2.3-3.4.2.4, S. 66-67). Eine besondere familiäre Prädisposition der IP konnte aufgrund des Studiendesigns nicht ermittelt werden (vgl. Kap. 3.4.3, S. 67-69).

Die LUCY-Probanden waren etwas häufiger als erwartet an Diabetes mellitus, Rheumatoider Arthritis und Myokardinfarkt erkrankt (vgl. Kap. 3.5, S. 69-71). Die IP litten etwas häufiger als erwartet an Pneumonie und die Kontrollen zeigten eine leicht erhöhte Multiple-Sklerose-Prävalenz (vgl. Kap. 3.5.1.1, S. 72-73, Kap. 3.5.5.1.1, S. 87). Die Prävalenzen und Inzidenzen der anderen untersuchten nichtneoplastischen Vorerkrankungen entsprachen den Literaturangaben (vgl. Kap. 3.5, S. 69-71).

Bei kleinen Stichproben (z. B. bei seltenen Vorerkrankungen) stellt sich prinzipiell die Frage, ob die Daten repräsentativ sind, vor allem bei der Ermittlung der Prävalenzen und Lebenszeitinzidenzen. Bei der Berechnung der Lebenszeitinzidenz mit der vereinfachten Gleichung und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Mehrfachtumoren der LUCY-Probanden ist zu beachten, dass nur bei geringen Inzidenzen (z. B.  $< 5 \text{ \%/Jahr}$ ) gute Näherungswerte ermittelt werden können (vgl. Kap. 2.2, S. 30-32). Darum wurden die Lebenszeitinzidenzen der LUCY-Teilnehmer soweit wie möglich mit der ausführlichen Formel berechnet; die Auftretenswahrscheinlichkeit für Mehrfachtumore ist bei jungen Personen so gering, dass Formel 2 gute Ergebnisse brachte.

Vor der externen Validierung des  $LLP_{orig}$ -Scores mit den LUCY-ModS-Probanden wurden die Angaben der Teilnehmer beider Studien einander gegenübergestellt (vgl. Kap. 3.6.1, S. 90-92). LUCY-Raucher, die seit Kurzem ( $\leq 20 \text{ J.}$ ) rauchten, zeigten eine etwas geringere Erhöhung ihres Lungenkrebsrisikos als die im Durchschnitt 20 Jahre ältere LLP-Teilnehmer. Diejenigen, die 21 bis 40 Jahre lang rauchten, steigerten ihr Risiko vergleichbar. Noch ausdauerndere Raucher konnten nicht angemessen verglichen werden, da solche unter den LUCY-Probanden (im Gegensatz zu den LLP-Teilnehmern) nur sehr wenige zu finden waren. Eine frühere Pneumonie erhöhte das Lungenkrebsrisiko in beiden Studien vergleichbar stark, doch waren die LUCY-IP so häufig betroffen, wie die durchschnittlich 20 älteren Liverpooler. Von einem früheren Malignom waren die LUCY-IP jedoch deutlich seltener betroffen. Aufgrund des altersbedingten Selektionsbias senkte eine solche Vorerkrankung das Lungenkrebsrisiko der jungen LUCY-Probanden scheinbar, während das nicht durch sie verzerrte Risiko der älteren LLP-Teilnehmer erhöht wurde.

Auch LUCY-ModS- und -ValS-Probanden wurden einander vergleichend gegenübergestellt (vgl. Kap. 3.7.1.1-3.7.1.2, S. 99-102). Langjährige Raucher ( $\geq 21 \text{ J.}$ ) und Vielraucher waren in der Validierungsstichprobe seltener als in der Modellierungsstichprobe und auch die Pneumonie-Prävalenz war in der ValS etwas niedriger. Von BAP-Erkrankungen waren die ValS-Probanden (vor allem die Kontrollen) etwas seltener betroffen. In Bezug auf frühere Malignome und positive Familienanamnesen unterschieden sich die beiden Stichproben wenig.

Um Plausibilität und Konsistenz der LUCY-Ergebnisse und damit grob die Validität der Studie extern zu überprüfen, wurden die Ergebnisse mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft verglichen (Bonita et al. 2008). Dabei fiel auf, dass Literaturangaben zu

Prävalenzen oder Inzidenzen speziell junger von Vorerkrankungen Betroffener eher spärlich waren. Auch mögliche Korrelationen von Lungenkrebs und Vorerkrankungen aufgrund ihrer Risikofaktoren, Komplikationen oder im Hinblick auf verschiedene Lebensweisen und Therapiekonzepte wurden bisher kaum detailliert untersucht oder sind bedingt durch sehr verschiedene Probandenpopulationen schlecht mit einander und den LUCY-Teilnehmern vergleichbar. Der Vergleich der Risikomodulation durch Tabakabusus wurde durch uneinheitliche Klassifizierungen des Konsumverhaltens erschwert.

#### *4.1.5 Risikoanalyse*

Ausgewählte Faktoren wurden auf ihr Potential, das Lungenkrebsrisiko zu modulieren, hin untersucht und die Ergebnisse der Übersichtlichkeit halber bereits im Ergebnisteil diskutiert. Hier sind sie nur noch einmal kurz zusammengefasst.

##### **4.1.5.1 Risikomodulation durch Tabakabusus**

Die Erhöhung des Lungenkrebsrisikos der Teilnehmer durch Tabakabusus fiel den Literaturangaben entsprechend oder schwächer aus, ausgenommen die LUCY-Langzeitraucher (> 20 Jahre) (vgl. Kap. 3.3.2, S. 56-57). Insgesamt zeigte sich auch bei den Probanden: je kürzer der Abusus betrieben wurde, je niedriger die tägliche bzw. kumulative Dosis und je länger die Abstinenz seit der letzten Zigarette, desto schwächer fiel die Risikoerhöhung aus. Die Separation nach Geschlechtern ergab für Männer stärkere Risikosteigerungen als für Frauen. Es zeigte sich, dass die kumulative Dosis in Packyears eine gute, universelle altersunabhängige Maßeinheit für das Lungenkrebsrisiko ist (vgl. Kap. 3.3.2.1, S. 58). Die Risikosteigerung der erst seit Kurzem ( $\leq 20$  Jahre) Rauchenden fiel schwächer aus als bei Lungenkrebspatienten jeden Alters, vermutlich aufgrund des aktiveren Immunsystems der Jungen (vgl. Kap. 3.3.2.2, S. 58-59). LUCY-Langzeitraucher (21-40 J.) zeigten jedoch höhere Steigerungen als in der Literatur beschrieben, vielleicht weil sie schon in vergleichsweise jüngerem Alter, einer vulnerablen Phase, mit dem Abusus begannen.

Noch ausdauerndere LUCY-Raucher gab es so wenige, dass mit ihnen keine plausible Risikomodulation ermittelt werden konnte. Eine geringe Tagesdosis (bis 20 Zigaretten/Tag) schädigte die jungen Probanden ebenfalls weniger stark, als für Lungenkrebspatienten jeden Alters beschrieben (vgl. Kap. 3.3.2.3, S. 60-61). Wurden höhere Tagesdosen konsumiert, war dieser Effekt jedoch nicht mehr sichtbar. Die Exraucher unter den LUCY-Teilnehmern zeigten geringere Risikosteigerungen als bei Lungenkrebspatienten jeden Alters beschrieben wurden, vermutlich da sie den Noxen des Tabakrauchs nicht so viele Jahre lang ausgesetzt waren (vgl. Kap. 3.3.2.4, S. 61-62).

#### **4.1.5.2 Risikomodulation durch Vorerkrankungen**

Hier werden einige mögliche (Mit-) Ursachen der Modulation des Lungenkrebsrisikos durch die im Ergebnisteil besprochenen Vorerkrankungen diskutiert. Diese können das Lungenkrebsrisiko direkt und unmittelbar beeinflussen oder durch bestimmte Therapien der Vorerkrankung. Sie können mit Folgeschäden einhergehen, die die Entstehung von Bronchialkarzinomen begünstigen oder mit diesen über gemeinsame Risikofaktoren assoziiert sein (vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9, Kap. 1.1.3, S. 15-16). Mitunter können Erkrankungen sogar selbst ein frühes Symptom einer Lungenkrebserkrankung sein – dieser Fall ist jedoch in der vorliegenden Arbeit unwahrscheinlich, da die Krankengeschichte auf dem Stand bis zwei Jahre vor Studienteilnahme erhoben wurde (vgl. Kap. 2.1.3, S. 25-29).

##### **4.1.5.2.1 Proliferative Vorerkrankungen**

Aufgrund eines Selektionsbias und des Alterslimits konnte keine biologisch plausible Modulation des Lungenkrebsrisikos durch eine frühere Malignomerkrankung ermittelt werden (vgl. Kap. 3.4.2, S. 63-65).

An Brustkrebs erkrankte LUCY-Probandinnen zeigten, der Literatur entsprechend, ein nicht signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko (Cassidy et al. 2008, vgl. Kap. 3.4.2.3, S. 66). Eine solche Korrelation war zum einen aufgrund der gemeinsamen Risikodeterminanten Tabakabusus vorstellbar (Breckwoldt et al. 2008). Zum anderen bergen Radiatio und Chemotherapeutika das Risiko, eine weitere Malignomentstehung

zu induzieren und bestimmte Chemotherapeutika können über die Induktion von Pneumonitiden und Lungenfibrosen die Atmungsorgane auch direkt schädigen (Lasserre und Blohm 2003, van Kaick und Delorme 2008, Breckwoldt et al. 2008, Christensen S et al. 2008, Kaufman et al. 2008, Kirova et al. 2008, vgl. Kap. 1.1.1.2, S. 5-6, Kap. 3.4.2, S. 63-65).

Nichtmelanozytäre Hautkrebserkrankungen, die das Lungenkrebsrisiko der LUCY-Teilnehmer der Literatur vergleichbar (nicht signifikant) erhöhten, sind zu 99 % Basaliome und Plattenepithelkarzinome (Breitbart et al. 2004, vgl. Kap. 3.4.2.4, S. 67). Eine Korrelation mit Bronchialkarzinomen könnte aufgrund der gemeinsamen Kanzerogene Arsen, Teer, Tabakrauch und ionisierende Strahlung bestehen (Breitbart et al. 2004, Rassner 2007, Pschyrembel et al. 2010, Yu et al. 2006, vgl. Kap. 1.1.1.1-1.1.1.2, S. 3-6). Die Entstehung beider Tumore wird durch Immunschwäche begünstigt (Breitbart et al. 2004, Rassner 2007). Vergleichbar bronchialen treten auch kutane Plattenepithelkarzinome gehäuft in chronisch-entzündlichem und Narbengewebe auf (Rassner 2007, Pschyrembel et al. 2010, vgl. Kap. 1.1.1.3-1.1.1.4, S. 6-10). Andererseits kann auch der nichtmelanozytäre Hautkrebs durch UV-Strahlung hervorgerufen werden, welche die Lungenkrebsinzidenz vermindert (Grant 2007, Porojnicu et al. 2007, vgl. Kap. 3.4.2.4, S. 67).

#### 4.1.5.2.2 Pneumonologische Vorerkrankungen

Frühere Pneumonien, chronische Bronchitis und COPD steigerten das Lungenkrebsrisiko der Probanden den Literaturangaben entsprechend (vgl. Kap. 3.5.1.1-3.5.1.2, S. 72-73). Die pneumonische Entzündungsreaktion an sich birgt bereits kanzerogenes Potential, eine Assoziation mit Bronchialkarzinomen kann aber auch durch beides begünstigende Faktoren, wie Immunschwäche und z. B. Sekretstau durch Vorerkrankungen (z. B. COPD) oder Fremdkörperverlagerung gegeben sein (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008, vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9). Aber auch Antibiotika, v. a. Penicilline und Makrolide, stehen im Verdacht, das Lungenkrebsrisiko zu erhöhen (Didham et al. 2005, Zhang et al. 2008). Chronische Bronchitis und COPD bergen ebenfalls bereits in sich das Potential, die Entstehung von Bronchialkarzinomen zu fördern: Die durch die Noxen ausgelöste Entzündungsreaktion der Bronchien geht mit Schleimhauthypertrophie, Dyskrinie und ziliärer Dysfunktion einher, welche wiederum

rezidivierende Infekte unterhalten, die zu bronchialer Hyperreaktivität, Fibrosierung und Parenchymverlust mit bronchialer Obstruktion führen (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008, vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9). Doch auch über die Hauptrisikofaktoren Tabakrauch und Luftverschmutzung könnten chronische Bronchitis bzw. COPD mit einem gehäuften Auftreten von Bronchialkarzinomen assoziiert sein (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008).

Auch Lungenemphysem und Asthma bronchiale erhöhten das Lungenkrebsrisiko den Literaturangaben entsprechend (vgl. Kap. 3.5.1.3-3.5.1.4, S. 74-75). Die mit Asthma einhergehende bronchiale Entzündungsreaktion fördert, ähnlich der chronischen Bronchitis, das Auftreten rezidivierender Infekte und damit eine Chronifizierung der inflammatorischen Prozesse mit Remodelingvorgängen, woraus wieder ein erhöhtes Karzinomrisiko erwächst (Herold et al. 2011, Kroegel 2001, Renz-Polster et al. 2008, vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9). Auch aufgrund des gemeinsamen Auslösers Tabakrauch könnte diese Vorerkrankung mit Lungenkrebs assoziiert sein oder über die immunsuppressiven Glukokortikoide, die starken Asthmatikern eventuell auch systemisch appliziert werden (Aktories et al. 2005, Herold et al. 2011, Lemmer und Brune 2007, Renz-Polster et al. 2008, vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9). Das Lungenemphysem tritt vor allem als Komplikation von COPD oder Asthma bronchiale, aber auch als Narbenemphysem auf, so dass es mindestens ebenso stark wie die Grunderkrankung mit dem Auftreten von Bronchialkarzinomen assoziiert sein sollte (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008, vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9, Kap. 3.5.1.2-3.5.1.3, S. 73-74). Neben dem seltenen angeborenen  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel unterhält hauptsächlich die Inaktivierung der Antiproteasen durch Oxidation mittels Reagenzien des Tabakrauches, v. a. bei bestehenden Infekten, das Fortschreiten der enzymatischen Zersetzung des Organs (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008). Über diesen gemeinsamen Risikofaktor könnten Lungenemphyseme ebenso mit dem gehäuften Auftreten von Bronchialkarzinomen assoziiert sein, wie über eine eventuelle Narbenbildung, die einer therapeutischen Bullektomie folgen kann (Herold et al. 2011, vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9). Die Risikomodulationen der Kombinationsgruppen BAP und BEAP unterschieden sich nur unmerklich voneinander, da kaum einer der jungen LUCY-Probanden an Lungenemphysem erkrankt war (vgl. Kap. 3.5.1.5, S. 75-77).

Die Tuberkulose erhöhte in der LUCY-Studie – unerwartet – nur das Lungenkrebsrisiko der Männer (nicht signifikant) (vgl. Kap. 3.5.1.6, S. 77-78). Die Primär-Tuberkulose wird von immunkompetenten Betroffenen meistens gar nicht bemerkt oder als grippaler

Infekt fehlgedeutet, dabei könnten bereits vernarbende verkalkende Primärkomplexe zur Karzinombildung prädisponieren (Hof und Dörries 2005, Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008, vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9). Bei (gleichsam krebsförderlicher) Immunschwäche kann es im Rahmen von Komplikationen, infolge Reaktivierung, Super- oder Reinfektion (neben anderen Symptomen) zur Bildung von Kavernen kommen, die seit Langem bekannte Prädilektionsstellen für Kavernenkarzinome sind (Hof und Dörries 2005, Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008, vgl. Kap. 1.1.1.3-1.1.1.4, S. 6-10). Auch die Therapie mit Isoniazid und Ethambutol birgt das Risiko, durch Störung der Lymphopoese die Krebsentstehung zu begünstigen (Karow und Lang-Roth 2007, Lüllmann et al. 2006). Eine eventuell ergänzend durchgeführte Resektion hinterlässt Narbengewebe, in denen Narbenkarzinome entstehen können (Herold et al. 2011). Die therapiebegleitend verordnete Tabakabstinenz könnte das Lungenkrebsrisiko der (rauchenden) Betroffenen wiederum etwas senken (Herold et al. 2011, vgl. Kap. 3.3.2.4, S. 61-62).

Auch die weiteren pneumonologischen Erkrankungen erhöhten das Lungenkrebsrisiko der LUCY-Probanden (vgl. Kap. 3.5.1.7, S. 78-79).

#### 4.1.5.2.3 Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Arterielle Hypertonie und Myokardinfarkt senken das Lungenkrebsrisiko den Beobachtungen externer Studien entsprechend (vgl. Kap. 3.5.2.1-3.5.2.2, S. 80-81). Dabei wären auch Risikosteigerungen denkbar gewesen: Beide Vorerkrankungen haben teilweise dieselben Risikofaktoren wie das Bronchialkarzinom: chronischen Disstress, Tabakabusus, Bewegungsmangel, fettreiche und pflanzenarme Ernährung (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008, vgl. Kap. 1.1.1.1, S. 3-4, Kap. 1.1.3, S. 15-16). Auch über eine sich komplizierend zur Vorerkrankung gesellende Herzinsuffizienz mit folgender Stauungsbronchitis oder -pneumonie könnten sie mit einem Lungenkrebs assoziiert sein (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008, vgl. Kap. 3.5.1.1-3.5.1.2, 72-73). Das eventuell bei komplizierend auftretenden ventrikulären Arrhythmien verordnete Amiodaron könnte über unerwünschterweise hervorgerufenen Pneumonien, Bronchiolitiden und Lungenfibrosen mit einer Erhöhung der Auftretenswahrscheinlichkeit von Bronchialkarzinomen assoziiert sein (Herold et al. 2011, Karow und Lang-Roth 2007, vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9). Auch die Therapie mit

Kalzium-Kanal-Blockern steigerte das Lungenkrebsrisiko der Hypertoniker um bis zu 61 % (Michels et al. 1998). Die Infarktpatienten sekundärprophylaktisch verordnete Acetylsalicylsäure (ASS) wirkt hingegen über verschiedene, bereits entschlüsselte Mechanismen kanzeroprotektiv: Sie inhibiert zum einen die Metalloproteinaseaktivität, so dass die Lösung der Zellen aus ihrer Matrixverankerung verhindert wird (Böcker et al. 2004, Karna und Pałka 2002, Renz-Polster et al. 2008, Riede et al. 2004, vgl. Kap. 1.1.1.5, S. 10-13, Kap. 1.1.3, S. 15-16). Beim Weidenrindenextrakt BNO1455 wurden apoptoseinduzierende Effekte beobachtet (Hostanska et al. 2007). Daneben beeinflusst ASS, ähnlich Marcumar und unfraktioniertem Heparin, die Effektorfunktion der NK-Zellen in Lungenkrebspatienten positiv (Bobek et al. 2005, vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Da nichtsteroidale Antirheumatika den Blutdruck erhöhen können, könnten in der Folge auch arterielle Hypertonie und Bronchialkarzinom invers korrelieren (White 2009, Herold et al. 2011, Krum et al. 2009, vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Die regelmäßige Einnahme hoher Dosen ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten verringerte das Krebsrisiko der Hypertoniker um bis zu 72 % bei Trägern des ACE-Gen-Polymorphismus DD (van der Knaap et al. 2008). Beobachtet wurden außerdem Minderungen des Lungenkrebsrisikos um bis zu 55 % durch eine (nach Myokardinfarkt) sekundärprophylaktische, langfristige Einnahme von Statinen (Herold et al. 2011, Khurana et al. 2007, Taylor ML et al. 2008).

Auch die weiteren kardiovaskulären Krankheiten, senkten das Lungenkrebsrisiko der Männer (nicht signifikant) (vgl. Kap. 3.5.2.3, S. 81).

#### 4.1.5.2.4 Infektionen und Störungen des Immunsystems

Rheumatoide Arthritis und weitere Fehlsteuerungen des Immunsystems senkten das Lungenkrebsrisiko den Literaturangaben entsprechend (vgl. Kap. 3.5.3.1-3.5.3.2, S. 82-83). Bei Rheumatikern und an rheumatologischen Erkrankungen Leidenden mit Gelenksymptomatik könnten regelmäßige physische Aktivität (u. a. Krankengymnastik), regelmäßige NSAR-Einnahme oder eine eventuell symptomlindernde fleischarme Diät dies bedingt haben (Harris et al. 2007, Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008, vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Andererseits könnten eine Lungenfibrose, die bis zu 5 % der Rheumatiker begleitend ausbilden, ebenso wie die etwas häufigeren Bronchiolitiden und Pneumonitiden das Lungenkrebsrisiko erhöhen

(Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008, vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9). Nicht nur Bronchialkarzinome, auch andere Malignome werden bei Rheumatikern gehäuft beobachtet (Leandro und Isenberg 2001, Mellekjaer et al. 1998, Naz und Symmons 2007, Smitten et al. 2008, Thomas E et al. 2000). Immunsuppressive und teils zytotoxische Medikamente, wie z. B. Glukokortikoide, Methotrexat (welches die tiefen Atemwege auch direkt schädigen kann) oder Biologika könnten ein Grund für ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko sein, aber auch mit den Vorerkrankungen gemeinsame Risikofaktoren, wie etwa Tabakrauch (Abásolo et al. 2008, Aktories et al. 2005, Albano et al. 2001, Bernatsky et al. 2008, Buchbinder et al. 2008, Gayed et al. 2009, Herold et al. 2011, Karow und Lang-Roth 2007, Lemmer und Brune 2007, Wolfe und Michaud 2007, vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9).

Auch die untersuchten Infektionserkrankungen senkten das Lungenkrebsrisiko (nicht signifikant) (vgl. Kap. 3.5.3.3, S. 83). Eine vergleichbare inverse Korrelation wurde beobachtet bei Personen, die in ihrer Vergangenheit Infektionserkrankungen mit Fieber über 38,5 °C durchstanden haben und so ihr Melanomrisiko um bis zu 84 % senkten (Kölmel et al. 1999, Krone et al. 2003). Besonders deutlich war dieser Effekt, wenn in der Kindheit eine Pocken- oder BCG-Impfung stattgefunden hatte – die genauen Mechanismen sind jedoch noch unklar (Krone et al. 2003). Andererseits stehen häufig verordnete Antibiotika, v. a. Penicilline und Makrolide, im Verdacht, das Lungenkrebsrisiko um bis zu 31 % zu erhöhen (Didham et al. 2005, Zhang et al. 2008). Und Cephalosporine können, neben interstitiellen Pneumonien, eine die Malignomentstehung begünstigende Leukopenie auslösen, wie auch (Val-) Ganciclovir (Dupuis et al. 2007, Lüllmann et al. 2006, vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9).

#### 4.1.5.2.5 Erkrankungen am Stoffwechsel beteiligter Organe

Diabetes mellitus senkte das Lungenkrebsrisiko der Männer (nicht signifikant) externen Studien vergleichbar (vgl. Kap. 3.5.4.1, S. 84). Dieser Effekt könnte durch eine therapeutische fettreduzierte bzw. fleischarme Diät hervorgerufen sein oder die Einnahme von Glitazonen (Govindarajan et al. 2007, Nemenoff 2007, Renz-Polster et al. 2008, vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Diese zeigten jedoch in anderen Studien auch eine Erhöhung des allgemeinen Karzinomrisikos (Ramos-Nino et al. 2007). Vorstellbar wäre ferner eine Korrelation von Diabetes mellitus (Typ II) mit Lungenkrebs auch aufgrund

der gemeinsamen Risikofaktoren Fehlernährung und unzureichende Bewegung (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008, vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Zudem hat die sekundär bei Diabetikern auftretende erhöhte Infektanfälligkeit ebenfalls kanzerogenes Potential (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008, vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9).

An gastroduodener Ulkuskrankheit Leidende LUCY-Frauen zeigten ein der Literatur vergleichbar (nicht signifikant) erhöhtes Lungenkrebsrisiko, während das der betroffenen LUCY-Männer (nicht signifikant) leicht vermindert war (vgl. Kap. 3.5.4.2, S. 85). Die Vorerkrankung kann u. a. durch hohen Konsum kanzeroprotektiver NSAR entstehen und könnte somit invers mit dem Auftreten von Bronchialkarzinomen korrelieren (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008, vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Häufiger beobachtet, und v. a. auf den gemeinsamen Risikofaktor Tabakkonsum zurückgeführt, wurden jedoch Korrelationen beider Erkrankungen (Caygill und Hill 1992, Caygill et al. 1991, Herold et al. 2011, Hole et al. 1987, Møller und Toftgaard 1991, Møller et al. 1989, Renz-Polster et al. 2008). Für den meist als Mittel der 2. Wahl verordneten kompetitiven H<sub>2</sub>-Blocker Cimetidin liegen widersprüchliche Angaben zur Modulation des Lungenkrebsrisikos vor, wobei neuere Untersuchungen kanzeroprotektive Effekte zeigten (Kubecova et al. 2011, Møller et al. 1989, Sirota et al. 2011, Suga et al. 2003).

LUCY-Männer, die an einer der weiteren gastroenterologisch-endokrinologischen Erkrankungen litten, zeigten ein (nicht signifikant) verringertes Lungenkrebsrisiko (vgl. Kap. 3.5.4.3, S. 85-86). Ein solcher Effekt könnte darin begründet sein, dass einige Vorerkrankungen dieses Formenkreises u. a. durch die Einnahme kanzeroprotektiver NSAR entstehen können (Chang et al. 2007, Tuteja et al. 2008, vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Eher erwartet wurde jedoch eine Korrelation mit dem Auftreten von Lungenkrebs bei Rauchern aufgrund des gemeinsamen Pathogens Tabakrauch (Klöppel 2007, Tuteja et al. 2008, Underner et al. 2008, Wallander et al. 2007, vgl. Kap. 1.1.1.1, S. 3-4). Dabei muss angemerkt werden, dass Raucher seltener als Nichtraucher etwa von Colitis ulcerosa betroffen sind (Herold et al. 2011, Underner et al. 2008). Weitere gemeinsame Risikofaktoren von Bronchialkarzinomen und Vorerkrankungen können Disstress, Bewegungsmangel, ungesunde Ernährungs- und Verhaltensweisen sowie eine Schwächung des Immunsystems sein, welche auch durch die Therapie einer autoimmunologisch bedingten Vorerkrankung hervorgerufen sein kann (Herold et al. 2011, Renz-Polster et al. 2008, vgl. Kap. 1.1.1.1, S. 3-4, Kap. 1.1.3, S. 15-16).

Es war keine signifikante Risikoverringerung aufgrund einer nephrologisch-urologischen Vorerkrankung ermittelbar (vgl. Kap. 3.5.4.4, S. 86). Denkbar wäre zum einen eine Korrelation zwischen der Vorerkrankung und dem Auftreten von Lungenkrebs bei Rauchern aufgrund des gemeinsamen Pathogens Tabakrauch (bzw. dessen Metabolite) und der mit dem Abusus verbundenen Schwächung des Immunsystems gewesen (García de Vinuesa 2008, Orth und Hallan 2008, Renz-Polster et al. 2008, Uderner et al. 2008, vgl. Kap. 1.1.1.1, S. 3-4, Kap. 1.1.1.3, S. 6-9). Zum anderen könnte eine Nephropathie aber auch durch langjährige hochdosierte Einnahme kanzeroprotektiver NSAR hervorgerufen worden sein (García de Vinuesa 2008, Orth und Hallan 2008, Uderner et al. 2008, vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Zwar könnten Nierenschäden auch paraneoplastisch bei Lungenkrebspatienten auftreten, selten jedoch bereits 24 Monate vor Diagnose (Yangui et al. 2007).

#### 4.1.5.2.6 Weitere Erkrankungen

An Multipler Sklerose war keiner der LUCY-IP erkrankt, so dass keine Risikomodulation berechnet werden konnte (vgl. Kap. 3.5.5.1.1, S. 87). Vorstellbar wäre eine Erhöhung des Krebsrisikos aufgrund einer immunsuppressiven Therapie dieser Vorerkrankung mit Kortikosteroiden, Azathioprin oder Cyclophosphamid gewesen (Karow und Lang-Roth 2007, Poeck und Hacke 2006, vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9). Da Assoziationen von Inzidenz der Vorerkrankung und ihrer Progression durch eine hohe Aufnahme tierischer Fette beschrieben wurden, hätte eine therapiebegleitende pflanzenreiche Diät kanzeroprotektiv wirken können (Schwarz und Leweling 2005, vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16).

Nervenheilkundliche Vorerkrankungen senkten das Lungenkrebsrisiko der LUCY-Frauen nicht signifikant (vgl. Kap. 3.5.5.1.2, S. 87-88). Wechselwirkungen von Nikotin und psychiatrischen Medikamenten, wie Antidepressiva und Haloperidol, oder eine tabakbedingte neurologische Vorerkrankung könnten zur (rechtzeitigen) Tabakentwöhnung motiviert haben (Breitling et al. 2009, Fric et al. 2008, Hughes et al. 2007, Zevin und Benowitz 1999, vgl. Kap. 3.3.2.4, S. 61-62). Auch eine z. B. im Migräneanfall bevorzugte Einnahme kanzeroprotektiver ASS könnte das Lungenkrebsrisiko der Vorerkrankten verringert haben (Karow und Lang-Roth 2007, Poeck und Hacke 2006, Pschyrembel et al. 2010, vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16, Kap.

4.1.5.2.3, S. 117-118). Doch auch eine Risikoerhöhung nervenheilkundlich Erkrankter wäre denkbar gewesen: Koinzidenzen zwischen einer psychiatrischen (vor allem einer Sucht-) Erkrankung und einem begleitenden starken Tabakkonsum werden beschrieben – einem Risikofaktor für Lungenkrebs und diverse kardiovaskulär bedingte neurologische Leiden (Batra 2000, Poeck und Hacke 2006, vgl. Kap. 1.1.1.1, S. 3-4, Kap. 3.5.2.3, S. 81). Das tabakspezifische Prokarzinogen 4-Methylnitrosamino-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NKK) begünstigt auch über seine proinflammatorische Wirkung die neuronale Destruktion, wie sie bei Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Parkinson und postapoplektischen Defiziten beobachtet wurde (Ghosh et al. 2009, Infante-Duarte et al. 2008). Zudem kann Tabakkonsum, vor allem bei Expositionsbeginn in der Jugend, depressive Störungen und suizidale Handlungen bedingen (Iñiguez et al. 2009, Wilcox 2004). Eine Korrelation könnte auch bestehen, wenn ein Bronchialkarzinom paraneoplastisch eine neurologische Symptomatik verursacht, welche jedoch selten bereits 24 Monate vor Diagnose auftritt (Darnell und Posner 2006, vgl. Kap. 1.1.2, S. 13-15).

Für Erkrankungen der Sinnesorgane konnte bei den LUCY-Probanden keine signifikante Erhöhung des Lungenkrebsrisikos ermittelt werden (vgl. Kap. 3.5.5.1.3, S. 88). Dabei wurde eine Korrelation vor allem rhinolaryngologischer Krankheiten und der Entstehung eines Bronchialkarzinoms aufgrund des gemeinsamen Pathogens Tabakrauch erwartet (vgl. Kap. 1.1.1.1, S. 3-4). Daneben stellt z. B. eine chronische Sinusitis eine permanente Infektquelle dar, die eine chronische Bronchitis unterhalten kann, welche wiederum die Karzinogenese begünstigt (Courbot et al. 2001, Herold et al. 2011, Ostertag und Kramer 2003, vgl. Kap. 1.1.1.3, S. 6-9). Umgekehrt kausal können Bronchialkarzinome auch paraneoplastisch mit einer dermatologischen oder ophthalmologischen Symptomatik einhergehen, die jedoch selten bereits 24 Monate vor Diagnose auftritt (Kornguth et al. 1982, Matus et al. 2007, van Denhove et al. 2007, vgl. Kap. 1.1.2, S. 13-15).

Krankheiten der Fortpflanzungsorgane zeigten vor allem bei Frauen ein (nicht signifikant) leicht kanzeroprotektives Potential (vgl. Kap. 3.5.5.2, S. 88-89). Rechtzeitige Tabakentwöhnung aufgrund einer Schwangerschaft könnte das Lungenkrebsrisiko der Raucherinnen verringert haben (Tong et al. 2008, vgl. Kap. 3.3.2.4, S. 61-62). Tabakrauch ist nicht nur ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von Bronchialkarzinomen, sondern auch für viele Erkrankungen der Fortpflanzungsorgane: er beeinträchtigt die Fertilität und erhöht die Abortrate (George

et al. 2006, Polańska und Hanke 2005, Sépaniak et al. 2006, Soares SR et al. 2007). Daneben begünstigt er das Auftreten weiterer Schwangerschaftskomplikationen, das vorzeitige Einsetzen der Menopause, die Ausbildung hochgradiger Dysplasien der Cervix und ist ein bekannter Risikofaktor für die erektile Dysfunktion (Bener et al. 2008, Domanowska und Marszałek 2007, Horasanli et al. 2008, Mikkelsen et al. 2007, Polańska und Hanke 2005). Tabakunabhängig wurden inverse Korrelationen zwischen dem Auftreten von Lungenkrebs und der Länge der reproduktiven Phase sowie der Anzahl der Schwangerschaften beschrieben (Weiss et al. 2008). Im Vergleich zu Männern könnte das Lungenkrebsrisiko der Frauen auch aufgrund ihres besonderen Interesses an ihrer Gesundheit und ihrer damit verbundenen kanzeroprotektiven Lebensweise geringer sein (Vishniakova 2007, vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16).

Traumatisch-degenerative Vorerkrankungen verringerten das Lungenkrebsrisiko der LUCY-Probanden (nicht signifikant) leicht (vgl. Kap. 3.5.5.3, S. 89). Ein Grund könnte in den häufig bei z. B. Arthritiden und schmerzhaften Verletzungen verordneten, kanzeroprotektiven NSAR liegen – vor allem, wenn sie über einen längeren Zeitraum eingenommen werden (vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Regelmäßiger Sport, etwa Krankengymnastik oder die Sportart, die zum Unfall führte, geht ebenfalls mit einem verminderten Krebsrisiko einher (vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Denkbar wäre aber auch eine Korrelation beider Erkrankungen aufgrund eines gemeinsamen Risikofaktors gewesen: Mehrfach wurden Häufungen von Unfallverletzungen bei Rauchern beschrieben, zudem wurde beobachtet, dass Tabakabusus über eine Minderung der Knochendichte die Frakturgefahr erhöht (Duschek et al. 2006, Iacobelli et al. 2008, Uderner et al. 2008).

## **4.2 Risikomodelle**

Ein idealer Risikoscore sollte einfach, schnell, für die Patienten schonend und kostengünstig anzuwenden sein und dabei alle Getesteten richtig als Hoch- oder Niedrigrisikoperson identifizieren (Bonita et al. 2008, Hoffmeister et al. 2008). Modelle sind jedoch immer nur vereinfachte Abbilder der Realität und so kann ein Risikoscore die genannten Kriterien nie komplett erfüllen, sollte das aber so gut wie möglich tun. (Bonita et al. 2008, Hartmann und Gundermann 2008).

Zunächst wurde der  $LLP_{orig}$ -Score mit den LUCY-Probanden (Modellierungsstichprobe) extern validiert und anschließend weiterentwickelt bis zum finalen FLK50-Score. Dieser wurde (wie auch der  $LLP_{mod}$ -Score) mit der unabhängigen LUCY-Validierungsstichprobe validiert.

#### 4.2.1 *Validierung des $LLP_{orig}$ -Scores*

Die Frage war, ob auch die LUCY-Probanden durch den  $LLP_{orig}$ -Score so gut als Hoch- bzw. Niedrigrisikopersonen erkannt wurden, wie die Liverpools Probanden (Cassidy et al. 2008). Da der  $LLP_{orig}$ -Score ohne Altersbeschränkung modelliert und publiziert wurde, spielt es keine Rolle, dass die LUCY-Probanden eine besondere Altersstruktur aufweisen.

Ein nicht messbares Bias könnte bei der Validierung des  $LLP_{orig}$ -Scores dadurch zustande gekommen sein, dass nicht erhoben wurde, ob die Halbgeschwister eines IP untereinander Halb- oder Vollgeschwister sind. Dies betrifft jedoch nur eine Familie, so dass für die Erstellung der Abbildungen der ROC-Kurven angenommen wurde, dass beide Halbgeschwister füreinander ebenfalls Halbgeschwister sind. Zwar ist das weniger wahrscheinlich, da jedoch keine gravierenden Unterschiede beobachtet wurden, war das vernachlässigbar: In dieser Familie war eine Halbschwester mit über 60 Jahren an Lungenkrebs erkrankt. Wäre der gesunde Halbbruder der Familie ihr Bruder, betrüge seine nach Validierungs-Variante 2 berechnete 5-Jahres-Erkrankungswahrscheinlichkeit 0,8 %, wären beide füreinander nur Halbgeschwister, betrüge sie nach Variante 2 nur 0,7 %. Nach Validierungs-Variante 1 berechnet beträgt die Karzinomwahrscheinlichkeit des Halbbruders in beiden Fällen 0,2 %. Auch könnten bei einigen Kontrollen mit dem  $LLP_{orig}$ -Score zu niedrige Risiken berechnet worden sein: Zwar lagen Angaben zu allen Verwandten 1. Grades der LUCY-IP vor, nicht jedoch zu denen der Kontrollen (Geschwister berichteten nicht über ihre Kinder, Halbgeschwister nicht über Kinder und 2. Elternteil, Partner nicht über Geschwister und Eltern (vgl. Kap. 2.1.2, S. 24-25)). Weiterhin ist ein Fehler dadurch möglich, dass keine detaillierte Asbestanamnese erhoben wurde, sondern nur die an Asbestose Erkrankten als exponiert galten und deswegen aus der vorliegenden Arbeit ausgeschlossen wurden (vgl. Kap. 2.1.3, S. 25-29, Kap. 2.4, S. 36-41). Anders als das Spitz-Modell wurde der  $LLP_{orig}$ -Score von den

Liverpoolern nicht mit einer unabhängigen, sondern nur mit ihrer Modellierungsstichprobe (intern) validiert (Cassidy et al. 2008, Spitz et al. 2007). Dadurch kann es zu einem Stichprobeneffekt gekommen sein, einer überhöhten Anzahl richtiger Zuordnungen der Probanden zu den Risikogruppen, weil die logistische Regressionsfunktion anhand ihrer Daten geschätzt wurde (Backhaus et al. 2006). Folglich war die LLP-AUC (0,71) bei der Validierung des LLP<sub>orig</sub>-Score mit den unabhängigen LUCY-ModS-Probanden kein guter (sondern überhöhter) Vergleichswert (Cassidy et al. 2008). Das Spitz-Modell wurde hingegen mit einer gesonderten Stichprobe validiert, jedoch können diese Vorhersagewerte (6 von 10 Personen wurden richtig vorhergesagt) nicht einfach mit den Ergebnissen der externen LLP<sub>orig</sub>-Validierung verglichen werden (Spitz et al. 2007). Bei der Validierung des Scores wurden die höheren Liverpools durch die niedrigeren deutschen Inzidenzen ersetzt. Da das LLP keine LLP<sub>orig</sub>-Gruppen- $\beta_0$  für unter-40- und über-84-Jährige mitlieferte, konnten ihre  $\sum_i \beta_i x_i$  nicht mehr rekonstruiert werden und es musste auf die Angaben zu den nächstälteren bzw. -jüngeren Gruppen zurückgegriffen werden, deren tatsächlichen LLP<sub>orig</sub>-Gruppen- $\beta_0$ -Werte aber vermutlich inzidenzbedingt etwas niedriger sind (Cassidy et al. 2008, vgl. Kap. 2.4, S. 36-41). Daher könnte bei der Validierung nach Variante 1 ein Bias aufgetreten sein. Ersatzweise wurden darum als Variante 2 der Validierung die LUCY-Gruppen- $\beta_0$  aus der Durchschnittssumme der Risikofaktoren aller der jeweiligen Gruppe angehörenden LUCY-Kontrollen ( $\sum_i \beta_i x_i$ ) geschätzt (vgl. Kap. 2.4, S. 36-41). Diese Variante 2 sollte also die genaueren Validierungs-Ergebnisse bringen.

Die AUC der bei der externen Validierung des LLP<sub>orig</sub>-Scores ermittelten ROC-Kurve war signifikant kleiner als die (aufgrund des Stichprobeneffekts ja vermutlich überhöhte) LLP-AUC, aber dennoch signifikant höher als eine Zufallsvorhersage (vgl. Kap. 3.6.2, S. 92-95).

#### 4.2.2 *Validierung des modifizierten LLP<sub>mod</sub>- und modellierten FLK50-Scores*

Eine Besonderheit der LUCY-Probanden war, dass keiner Asbestose hatte und somit keiner als exponiert galt. Folglich konnte (und brauchte) kein Regressionskoeffizient für

den  $LLP_{mod}$ -Score berechnet werden. Aufgrund der Abhängigkeit von Fällen und Kontrollen in Bezug auf die Frage nach einer Lungenkrebserkrankung eines Verwandten 1. Grades konnte auch in diesem Punkt kein LUCY-Regressionskoeffizient in den  $LLP_{mod}$ -Score eingesetzt werden (vgl. Kap. 3.4.3, S. 67-69). Das könnte eine mögliche Fehlerquelle darstellen, die das Vorhersagepotential des  $LLP_{mod}$ -Scores verringert. Eine weitere könnte darin begründet sein, dass die nicht signifikante Risikomodulation der wenigen LUCY-Probanden, die mehr als 40 Jahre lang rauchten, geringer ausfiel, als die der erst seit Kürzerem Rauchenden (vgl. Kap. 3.3.2.2, S. 58-59). Der ermittelte Regressionskoeffizient könnte also viel zu niedrig sein.

Im FLK50-Score wurden, wie auch vom LLP, neben der alters- und geschlechtsabhängigen Inzidenz, Tabakkonsum und pneumonologische Vorerkrankungen berücksichtigt (Cassidy et al. 2008). Diese Risikofaktoren sind auch in der Literatur gut beschrieben (vgl. Kap. 3.3.2.1, S. 58, Kap. 3.5.1.1-3.5.1.5, S. 72-77). Der protektive Effekt autoimmunologischer Geschehen war in der multiplen Analyse nicht mehr signifikant, weitere Erkrankungen, darunter auch die der am Stoffwechsel beteiligten Organsysteme zeigten überhaupt keine signifikante Risikomodulation. Die arterielle Hypertonie ging (obwohl mathematisch möglich) nicht in das finale Modell ein, da ihrem ermittelten leicht kanzeroprotektiven Effekt eine inkonsistente Studienlage gegenüberstand (vgl. Kap. 2.4, S. 36-41, Kap. 3.5.2.1, S. 80). Die offen angegebenen Erkrankungen boten sich nicht als Score-Faktoren an, da die Angaben zu heterogen waren. Wie die Sammelkategorien beinhalteten auch sie viele Erkrankungen, die in der Bevölkerung sehr hohe Prävalenzen bzw. Inzidenzen aufweisen (z. B. Varikose oder Gastroenteritis). Bei der Ermittlung der Modulation des Lungenkrebsrisikos durch diese könnte es jedoch zu einem Bias gekommen sein, da Prävalenz und Inzidenz solcher „leichten“ Erkrankungen in der Stichprobe augenscheinlich viel niedriger sind, als in der Durchschnittsbevölkerung (vgl. Kap. 2.4, S. 36-41). Möglicherweise wurden sie von vielen Teilnehmern nicht als eine von drei (maximal aufführbaren) weiteren Vorerkrankungen angegeben, da sie ihnen gegenüber der der Zielkrankheit der LUCY-Studie, dem Bronchialkarzinom, weit weniger gravierend erschienen. BAP-Erkrankungen und akkumulierte Pys sind klar definierte Faktoren – ebenso wie Alter und Geschlecht, welche über die Inzidenz ins FLK50-Modell eingingen. Zwar ging der Faktor BEAP mit einem minimal erhöhten Regressionskoeffizienten einher, da jedoch kaum Probanden ausschließlich am Lungenemphysem litten, wurden fast alle BEAP-positiven Teilnehmer auch durch den Risikofaktor BAP erfasst (vgl. Kap. 3.5.1.5, S. 75-

77). Ins finale Modell ging somit BAP ein, um zu vermeiden, dass der Score auf der Basis der Daten einiger weniger Probanden modelliert wird.

Da die LUCY-Fälle maximal 50 Jahre alt waren, wurde dieses Alterslimit für Modellierung und Validierung des FLK50-Scores auch auf die Kontrollgruppe ausgedehnt (vgl. Kap. 2.4, S. 36-41). Andernfalls wären die Risiken älterer Kontrollpersonen mit dem FLK50-Score ohnehin nicht seriös extrapolierbar gewesen. Das Problem der somit verschiedenen Altersstrukturen beider Gruppen trat dabei in den Hintergrund.

Ein Bias kann aufgetreten sein, wenn zwar alle IP ihre Expositionen angaben, die Aussagen der Kontrollen jedoch lückenhaft sind. Wer die Exposition gegenüber einem Risikofaktor nicht bejaht, in dessen Ermittlung seines 5-Jahres-Lungenkrebsrisikos geht dieser Faktor mit „0“ ein, vergleichbar den Nichtexponierten. Dadurch kann sein individuelles Risiko fälschlich zu niedrig berechnet sein. Werden kanzerogene Expositionen von den meisten Kontrollen nicht angegeben, von den meisten IP aber wohl, kann das das Diskriminationspotential des untersuchten Scores überhöht erscheinen lassen.

Die AUC der bei der internen Validierung des  $LLP_{mod}$ -Scores ermittelten ROC-Kurve entsprach der gut vergleichbaren LLP-AUC und war ebenfalls signifikant höher als eine Zufallsvorhersage (vgl. Kap. 3.6.4, S. 96-98). Die AUC der mit dem FLK50-Score ermittelten ROC-Kurve war sogar größer als die LLP-AUC (vgl. Kap. 3.6.4, S. 96-98).

#### 4.2.3 *Unabhängige Validierung des $LLP_{mod}$ - und des FLK50-Scores*

Aufgrund des oben vermuteten Stichprobeneffekts (vgl. Kap. 4.2.1, S. 124-125) war die LLP-AUC (0,71) zwar bei der internen Validierung des  $LLP_{mod}$ - und des FLK50-Scores mit der Modellierungsstichprobe (ModS) ein guter Vergleichswert (Cassidy et al. 2008), nicht jedoch bei ihrer Validierung mit der unabhängigen Validierungsstichprobe (ValS). Hier bot sich an, die AUC (0,65), die bei der externen Validierung des  $LLP_{orig}$ -Score mit der LUCY-Modellierungsstichprobe ermittelt wurde, als Vergleichsbasis heranzuziehen (vgl. Kap. 3.6.2, S. 92-95). Die AUC der bei der externen Validierung des  $LLP_{mod}$ -Scores ermittelten ROC-Kurve entsprach etwa der der externen Validierung des  $LLP_{orig}$ -Scores mit den ModS-Probanden und lag signifikant über der eines Zufallstests (vgl.

Kap. 3.7.2, S. 102-104). Die AUC des unabhängig validierten FLK50-Scores war sogar signifikant größer als die  $LLP_{orig}$ -AUC für die ModS. Ein für Kontrollen, die ihre kanzerogenen Faktoren nicht angegeben haben, zu niedrig berechnetes Risiko könnte jedoch zu einer Überschätzung der AUC geführt haben.

Da nicht nur die AUC, sondern auch Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert im FLK50-Score am höchsten waren, ist er von allen hier evaluierten Scores für die LUCY-Probanden am ehesten empfehlenswert (Bonita et al. 2008, Hoffmeister et al. 2008). Der Nachteil der Variante A ist, dass der positiv prädiktive Wert etwas niedriger ausfiel als in Variante B, mit welcher mehr Hochrisikopersonen (und nur solche) herausgefiltert und sekundärpräventiven Maßnahmen zugeführt werden können (vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Dafür hat Variante A den Vorteil, dass die Risiken einzelner Probanden berechnet werden könnten, ohne dass Kontrollen zur Schätzung neuer Gruppen- $\beta_0$ -Werte zur Verfügung stehen (vgl. Kap. 3.7.2, S. 102-104).

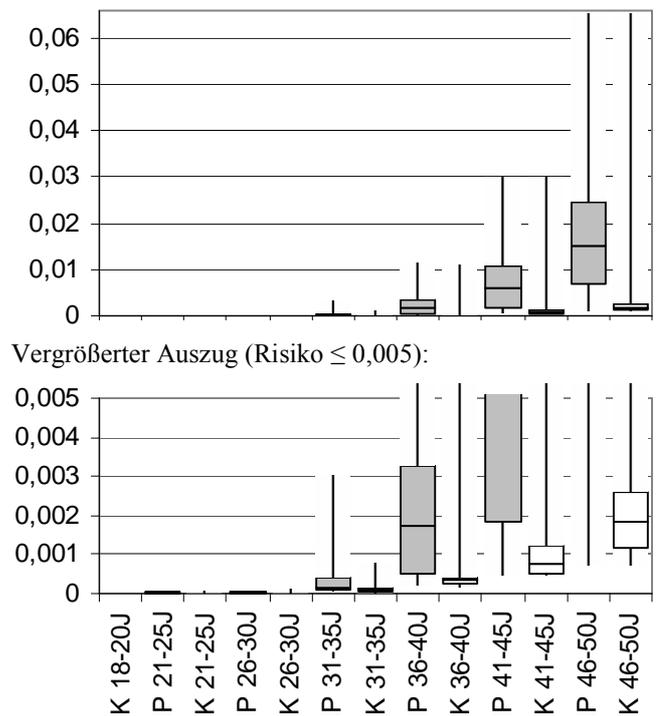
Die Cutoffs, die gewählt wurden, um die gewünschten 8 von 10 Hochrisikopersonen richtig zu erkennen, sind aufgrund des jungen Alters der Probanden allerdings so niedrig, dass Personen als tatsächliche Hochrisikopersonen gelten, deren 5-Jahres-Lungenkrebsrisiko  $< 0,15\%$  beträgt (vgl. Kap. 3.7.2-3.7.3, S. 102-105). Dem gegenüber steht, dass ein jährliches Lungen-CT-Screening bis-50Jähriger bei etwa  $0,07\%$  von ihnen im Laufe ihres Lebens strahlungsbedingten Lungen- oder Brustkrebs auslösen kann (Berrington de González et al. 2008). Darum käme für eine Screeninguntersuchung der bis-50jährigen LUCY-Probanden praktisch nur eine deutlich nebenwirkungsärmere Methode infrage. Die größte Hoffnung könnte dabei auf der (bisher erst an relativ kleinen Stichproben getesteten) Analyse der Ausatemluft liegen (vgl. Kap. 1.1.2, S. 13-15). Eine Abgrenzung der Hoch- und Niedrigrisikopersonen bei solch kleinen Cutoffs ist relativ schwierig. Durch Abweichungen des Cutoff um etwa  $0,001$  können 10 (von 100) Hochrisikopersonen mehr erkannt und zum Screening geschickt werden, gleichzeitig steigt aber die Zahl der fälschlich als Hochrisikoperson Klassifizierten und unnötigerweise zum Screening Geschickten um etwa 15 von 100 (vgl. Kap. 3.7.2, S. 102-104).

Ein weiteres Problem einer möglichen praktischen Anwendung des FLK50-Scores könnten daher Rundungsfehler (der Faktoren) darstellen, die in Verbindung mit dem Problem der kleinen Cutoffs eine Falschzuordnung des Einzelnen zur falschen Risikogruppe begünstigen können. Dem könnte z. B. durch eine Unterteilung in drei Risikogruppen (niedrig, mittel, hoch) entgegengewirkt werden. Durch die Zuordnung

Einzelner zur falschen Risikogruppe würden sich auch Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte und AUC des FLK50-Scores ändern.

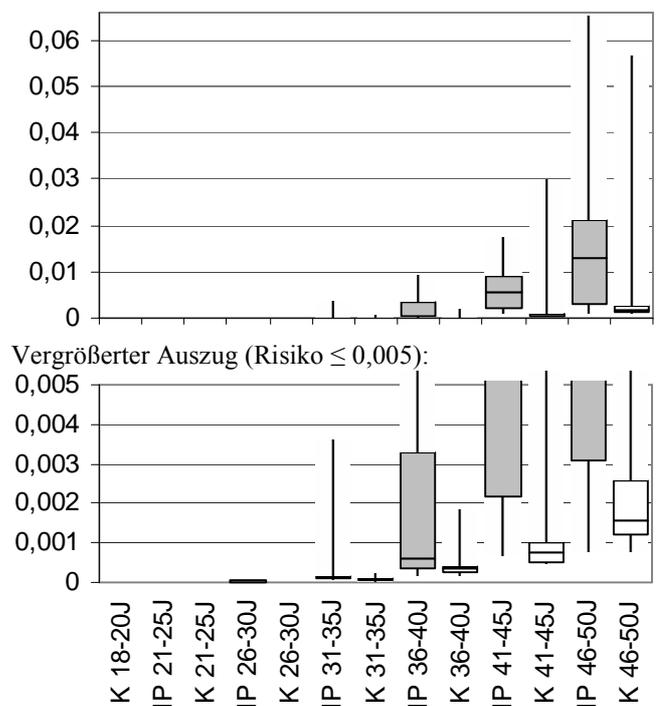
In den Boxplots (Abbildung 19 bis Abbildung 21) ist das mit dem FLK50-Score ermittelte 5-Jahres-Lungenkrebsrisiko in Relation zu den Risikofaktoren Alter, BAP-Erkrankung und kumulative Tabakdosis aufgetragen. Sichtbar ist, dass das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Alter steigt, bei den IP beider Stichproben jedoch deutlich steiler, als bei ihren Kontrollen. Prinzipiell sind diese Unterschiede auch in den unteren Altersgruppen ( $\leq 30$  Jahre) sichtbar, jedoch sind sie, wie auch die Erkrankungsrisiken, sehr klein ( $\leq 0,0001$ ). Dadurch, dass für die Modellierung und Validierung des FLK50-Scores die Kontrollgruppe auf maximal 50-Jährige beschränkt wurde, könnte ein Bias entstanden sein, weil so mittleres und medianes Alter der Kontrollen nicht mehr denen der IP entsprachen. Die Unterschiede zwischen IP und Kontrollen gleicher Altersgruppen deuten auf die Rolle weiterer

Abbildung 19: Abhängigkeit des mit dem FLK50-Score ermittelten Lungenkrebsrisikos vom Alter der ModS-Probanden



Anmerkungen: y-Achse: 5-Jahres-Lungenkrebsrisiko; IP: Indexprobanden; K: Kontrollen; J: Jahre

Abbildung 20: Abhängigkeit des mit dem FLK50-Score (Variante A) ermittelten Lungenkrebsrisikos vom Alter der ValS-Probanden

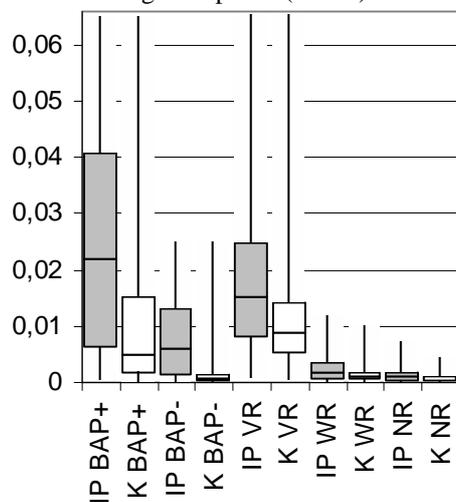


Anmerkungen: entsprechend Abbildung 19

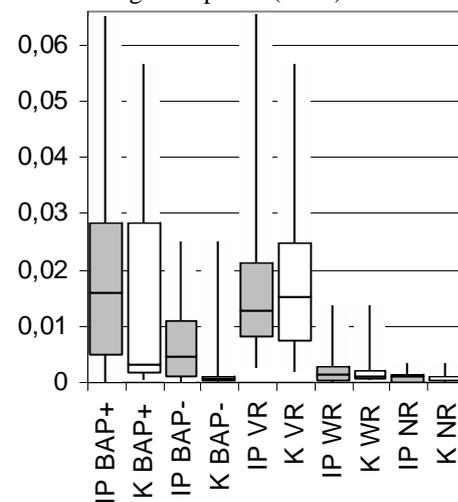
Risikofaktoren bei der Entstehung der Bronchialkarzinome hin. In Abbildung 21 ist sichtbar, dass eine BAP-Erkrankung bei IP und Kontrollen beider Stichproben mit einem erhöhten 5-Jahres-Erkrankungsrisiko einhergeht. Dieser Effekt ist in beiden Stichproben vergleichbar ausgeprägt, bei den IP jeweils stärker, als bei den Kontrollen. Die kumulative Tabakdosis steigert das Risiko umso mehr, je höher sie ist. Dabei gibt es weder zwischen den beiden Stichproben, noch zwischen IP und Kontrollen gravierende Unterschiede.

Abbildung 21: Mit dem FLK50-Score ermitteltes Lungenkrebsrisiko in Relation zum Vorliegen einzelner Risikofaktoren

Modellierungsstichprobe (ModS):



Validierungsstichprobe (ValS):



Anmerkungen: y-Achse: 5-Jahres-Lungenkrebsrisiken (bei ValS mit FLK50-Score-Variante A ermittelt); IP: Indexprobanden; K: Kontrollen; BAP+/-: pneumonologische Erkrankung aus der BAP-Gruppe (vgl. Tabelle 4) liegt vor/nicht vor; VR: Vielraucher ( $\leq 20$  Pys); WR: Wenigraucher ( $> 20$  Pys); NR: Nieraucher

### 4.3 Ausblick

Gegeben wurden einige Anregungen zur Primärprävention im Rahmen der Risikoanalyse. Mehr gezielte Studien zu protektiven Faktoren und Risikofaktoren und deren Wirkmechanismen könnten helfen, die Primärprävention (vor allem der bis-50Jährigen) deutlich zu verbessern. Einige der beobachteten risikomindernden Faktoren, wie vor allem Tabakabstinenz, aber auch Bewegungs-, Verhaltens- und Ernährungsmodifikation, werden aufgrund ihrer vielfältigen gesundheitsfördernden Wirkung bereits generell empfohlen (vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Gerade junge Fälle hätten sicher auch von einer besseren Prävention von Atemwegserkrankungen in

früheren Jahren profitieren können (vgl. Kap. 3.6.1, S. 90-92). Eine mögliche Pharmakoprophylaxe, etwa mit ASS, bedarf noch mehr gezielter Studien, die die Entwicklung einer entsprechenden Leitlinie begründen (vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Längerfristig wird die Primärprävention des Lungenkrebses sicher noch an Bedeutung gewinnen.

Sekundärpräventiv bedeutsam sind regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen, denen jedoch aus Strahlenschutz-, Effektivitäts- und Kostengründen gezielt nur Hochrisikopersonen zugeführt werden sollten (vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Ihre Identifikation sowohl aus der Gruppe der LUCY-ModS- als auch -ValS-Probanden gelang mit dem FLK50-Score signifikant besser als mit dem LLP<sub>orig</sub>-Score (vgl. Kap. 3.6.2, S. 92-95, Kap. 3.6.4, S. 96-98, Kap. 3.7.2, S. 102-104). Doch ist es wichtig, auch mit diesem Score kritisch umzugehen, um ihn sinnvoll anwenden zu können. Das Problem der kleinen Cutoffs bei jungen Probanden und der damit verbundenen großen Hoffnung auf die (Weiter-) Entwicklung nebenwirkungsarmer Screening-Methoden wurde in Kap. 4.2.3, S. 127-130 bereits diskutiert. Um bei einem für die allgemeine Bevölkerung entwickelten Score die Frage zu klären, ab welchem Cutoff z. B. ein regelmäßiges CT-Screening die gesundheitlichen Nebenwirkungen und anfallenden Kosten rechtfertigt, würde es weiterer spezieller Efficacy- und Kosteneffektivitätsstudien bedürfen (Bonita et al. 2008, Hartmann und Gundermann 2008, Hoffmeister et al. 2008, vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Der FLK50-Score wurde exklusiv für die bis-50jährigen LUCY-Probanden entwickelt. Es könnte theoretisch aber auch interessant sein, zu testen, inwieweit er auch auf andere Studienpopulationen anwendbar ist. Die Probanden könnten anders rekrutiert sein: Teilnehmer aus anderen geografischen Regionen sind möglicherweise anderen, nicht berücksichtigten sozialen, finanziellen, kulturellen und Umwelteinflüssen ausgesetzt und haben andere Krankheits- und Medikamentenanamnesen, Lebensweisen, Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltensgewohnheiten (vgl. Kap. 4.1.3, S. 109-110). Dabei wäre allerdings zu beachten, dass die hier verwendeten deutschen Inzidenzen durch die dortigen ersetzt werden sollten (vgl. Kap. 2.4, S. 36-41). Wenn mittels einer Kohortenstudie validiert werden würde, könnten auch die dort ermittelten Inzidenzen verwendet werden (Bailey et al. 2010, Bonita et al. 2008, Röhrig et al. 2009, Soares M et al. 2010). Es könnte auch interessant sein, in einer solchen externen Validierung die Vorhersagekraft des FLK50-Scores für die Geschlechter separat zu ermitteln und miteinander zu vergleichen. Dafür würde es natürlich ausreichend großer Stichproben bedürfen, in denen vor allem

genügend weibliche Fälle enthalten sein sollten – weshalb in der vorliegenden Arbeit darauf verzichtet wurde (vgl. Kap. 3.7.1, S. 99). Mit externen Stichproben, die aus nicht miteinander verwandten Fällen und Kontrollen bestehen, könnte die Gültigkeit des FLK50-Scores auch für Personen, die keinen an Lungenkrebs erkrankten nahen Angehörigen haben, getestet werden. Scores, wie der FLK50, könnten theoretisch auch erweitert werden (z. B. um noch zu identifizierende risikomodulierende Genpolymorphismen), wenn dadurch ihre Vorhersagekraft nachweislich verbessert wird. Solche Risikofaktoren sollten dann aber so unkompliziert und kostengünstig analysiert werden können, wie dies für eine praktische Anwendbarkeit des Scores erforderlich ist (vgl. Kap. 1.3, S. 21).

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Bronchialkarzinome gehören zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland (vgl. Kap. 1, S. 1-2). Da ihre Prognose bei Diagnose nach wie vor oft schlecht ist, kommt der Prävention ein besonderer Stellenwert zu (vgl. Kap. 1, S. 1-2, Kap. 1.1.2-1.1.4, S. 13-18). Von den sekundärpräventiven Maßnahmen profitieren vor allem Hochrisikopersonen (vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16). Die Gruppe der bis-50jährigen Betroffenen, mit denen sich die vorliegende Arbeit befasst, da sie in Zukunft zuzunehmen scheint, ist bisher noch wenig beschrieben worden (vgl. Kap. 1, S. 1-2, Kap. 4.1.4, S. 110-113). Ein spezieller Risikoscore wurde bis dato noch nicht publiziert (vgl. Kap. 1.2, S. 18-20). In der vorliegenden Arbeit wurden das besondere Risikoprofil der jungen Probanden analysiert und erste primärpräventive Anregungen zusammengetragen, zudem ein speziell auf sie zugeschnittener Score zur Berechnung ihrer 5-Jahres-Erkrankungswahrscheinlichkeit erarbeitet. Mit solchen Risikoprofilen und -scores kann langfristig ein wichtiger Beitrag zur Optimierung der Möglichkeiten der Krankheitsverhütung und -früherkennung für die Untersuchten geleistet werden (vgl. Kap. 1, S. 1-2, Kap. 1.1.3, S. 15-16, Kap. 1.3, S. 21).

657 erkrankte, bis-50jährige Indexprobanden (IP) und ihre 3884 Angehörigen wurden von 1999 bis 2006 in Deutschland und Österreich für die LUCY-Studie rekrutiert (vgl. Kap. 2.1.2, S. 24-25, Kap. 2.1.3, S. 25-29). Im deskriptiven Teil der vorliegenden Arbeit wurden zunächst ausgewählte soziodemografische Faktoren und ihr Einfluss auf den Tabakkonsum der Teilnehmer untersucht (vgl. Kap. 2.2, S. 30-32). Für die anschließende Analyse der Risikomodulation durch ausgewählte Faktoren bildeten allein die 1654 nicht an Lungenkrebs erkrankten Halb-, Geschwister und Partner der IP eine altersentsprechende, sozial, kulturell und finanziell vergleichbare Kontrollgruppe zu diesen. Es wurden die Besonderheiten des Risikoprofils der jungen Probanden ermittelt und erste Anregungen zur Primärprävention zusammengetragen (vgl. Kap. 2.2-2.3, S. 30-35). Anhand der Modellierungsstichprobe (ModS-Fälle und -Kontrollen) wurde zunächst der 2008 vom Liverpool Lung Project (LLP) ohne Altersbeschränkung publizierte Risikoscore validiert und modifiziert (vgl. Kap. 2.4-2.5, S. 36-44). Es folgte die Modellierung des speziell auf die bis-50jährigen 657 IP und 1229 Kontrollen zugeschnittenen FLK50-Risikoscores. Die Methode der Wahl war die logistische Regression. Weitere 168 Indexprobanden und ihre 288 ebenfalls bis-50jährigen, nicht

betroffenen Halb-, Geschwister und Partner, die von 2006 bis 2009 rekrutiert wurden, bildeten die Validierungsstichprobe (ValS) zur finalen unabhängigen Validierung des FLK50-Scores. Sowohl bei der Modellierung wie auch bei der Validierung des FLK50-Scores wurde das Alterslimit der IP ( $\leq 50$  J.) auch auf die Kontrollen angewendet. Die sich so ergebenden Unterschiede der Altersstrukturen der Teilnehmer waren vernachlässigbar.

Da die IP (in Relation zu Literaturangaben) gehäuft Adenokarzinome aufwies, konnte dies ein erster Hinweis auf eine besondere Rolle pneumonologischer Vorerkrankungen mit Narbenbildung in ihrer Kanzerogenese sein (vgl. Kap. 3.2, S. 49-50). Zwar fanden sich unter den Probanden deutlich mehr Aktiv- und unter den IP deutlich mehr starke Raucher ( $> 20$  Zig/d), als bei typischen Repräsentanten der deutschen Durchschnittsbevölkerung zu erwarten gewesen wäre. Dennoch waren soziodemografische und kohortenspezifische Einflüsse auf den Tabakkonsum bei den LUCY-Teilnehmern den Literaturangaben entsprechend sichtbar (vgl. Kap. 3.3.1, S. 51). Die IP rauchten im Durchschnitt höhere Dosen (und) über einen längeren Zeitraum als die Kontrollen (vgl. Kap. 3.3.2, S. 56-57). Unter den Kontrollen fanden sich prozentual deutlich mehr Nie- und Exraucher als unter den IP. Die Erhöhung des Lungenkrebsrisikos der Teilnehmer durch Tabakabusus fiel den Literaturangaben entsprechend oder schwächer aus, ausgenommen die LUCY-Langzeitraucher ( $> 20$  Jahre). Insgesamt zeigte sich auch bei den Probanden: je kürzer der Abusus betrieben wurde, je niedriger die tägliche bzw. kumulative Dosis und je länger die Abstinenz seit der letzten Zigarette, desto schwächer fiel die Risikoerhöhung aus. Die Separation nach Geschlechtern ergab für Männer teilweise stärkere Risikosteigerungen als für Frauen – ein (partiell) auch in der Literatur beschriebener Effekt.

Vor allem die IP litten etwas häufiger als erwartet an Mehrfachtumoren und tabakassoziierten Neoplasien (vgl. Kap. 3.4.2.1-3.4.2.2, S. 65-66). Die bekannten Erhöhungen des Lungenkrebsrisikos durch nichtmelanozytären Hautkrebs und Mammakarzinom waren auch bei den LUCY-Probanden sichtbar (vgl. Kap. 3.4.2.3-3.4.2.4, S. 66-67). Die Teilnehmer waren etwas häufiger als erwartet von Diabetes mellitus, Rheumatoider Arthritis und Myokardinfarkt betroffen (vgl. Kap. 3.5.2.2, S. 80-81, Kap. 3.5.3.1, S. 82, Kap. 3.5.4.1, S. 84). Die IP litten etwas häufiger an Pneumonie und die Kontrollen zeigten eine leicht erhöhte Multiple-Sklerose-Prävalenz (vgl. Kap. 3.5.5.1.1, S. 87). Pneumonologische Vorerkrankungen erhöhten das Lungenkrebsrisiko der LUCY-Teilnehmer den Literaturangaben entsprechend (vgl.

Kap. 3.5.1-3.5.1.7, S. 72-79). Kardiovaskuläre, degenerativ-traumatologische Krankheiten sowie Infektionen und Störungen des Immunsystems schienen (wie partiell auch extern beobachtet) kanzeroprotektiv (vgl. Kap. 3.5.2-3.5.3.3, S. 79-83, Kap. 3.5.5.3, S. 89). Männer zeigten ebensolche Effekte nach Vorerkrankungen der am Stoffwechsel beteiligten Organe, Frauen nach gynäkologischen und nervenheilkundlichen Problemen (vgl. Kap. 3.5.4-3.5.4.4, S.83-86, Kap. 3.5.5.1.2, S. 87-88, Kap. 3.5.5.2, S. 88-89).

Während durch den LLP-Score etwa 2/3 der jungen ModS-Probanden richtig als Niedrig- oder Hochrisikoperson erkannt wurden (AUC: 0,65; 95 %-KI: 0,62-0,67), konnten durch den FLK50-Score zirka 4/5 der ValS-Teilnehmer richtig identifiziert werden (AUC: 0,81; 95 %-KI: 0,77-0,86) (vgl. Kap. 3.6.2, S. 92-95, Kap. 3.6.4, S. 96-98, Kap. 3.7.3, S. 104-105). In den FLK50-Score gingen, neben der alters- und geschlechtsabhängigen Inzidenz, die kumulative Tabakdosis in Packyears und pneumonologische Vorerkrankungen (chronische Bronchitis, Asthma bronchiale, Pneumonie) ein. Lungenemphyseme gingen nicht ein, weil zu wenig Teilnehmer daran erkrankt waren.

Die Angaben, mit denen in dieser Studie gearbeitet wurde, könnten durch ein Recall-Bias der Teilnehmer verzerrt worden sein (vgl. Kap. 4.1.1, S. 107-108). In der Risikoanalyse wurde nach dem Tabakkonsum stratifiziert, Passivrauchbelastung, Umweltnoxen, Lebensgewohnheiten usw. wurden jedoch nicht erhoben und blieben unberücksichtigt (vgl. Kap. 4.1.3, S. 109-110). Aufgrund des Alterslimits bei der Rekrutierung der IP konnte keine biologisch plausible Modulation des Lungenkrebsrisikos durch eine frühere Malignomerkrankung ermittelt werden (vgl. Kap. 3.4.2, S. 63-65). Die Angaben zu Lungenkrebserkrankungen der Verwandten 1. Grades waren bei einigen Probanden unvollständig, was eine mögliche Fehlerquelle für die Validierung des LLP<sub>orig</sub>-Scores sein könnte (vgl. Kap. 4.1.2, S. 109, Kap. 4.2.1, 124-125). Dadurch, dass die Fälle und Kontrollen miteinander verwandt waren, konnte die familiäre Prädisposition zur Tumorbildung nicht detailliert untersucht werden und dieser Faktor nicht in den LLP<sub>mod</sub>-Score eingehen (vgl. Kap. 4.1.2, S. 109, Kap. 4.2.2, S. 125-127). Außerdem ist wegen der verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen IP und Kontrollen nicht klar, ob sich der FLK50-Score nur auf LUCY-Teilnehmer bzw. vergleichbar Rekrutierte oder auch breit auf junge Probanden in der Bevölkerung anwenden lässt. Aufgrund der kleinen Cutoffs des FLK50-Scores, des prozentual geringen Lungenkrebsrisikos, ab dem eine bis-50jährige Person bereits als

Hochrisikoperson gilt, käme für ein regelmäßiges, z. B. jährliches Screening nur eine nebenwirkungsfreie bzw. -ärmere (als CT) in Frage (vgl. Kap. 4.2.3, S. 127-130). Daraus resultiert eine große Hoffnung auf die (Weiter-) Entwicklung solcher Screening-Methoden (vgl. Kap. 4.3, S. 130-132). Obwohl der FLK50-Score exklusiv für die bis-50jährigen LUCY-Probanden entwickelt wurde, könnten externe Validierungen mit anderen Studienpopulationen interessant sein, um zu testen, inwieweit er auch zur Vorhersage des Lungenkrebsrisikos ihrer Teilnehmer geeignet ist. Theoretisch könnte er auch noch um weitere Risikofaktoren, z. B. um risikomodulierende Genpolymorphismen erweitert werden, sobald diese identifiziert sind und unkompliziert und kostengünstig analysiert werden können (vgl. Kap. 1.3, S. 21). Eine solche Erweiterung wäre aber nur sinnvoll, wenn dadurch die Vorhersagekraft des Scores nachweislich verbessert werden würde. Mehr gezielte Studien zu protektiven Faktoren und Risikofaktoren für Lungenkrebs und deren Wirkmechanismen könnten helfen, die Primärprävention der bis-50Jährigen deutlich zu verbessern – längerfristig wird sie sicher noch an Bedeutung gewinnen (vgl. Kap. 1.1.3, S. 15-16).

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

- Abásolo** L, Júdez E, Descalzo MA, González-Alvaro I, Jover JA, Carmona L; EMECAR Study Group (2008): Cancer in rheumatoid arthritis: occurrence, mortality, and associated factors in a South European population. *Semin Arthritis Rheum*, 37(6), 388-397
- Adegboye** AR, Rossner S, Neovius M, Lourenço PM, Linné Y (2010): Relationships between prenatal smoking cessation, gestational weight gain and maternal lifestyle characteristics. *Women Birth*, 23(1), 29-35
- Aktorics** K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9. Auflage; Elsevier Verlag, München 2005
- Alavanja** MC, Brownson RC, Boice JD Jr, Hock E (1992): Preexisting lung disease and lung cancer among nonsmoking women. *Am J Epidemiol*, 136(6), 623-632
- Albano** SA, Santana-Sahagun E, Weisman MH (2001): Cigarette smoking and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 31(3), 146-159
- Apfel** CC, Greim CA, Goepfert C, Grundt D, Usadel J, Sefrin P, Roewer N (1998): Postoperatives Erbrechen. Ein Score zur Voraussage des Erbrechensrisikos nach Inhalationsanaesthesien. *Anaesthesist* 1998, 47, 732-740
- AshaRani** PV, Prakash Hande M, Valiyaveettil S (2009): Anti-proliferative activity of silver nanoparticles. *BMC Cell Biol*, 2009, 10:65
- Asomaning** K, Miller DP, Liu G, Wain JC, Lynch TJ, Su L, Christiani DC (2008): Second hand smoke, age of exposure and lung cancer risk. *Lung Cancer*, 61(1), 13-20
- Bach** PB, Kattan MW, Thornquist MD, Kris MG, Tate RC, Barnett MJ, Hsieh LJ, Begg CB (2003): Variations in Lung Cancer Risk Among Smokers. *J Natl Cancer Inst*, 95(6), 470-478
- Backhaus** K, Erichson B, Plinke W, Weiber R: Multivariate Analysemethoden: eine anwendungsorientierte Einführung. 11. Auflage; Springer Verlag, Berlin 2006
- Bailey** B, Gravel J, Goldman RD, Friedman JN, Parkin PC (2010): External validation of the clinical dehydration scale for children with acute gastroenteritis. *Acad Emerg Med*, 17(6), 583-588

- Bajtarevic A, Ager C, Pienz M, Klieber M, Schwarz K, Ligor M, Ligor T, Filipiak W, Denz H, Fiegl M (2009):** Noninvasive detection of lung cancer by analysis of exhaled breath. *BMC Cancer*, 2009, 9:348
- Barash O, Peled N, Hirsch FR, Haick H (2009):** Sniffing the Unique "Odor Print" of Non-Small-Cell Lung Cancer with Gold Nanoparticles. *Small*, 5(22), 2618-2624
- Batra A (2000):** Tobacco use and smoking cessation in the psychiatric patient. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 68(2), 80-92
- Batra A (2011):** Treatment of tobacco dependence. *Dtsch Arztebl Int*, 108(33), 555-564
- Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Kieschke J, Kraywinkel K, Meyer M, Stabenow R:** Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends. 6. Auflage; Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Berlin 2008
- Bautsch W (2009):** Anforderungen und Bewertung der Ergebnisse von Laboruntersuchungen. *Dtsch Arztebl Int*, 106(24), 403-406
- Bayerische Staatsregierung:** Volksentscheid zum Nichtraucherschutz in Bayern. Bekanntmachung der Bayerischen Staatsregierung vom 20.04.2010, Az.: B II 2 – G 58/09. München: Bayerische Staatsregierung, 2010 [Format: PDF, Zeit 05.07.2010, [http://www.wahlen.bayern.de/volksentscheide/bek-staatsreg\\_20.04.2010.pdf](http://www.wahlen.bayern.de/volksentscheide/bek-staatsreg_20.04.2010.pdf)] – Aktualisierungsdatum: April 2010
- Becker H, Dubbert W, Schwirn K, Völker D:** Nanotechnik für Mensch und Umwelt. Chancen fördern und Risiken mindern. Umweltbundesamt, Dessau-Roßlau 2009
- Bener A, Al-Hamaq AO, Kamran S, Al-Ansari A (2008):** Prevalence of erectile dysfunction in male stroke patients, and associated co-morbidities and risk factors. *Int Urol Nephrol*, 40(3), 701-708
- Bernatsky S, Clarke A, Suissa S (2008):** Lung cancer after exposure to disease modifying anti-rheumatic drugs. *Lung Cancer*, 59(2), 266-269
- Berrington de González A, Kim KP, Berg CD (2008):** Low-dose lung computed tomography screening before age 55: estimates of the mortality reduction required to outweigh the radiation-induced cancer risk. *J Med Screen*, 15(3), 153-158

- Bharali** DJ, Khalil M, Gurbuz M, Simone TM, Mousa SA (2009): Nanoparticles and cancer therapy: A concise review with emphasis on dendrimers. *Int J Nanomed*, 2009, 4, 1-7
- Blanco** M, García-Fontán E, Rivo JE, Repáaz JR, Obeso GA, Cañizares MA (2009): Bronchogenic carcinoma in patients under 50 years old. *Clin Transl Oncol*, 11(5), 322-325
- Bobek** V, Boubelik M, Fiserová A, L'uptovcová M, Vannucci L, Kacprzak G, Kolodziej J, Majewski AM, Hoffman RM (2005): Anticoagulant drugs increase natural killer cell activity in lung cancer. *Lung Cancer*, 47(2), 215-223
- Böcker** W, Denk H, Heitz PU: Pathologie. 3. Auflage; Urban & Fischer Verlag, München 2004
- Bonita** R, Beaglehole R, Kjellström T: Einführung in die Epidemiologie. 2. Auflage; Verlag Hans Huber, Bern 2008
- Borm** PJA, Robbins D, Haubold S, Kuhlbusch T, Fissan H, Donaldson K, Schins R, Stone V, Kreyling W, Lademann J (2006): The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECETOC. *Particle Fibre Toxicol*, 2006, 3:11
- Bortz** J, Lienert GA, Boehnke K: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. 2. Auflage; Springer Verlag Berlin, 2000
- Breckwoldt** M, Kaumann M, Pfleiderer A: Gynäkologie und Geburtshilfe. 5. Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart 2008
- Breese** CR, Marks MJ, Logel J, Adams CE, Sullivan B, Collins AC, Leonard S (1997): Effect of smoking history on [3H]nicotine binding in human postmortem brain. *J Pharmacol Exp Ther*, 282(1), 7-13
- Breitbart** EW, Wende A, Mohr P, Greinert R, Volkmer B: Hautkrebs. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 22); Robert Koch-Institut und Statistisches Bundesamt, Berlin 2004
- Breitling** LP, Rothenbacher D, Stegmaier C, Raum E, Brenner H (2009): Aufhörversuche und -wille bei älteren Rauchern. *Dtsch Arztebl Int*, 106(27), 451-455
- Brown** DW, Young KE, Anda RF, Giles WH (2005): Asthma and risk of death from lung cancer: NHANES II Mortality Study. *J Asthma*, 42(7), 597-600

**Brownson RC, Alavanja MC (2000):** Previous lung disease and lung cancer risk among women (United States). *Cancer Causes Control*, 11(9), 853-858

**Buchbinder R, Barber M, Heuzenroeder L, Wluka AE, Giles G, Hall S, Harkness A, Lewis D, Littlejohn G, Miller MH (2008):** Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum*, 59(6), 794-799

**Bühling KJ, Lepenies J, Witt K:** Intensivkurs Pathologie. 3. Auflage; Urban & Fischer Verlag, München 2004

**Bundesministerium der Justiz:** Berufskrankheiten-Verordnung (BKV). Berlin, Saarbrücken: Bundesministerium der Justiz in Zusammenarbeit mit der juris GmbH, 2002 [Format: PDF, Zeit 11.11.2008, <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/bkv/gesamt.pdf>] – Aktualisierungsdatum: September 2002

**Bundesministerium der Justiz:** Arbeitsstättenverordnung (ArbStättV). Berlin, Saarbrücken: Bundesministerium der Justiz in Zusammenarbeit mit der juris GmbH, 2007 [Format: PDF, Zeit 07.12.2008, [http://www.bundesrecht.juris.de/bundesrecht/arbst\\_ttv\\_2004/gesamt.pdf](http://www.bundesrecht.juris.de/bundesrecht/arbst_ttv_2004/gesamt.pdf)] – Aktualisierungsdatum: Juli 2007 (a)

**Bundesministerium der Justiz:** Bundesnichtraucherschutzgesetz (BnichtRSchG). Berlin, Saarbrücken: Bundesministerium der Justiz in Zusammenarbeit mit der juris GmbH, 2007 [Format: PDF, Zeit 07.12.2008, <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/bnichtrschg/gesamt.pdf>] – Aktualisierungsdatum: Juli 2007 (b)

**Bundesverfassungsgericht:** Urteil 1 BvR 3262/07 vom 30.7.2008. Karlsruhe: Bundesverfassungsgericht, 2008 [Format: HTML, Zeit 13.11.2008, [http://www.bverfg.de/entscheidungen/rs20080730\\_1bvr326207.html](http://www.bverfg.de/entscheidungen/rs20080730_1bvr326207.html)] – Aktualisierungsdatum: Juli 2008

**Carel R, Olsson AC, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabianova E, Cassidy A, Mates D, Bencko V (2007):** Occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibres and risk of lung cancer: a multicentre case-control study in Europe. *Occup Environ Med*, 64(8), 502-508

**Cassidy A, Myles JP, Liloglou T, Duffy SW, Field JK (2006 a):** Defining high-risk individuals in a population-based molecular-epidemiological study of lung cancer. *Int J Oncol*, 28(5), 1295-1301

- Cassidy A, Myles JP, Duffy SW, Liloglou T, Field JK (2006 b):** Family history and risk of lung cancer: age-at-diagnosis in cases and first-degree relatives. *Br J Cancer*, 95(9), 1288-1290
- Cassidy A, t'Mannetje A, van Tongeren M, Field JK, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabianova E, Mates D (2007):** Occupational exposure to crystalline silica and risk of lung cancer: a multicenter case-control study in Europe. *Epidemiol*, 18(1), 36-43
- Cassidy A, Myles JP, van Tongeren M, Page RD, Liloglou T, Duffy SW, Field JK (2008):** The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. *Br J Cancer*, 98(2), 270-276
- Caygill CP, Hill MJ (1992):** Malignancy following surgery for benign peptic disease: a review. *Ital J Gastroenterol*, 24(4), 218-224
- Caygill CP, Knowles RL, Hall R (1991):** Increased risk of cancer mortality after vagotomy for peptic ulcer: a preliminary analysis. *Eur J Cancer Prev*, 1(1), 35-37
- Chang JY, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ (2007):** Risk factors for chronic constipation and a possible role of analgesics. *Neurogastroenterol Motil*, 19(11), 905-911
- Chen J, Pee D, Ayyagari R, Graubard B, Schairer C, Byrne C, Benichou J, Gail MH (2006):** Projecting absolute invasive breast cancer risk in white woman with a model that includes mammographic density. *J Natl Cancer Inst* 2006, 98, 1215-1226
- Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A (2008):** Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nat Clin Pract Oncol*, 5(8), 466-475
- Christensen CL, Zandi R, Gjetting T, Cramer F, Poulsen HS (2009):** Specifically targeted gene therapy for small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 9(4), 437-452
- Christensen S, Pedersen L, Grijota M, Kornum JB, Beiderbeck A, Sørensen HT (2008):** Incidence of interstitial pneumonitis among breast cancer patients: a 10-year Danish population-based cohort study. *Br J Cancer*, 98(11), 1870-1875
- Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL (2008):** Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007. *Rev Environ Health*, 23(1), 1-37

- Coogan** PF, Rosenberg L, Strom BL (2007): Statin use and the risk of 10 cancers. *Epidemiol*, 18(2), 213-219
- Courbot** A, Chabot F, Jankowski R, Antunes L, Bene MC, Plenat F, Polu JM (2001): Sinobronchial syndrome. *Rev Mal Respir*, 18(2), 193-196
- Courtois** R, Caudrelier N, Legay E, Lalande G, Halimi A, Jonas C (2007): Influence of parental tobacco dependence and parenting styles on adolescents' tobacco use. *Presse Med*, 36(10 Pt 1), 1341-1349
- Crispo** A, Brennan P, Jöckel KH, Schaffrath-Rosario A, Wichmann HE, Nyberg F, Simonato L, Merletti F, Frorastiere F, Boffetta P (2004): The cumulative risk of lung cancer among current, ex- and never-smokers in European men. *Br J Cancer* 2004, 91, 1280-1286
- Danesi** R, Pasqualetti G, Giovannetti E, Crea F, Altavilla G, Del Tacca M, Rosell R (2009): Pharmacogenomics in non-small-cell lung cancer chemotherapy. *Adv Drug Deliv Rev*, 61(5), 408-417
- Darnell** RB, Posner JB (2006): Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin Oncol*, 33(3), 270-298
- Dhom** G (2004): The history of bronchial carcinoma. *Pneumologie*, 58(9), 680-685
- Didham** RC, Reith DM, McConnell DW, Harrison KS (2005): Antibiotic exposure and breast cancer in New Zealand. *Breast Cancer Res Treat*, 92(2), 163-167
- Doll** R, Hill AB (1954): The mortality of doctors in relation to their smoking habits: a preliminary report. *BMJ* 1954, 1451-1455
- Doll** R, Hill AB (1956): Lung cancer and other causes of death in relation to smoking: A second report on the mortality of British doctors. *BMJ* 1956, 1071-1081
- Doll** R, Hill AB (1964): Mortality in Relation to Smoking: Ten Years' Observations of British Doctors. *BMJ* 1964, 1, 1399-1410
- Domanowska** E, Marszałek A (2007): Cervical cytology picture-tobacco smoking and inadequate patients' history taking. *Przegl Lek*, 64(10), 706-709
- Dragonieri** S, Annema JT, Schot R, van der Schee MP, Spanevello A, Carratú P, Resta O, Rabe KF, Sterk PJ (2009): An electronic nose in the discrimination of patients with non-small cell lung cancer and COPD. *Lung Cancer*, 64(2), 166-170

- du Prel** JB, Röhrig B, Blettner M (2009 a): Kritisches Lesen wissenschaftlicher Artikel. Dtsch Arztebl Int, 106(7), 100-105
- du Prel** JB, Hommel G, Röhrig B, Blettner M (2009 b): Konfidenzintervall oder p-Wert? Dtsch Arztebl Int, 106(19), 335-339
- du Prel** JB, Röhrig B, Hommel G, Blettner M (2010): Auswahl statistischer Testverfahren. Dtsch Arztebl Int, 107(19), 343-348
- Dupuis** R, Harris M, Gillis K, Gerber D, Fair J, Watson R, Koslowski T, Andreoni K (2007): Experience with low-dose valganciclovir prophylaxis in adult liver transplant recipients. Transplant Proc, 39(10), 3266-3270
- Duschek** KJ, Weinmann J, Böhm K, Laue E, Brückner G und Mitarbeiter: Leben in Deutschland – Haushalte, Familien und Gesundheit, Ergebnisse des Mikrozensus 2005. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2006
- Eberhart** LHJ, Seeling W, Staack AM, Georgieff M (1999): Validierung eines Risikoscores zur Vorhersage von Erbrechen in der postoperativen Phase. Anaesthesist 1999, 48, 607-612
- Elizondo** JJ, Guillén F, Aguinaga I (2006): Disparities in food consumption and nutrient intake among in relation to smoking. An Sist Sanit Navar, 29(1), 37-46
- Ewig** S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzki J, Bischoff H, Schraeder P, Welte T, Hoeffken G (2009): New perspectives on community-acquired pneumonia in 388,406 patients. Thorax, 64(12), 1062-1069
- Fano** V, Michelozzi P, Ancona C, Capon A, Forastiere F, Perucci CA (2004): Occupational and environmental exposures and lung cancer in an industrialised area in Italy. Occup Environ Med 2004, 61, 757-763
- Flachenecker** P, Zettl UK, Götze U, Haas J, Schimrigk S, Elias W, Pette M, Eulitz M, Hennig M, Bertram J (2005): MS registry in Germany-design and first results of the pilot phase. Nervenarzt, 76(8), 967-975
- Florek** E, Piekoszewski W, Kornacka MK, Koroniak H, Wolna M, Król A (2004): Determination of cadmium in urine of tobacco smoking pregnant women. Przegl Lek, 61(10), 1109-1112

- Freedman** ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC (2008): Cigarette smoking and the subsequent risk of lung carcinoma in the men and women of a large prospective cohort study. *Lancet Oncol*, 9(7), 649-656
- Fric** M, Pfuhlmann B, Laux G, Riederer P, Distler G, Artmann S, Wohlschläger M, Liebmann M, Deckert J (2008): The influence of smoking on the serum level of duloxetine. *Pharmacopsychiatry*, 41(4), 151-155
- Friedman** GD, Flick ED, Udaltsova N, Chan J, Quesenberry CP Jr, Habel LA (2008): Screening statins for possible carcinogenic risk: up to 9 years of follow-up of 361,859 recipients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 17(1), 27-36
- Fülgraff** G, Palm D: *Pharmakotherapie*. 11. Auflage; Urban & Fischer Verlag, München 2001
- Gail** MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, Mulvihill JJ (1989): Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989, 81, 1879-1886
- Gao** Y, Goldstein AM, Consonni D, Pesatori AC, Wacholder S, Tucker MA, Caporaso NE, Goldin L, Landi MT (2009): Family history of cancer and nonmalignant lung diseases as risk factors for lung cancer. *Int J Cancer*, 125(1), 146-152
- García de Vinuesa** S (2008): Progression factors for chronic kidney disease. Secondary prevention. *Nefrologia*, 28 Suppl 3, 17-21
- Gayed** M, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A, Gordon C (2009): Lupus and cancer. *Lupus*, 18(6), 479-485
- Geldmacher** H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS, Hohlfeld JM, Welte T (2008): The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study. *Dtsch Med Wochenschr*, 133(50), 2609-2614
- Gellert** W, Küstner H, Hellwich M, Kästner H: *Kleine Enzyklopädie Mathematik*. Verlag Harri Deutsch, Frankfurt/Main 1972
- Gemeinsames Krebsregister** (der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen): *Krebsinzidenz 2003-2004 (Jahresbericht)*. (Schriftenreihe des GKR, 1/2008); Gemeinsames Krebsregister und Broschuere.de Verlag, Berlin 2008

- George L**, Granath F, Johansson AL, Annerén G, Cnattingius S (2006): Environmental tobacco smoke and risk of spontaneous abortion. *Epidemiol*, 17(5), 500-505
- Ghosh D**, Mishra MK, Das S, Kaushik DK, Basu A (2009): Tobacco carcinogen induces microglial activation and subsequent neuronal damage. *J Neurochem*, 110(3), 1070-1081
- Giuliani L**, Jaxmar T, Casadio C, Gariglio M, Manna A, D'Antonio D, Syrjanen K, Favalli C, Ciotti M (2007): Detection of oncogenic viruses SV40, BKV, JCV, HCMV, HPV and p53 codon 72 polymorphism in lung carcinoma. *Lung Cancer*, 57(3), 273-281
- González-Pérez A**, Fernández-Vidaurre C, Rueda A, Rivero E, García Rodríguez LA (2006): Cancer incidence in a general population of asthma patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 15(2), 131-138
- Gorlov IP**, Meyer P, Liloglou T, Myles J, Boettger MB, Cassidy A, Girard L, Minna JD, Fischer R, Duffy S (2007): Seizure 6-like (SEZ6L) gene and risk for lung cancer. *Cancer Res*, 67(17), 8406-8411
- Gorlova OY**, Zhang Y, Schabath MB, Lei L, Zhang Q, Amos CI, Spitz MR (2006): Never smokers and lung cancer risk: a case-control study of epidemiological factors. *Int J Cancer*, 118(7), 1798-1804
- Govindarajan R**, Ratnasinghe L, Simmons DL, Siegel ER, Midathada MV, Kim L, Kim PJ, Owens RJ, Lang NP (2007): Thiazolidinediones and the risk of lung, prostate, and colon cancer in patients with diabetes. *J Clin Oncol*, 25(12), 1476-1481
- Grant WB** (2007): A meta-analysis of second cancers after a diagnosis of nonmelanoma skin cancer: additional evidence that solar ultraviolet-B irradiance reduces the risk of internal cancers. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 103 (3-5), 668-674
- Grosse H**, Hohlbein R, Süffert D, Feiste V (1978): Cancer hazards in females with uterine myoma. *Zentralbl Gynakol*, 100(10), 642-649
- Haas W**, Brodhun B, Starker A: Tuberkulose. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 35); Robert Koch-Institut und Statistisches Bundesamt, Berlin 2006
- Hakama M**, Coleman MP, Alexe DM, Auvinen A (2008): Cancer screening: evidence and practice in Europe 2008. *Eur J Cancer*, 44(10), 1404-1413

- Hall** GC, Roberts CM, Boulis M, Mo J, MacRae KD (2005): Diabetes and the risk of lung cancer. *Diabetes Care*, 28(3), 590-594
- Hamer** M, Chida Y, Molloy GJ (2009): Psychological distress and cancer mortality. *J Psychosom Res*, 66(3), 255-258
- Hammerschmidt** S, Wirtz H (2009): Lungenkarzinom – aktuelle Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl Int*, 106(49), 809-820
- Hansen** J, Olsen JH (1993): Survival of Danish cancer patients 1943-1987. Respiratory system. *APMIS* 1993, Suppl 33, 77-98
- Harris** RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA (2007): Cancer chemoprevention by cyclooxygenase 2 (COX-2) blockade: results of case control studies. *Subcell Biochem* 2007, 42, 193-212
- Härtel** U, Stieber J, Keil U (1993): The effect of education and professional position on changes in cigarette smoking and alcohol consumption: results of the MONIKA Augsburg cohort study. *Soz Präventivmed*, 38(3), 133-141
- Hartmann** M, Gundermann C (2008): Kosten-Nutzen-Betrachtung der Früherkennung maligner Erkrankungen. *Onkologe*, 14(2), 164-170
- Hartung** J, Elpelt B, Klösener KH: Statistik: Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. 9. Auflage; Oldenbourg Verlag, München 1993
- Hauer** H, Koster I, von Ferber L (2003): Prevalence of diabetes mellitus in Germany 1998-2001. Secondary data analysis of a health insurance sample of the AOK in Hesse/KV in Hesse. *Dtsch Med Wochenschr*, 128(50), 2632-2637
- Hecht** SS, Kassie F, Hatsukami DK (2009): Chemoprevention of lung carcinogenesis in addicted smokers and ex-smokers. *Nat Rev Cancer*, 9(7), 476-488
- Hein** T, Hopfenmüller W (2000): Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany. *Nervenarzt*, 71(4), 288-294
- Heinrich** J, Richter K, Frye C, Meyer I, Wolke G, Wjst M, Nowak D, Magnussen H, Wichmann HE (2002): European Community Respiratory Health Survey in Adults (ECRHS), *Pneumologie*, 56(5), 297-303
- Helmert** U, Borgers D, Bammann K (2001): Social determinants of smoking behavior in Germany: results of a 1995 microcensus. *Soz Präventivmed*, 46(3), 172-181

- Hemminki K**, Rawal R, Chen B, Bermejo JL (2004): Genetic epidemiology of cancer: from families to heritable genes. *Int J Cancer*, 111(6), 944-950
- Hemminki K**, Li X, Sundquist J, Sundquist K (2010): Risk of Cancer Following Hospitalization for Type 2 Diabetes. *Oncologist*, 15(6), 548-555
- Herold G** und Mitarbeiter: *Innere Medizin 2011*. Gerd Herold, Köln 2011
- Hill AB** (1965): The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med* 1965, 58, 295-300
- Hinds MW**, Cohen HI, Kolonel LN (1982): Tuberculosis and lung cancer risk in nonsmoking women. *Am Rev Respir Dis*, 125(6), 776-778
- Hirsch FR**, Lippman SM (2005): Advances in the biology of lung cancer chemoprevention. *J Clin Oncol*, 23(14), 3186-3197
- Hoch E**, Muehlig S, Höfler M, Lieb R, Wittchen HU (2004): How prevalent is smoking and nicotine dependence in primary care in Germany? *Addiction*, 99(12), 1586-1598
- Hof H**, Dörries R: *Medizinische Mikrobiologie*. 3. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005
- Hoffmeister M**, Haug U, Brenner H (2008): Welche Voraussetzungen sind für ein Screening notwendig? *Internist*, 49(6), 655-659
- Hole DJ**, Quigley EM, Gillis CR, Watkinson G (1987): Peptic ulcer and cancer: an examination of the relationship between chronic peptic ulcer and gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol*, 22(1), 17-23
- Horasanli K**, Boylu U, Kendirci M, Miroglu C (2008): Do lifestyle changes work for improving erectile dysfunction? *Asian J Androl*, 10(1), 28-35
- Hostanska K**, Jürgenliemk G, Abel G, Nahrstedt A, Saller R (2007): Willow bark extract (BNO1455) and its fractions suppress growth and induce apoptosis in human colon and lung cancer cells. *Cancer Detect Prev*, 31(2), 129-139
- Hughes JR**, Stead LF, Lancaster T (2007): Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, 1, CD000031
- Iacobelli N**, Gallus S, Petridou E, Zuccaro P, Colombo P, Pacifici R, La Vecchia C, Negri E (2008): Smoking behaviors and perceived risk of injuries in Italy, 2007. *Prev Med*, 47(1), 123-126

**IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans:** Tobacco smoke and involuntary smoking. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 83); IARC Press, Lyon 2004

**Icks A, Rathmann W, Rosenbauer J, Giani G:** Diabetes mellitus. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 24); Robert Koch-Institut und Statistisches Bundesamt, Berlin 2005

**Infante-Duarte C, Waiczies S, Wuerfel J, Zipp F (2008):** New developments in understanding and treating neuroinflammation. *J Mol Med*, 86(9), 975-985

**Iñiguez SD, Warren BL, Parise EM, Alcantara LF, Schuh B, Maffeo ML, Manojlovic Z, Bolaños-Guzmán CA (2009):** Nicotine Exposure During Adolescence Induces a Depression-Like State in Adulthood. *Neuropsychopharmacol*, 34(6), 1609-1624

**Jipp P, Zoller WG:** Differentialdiagnose internistischer Erkrankungen. 2. Auflage; Urban & Fischer Verlag, München 2003

**John U, Meyer C, Rumpf HJ, Schumann A, Thyrian JR, Hapke U (2003):** Strength of the relationship between tobacco smoking, nicotine dependence and the severity of alcohol dependence syndrome criteria in a population-based sample. *Alcohol Alcohol*, 38(6), 606-612

**Jung HM, Choi SJ, Kim JK (2009):** Expression profiles of SV40-immortalization-associated genes upregulated in various human cancers. *J Cell Biochem*, 106(4), 703-713

**Junge B, Nagel M (1999):** Smoking behavior in Germany. *Gesundheitswesen* 1999, 61 Spec No, 121-125

**Karna E, Pałka JA (2002):** Inhibitory effect of acetylsalicylic acid on metalloproteinase activity in human lung adenocarcinoma at different stages of differentiation. *Eur J Pharmacol*, 443(1-3), 1-6

**Karow T, Lang-Roth R:** Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 15. Auflage; Thomas Karow, Pulheim 2007

**Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI (2008):** Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol*, 26(3), 392-398

- Keith** RL (2009): Chemoprevention of lung cancer. *Proc Am Thorac Soc*, 6(2), 187-193
- Khurana** V, Bejjanki HR, Caldito G, Owens MW (2007): Statins reduce the risk of lung cancer in humans: a large case-control study of US veterans. *Chest*, 131(5), 1282-1288
- Kirova** YM, De Rycke Y, Gambotti L, Pierga JY, Asselain B, Fourquet A (2008): Second malignancies after breast cancer: the impact of different treatment modalities. *Br J Cancer*, 98(5), 870-874
- Klöppel** G (2007): Chronic pancreatitis, pseudotumors and other tumorlike lesions. *Mod Pathol* 2007, 20 Suppl 1, 113-131
- Knudson** AG (1971): Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 68(4), 820-823
- Köhler** W, Drexler S (2008): Mit alten Vorstellungen aufräumen. *Dtsch Arztebl*, 105(50), A2702-A2703
- Kölmel** KF, Pfahlberg A, Mastrangelo G, Niin M, Botev IN, Seebacher C, Schneider D, Lambert D, Shafir R, Kokoschka EM (1999): Infections and melanoma risk: results of a multicentre EORTC case-control study. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Melanoma Res*, 9(5), 511-519
- Kornguth** SE, Klein R, Appen R, Choate J (1982): Occurrence of antiretinal ganglion cell antibodies in patients with small cell carcinoma of the lung. *Cancer*, 50(7), 1289-1293
- Kraus** L, Augustin R, Orth B: 2003 Epidemiological Survey on Substance Abuse in the Adult Population in Hamburg. (IFT-Berichte); Institut für Therapieforschung, München 2003
- Kreuzer** M, Heinrich J, Kreienbrock L, Rosario AS, Gerken M, Wichmann HE (2002): Risk factors for lung cancer among nonsmoking women. *Int J Cancer*, 100(6), 706-713
- Kroegel** C: Asthmatherapie: Leitfaden einer pathogenetisch begründeten Behandlung. ZETT-Verlag, Steinen 2001
- Krone** B, Kölmel KF, Grange JM, Mastrangelo G, Henz BM, Botev IN, Niin M, Seebacher C, Lambert D, Shafir R (2003): Impact of vaccinations and infectious

diseases on the risk of melanoma-evaluation of an EORTC case-control study. *Eur J Cancer*, 39(16), 2372-2378

**Krum H**, Swergold G, Curtis SP, Kaur A, Wang H, Smugar SS, Weir MR, Laine L, Brater DC, Cannon CP (2009): Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: results from the MEDAL study. *J Hypertens*, 27(4), 886-893

**Kubecova M**, Kolostova K, Pinterova D, Kacprzak G, Bobek V (2011): Cimetidine: an anticancer drug? *Eur J Pharm Sci*, 42(5), 439-444

**Kubik A**, Zatloukal P, Tomasek L, Dolezal J, Syllabova L, Kara J, Kopecky P, Plesko I (2008): A case-control study of lifestyle and lung cancer associations by histological types. *Neoplasma*, 55(3), 192-199

**Laack E**, Bokemeyer C, Hossfeld DK (2008): Adjuvante Chemotherapie beim komplett resizierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinom. *Dtsch Arztebl*, 105(14), 249-254

**Lampert T** (2008): Tabakkonsum und Passivrauchbelastung von Jugendlichen. *Dtsch Arztebl*, 105(15), 265-271

**Lampert T**, Burger M (2005): Distribution and patterns of tobacco consumption in Germany. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*, 48(11), 1231-1241

**Lampert T**, Thamm M (2004): Social inequality and smoking behavior in Germany. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*, 47(11), 1033-1042

**Lampert T**, Thamm M (2007): Consumption of tobacco, alcohol and drugs among adolescents in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*, 50(5-6), 600-608

**Lasserre A**, Blohm L: *Kurzlehrbuch Radiologie*. 3. Auflage; Urban & Fischer Verlag, München 2003

**Laukkanen JA**, Pukkala E, Rauramaa R, Mäkikallio TH, Toriola AT, Kurl S (2010): Cardiorespiratory fitness, lifestyle factors and cancer risk and mortality in Finnish men. *Eur J Cancer*, 46(2), 355-363

- Lauterbach** K, Klever-Deichert G, Plamper E, Stollenwerk B, Gerber A (2006): Auswirkungen der ersten und zweiten Stufe der Tabaksteuererhöhung. *soFid Gesundheitsforschung* 2006, 2, 11-23
- Lawther** PJ, Waller RE (1976): Coal fires, industrial emissions and motor vehicles as sources of environmental carcinogens. *IARC Sci Publ* 1976, 13, 27-40
- Leandro** MJ, Isenberg DA (2001): Rheumatic diseases and malignancy-is there an association? *Scand J Rheumatol*, 30(4), 185-188
- Lebrun** C, Debouverie M, Vermersch P, Clavelou P, Rumbach L, de Seze J, Wiertlevski S, Defer G, Gout O, Berthier F (2008): Cancer risk and impact of disease-modifying treatments in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 14(3), 399-405
- Lee** G, Walser TC, Dubinett SM (2009): Chronic inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer. *Curr Opin Pulm Med*, 15(4), 303-307
- Lee** WK, Ramanathan M Jr, Spannhake EW, Lane AP (2007): The cigarette smoke component acrolein inhibits expression of the innate immune components IL-8 and human beta-defensin 2 by sinonasal epithelial cells. *Am J Rhinol*, 21(6), 658-663
- Lemmer** B, Brune K: *Pharmakotherapie*. 13. Auflage; Springer Medizinischer Verlag, Heidelberg 2007
- Levi** F, Bosetti C, Fernandez E, Hill C, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C (2007): Trends in lung cancer among young European women: the rising epidemic in France and Spain. *Int J Cancer*, 121(2), 462-465
- Lindgren** AM, Pukkala E, Nissinen AM, Tuomilehto JO (2003): Blood pressure, smoking, and the incidence of lung cancer in hypertensive men in North Karelia, Finland. *Am J Epidemiol*, 158(5), 442-447
- Lindgren** AM, Nissinen AM, Tuomilehto JO, Pukkala E (2005): Cancer pattern among hypertensive patients in North Karelia, Finland. *J Hum Hypertens*, 19(5), 373-379
- Littman** AJ, Thornquist MD, White E, Jackson LA, Goodman GE, Vaughan TL (2004): Prior lung disease and risk of lung cancer in a large prospective study. *Cancer Causes Control*, 15(8), 819-827
- Lodovici** M, Bigagli E (2009): Biomarkers of induced active and passive smoking damage. *Int J Environ Res Public Health*, 6(3), 874-888

- Löwel H**, Meisinger C, Heier M, Hymer H, Alte D, Völzke H (2006 a): Epidemiology of hypertension in Germany. Selected results of population-representative cross-sectional studies. *Dtsch Med Wochenschr*, 131(46), 2586-2591
- Löwel H**, Hörmann A, Döring A, Heier M, Meisinger C, Schneider A, Kaup U, Gösele U, Hymer H: Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 33); Robert Koch-Institut und Statistisches Bundesamt, Berlin 2006 (b)
- Lubin JH**, Boice JD Jr, Edling C, Hornung RW, Howe GR, Kunz E, Kusiak RA, Morrison HI, Radford EP, Samet JM (1995): Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst*, 87(11), 817-827
- Lubin JH**, Alavanja MCR, Caporaso N, Brown LM, Brownson RC, Field RW, Garcia-Closas M, Hartge P, Hauptmann M, Hayes RB (2007): Cigarette Smoking and Cancer Risk: Modeling Total Exposure and Intensity. *Am J Epidemiol*, 166(4), 479-489
- Lüllmann H**, Mohr K, Hein L: *Pharmakologie und Toxikologie*. 16. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2006
- Lynch TJ**, Adjei AA, Bunn PA, Eisen TG, Engelman J, Goss GD, Haber DA, Heymach JV, Jänne PA, Johnson BE (2006): Summary Statement: Novel Agents in the Treatment of Lung Cancer: Advances in Epidermal Growth Factor Receptor-Targeted Agents. *Clin Cancer Res*, 12(14 Suppl), 4365-4371
- Manegold C** (2008): Bevacizumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 8(5), 689-699
- Manser RL**, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson M, Campbell D (2004): Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, 1, CD001991
- Mattson ME**, Pollack ES, Cullen JW (1987): What Are the Odds that Smoking Will Kill You? *Public Health* 1987, 77, 425-431
- Matus G**, Dicato M, Focan C (2007): Cancer associated retinopathy (CAR). Two clinical cases and review of the literature. *Rev Med Liege*, 62(3), 166-169
- Mayne ST**, Buenconsejo J, Janerich DT (1999): Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *Am J Epidemiol*, 149(1), 13-20

- McKay** JD, Hashibe M, Hung RJ, Wakefield J, Gaborieau V, Szeszenia-Dabrowska N, Zaridze D, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E (2008): Sequence variants of NAT1 and NAT2 and other xenometabolic genes and risk of lung and aerodigestive tract cancers in Central Europe. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17(1), 141-147
- McMahon** PM, Kong CY, Weinstein MC, Tramontano AC, Cipriano LE, Johnson BE, Weeks JC, Gazelle GS (2008): Adopting helical CT screening for lung cancer : potential health consequences during a 15-year period. *Cancer*, 113(12), 3440-3449
- Mellemkjaer** L, Linet MS, Gridley G, Frisch M, Moller H, Olsen JH (1998): Rheumatoid arthritis and risk of cancer. *Ugeskr Laeger*, 160(21), 3069-3073
- Merrill** RM, Isakson RT, Beck RE (2007): The association between allergies and cancer: what is currently known? *Ann Allergy Asthma Immunol*, 99(2), 102-116
- Michels** KB, Rosner BA, Walker AM, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Hennekens CH, Willett WC (1998): Calcium channel blockers, cancer incidence, and cancer mortality in a cohort of U.S. women: the nurses' health study. *Cancer*, 83(9), 2003-2007
- Mikkelsen** TF, Graff-Iversen S, Sundby J, Bjertness E (2007): Early menopause, association with tobacco smoking, coffee consumption and other life-style factors: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 7(147), 149
- Miller** AB, Altenburg HP, Bueno-de-Mesquita B, Boshuizen HC, Agudo A, Berrino F, Gram IT, Janson L, Linseisen J, Overvad K (2004): Fruits and vegetables and lung cancer: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2004, 108, 269-276
- Miller** YE, Fain P (2003): Genetic susceptibility to lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med*, 24(2), 197-204
- Moghaddam** SJ, Barta P, Mirabolfathinejad SG, Ammar-Aouchiche Z, Garza NT, Vo TT, Newman RA, Aggarwal BB, Evans CM, Tuvim MJ (2009): Curcumin inhibits COPD-like airway inflammation and lung cancer progression in mice. *Carcinogenesis*, 30(11), 1949-1956
- Möhner** M (2003): Risikobewertung aus arbeitsmedizinisch-epidemiologischer Sicht am Beispiel des Schneeberger Lungenkrebses. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2003, 46, 592-602

- Møller** H, Toftgaard C (1991): Cancer occurrence in a cohort of patients surgically treated for peptic ulcer. *Gut*, 32(7), 740-744
- Møller** H, Lindvig K, Klefter R, Mosbech J, Møller Jensen O (1989): Cancer occurrence in a cohort of patients treated with cimetidine. *Gut*, 30(11), 1558-1562
- Mucha** L, Stephenson J, Morandi N, Dirani R (2006): Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gend Med*, 3(4), 279-291
- Müller** M und Mitarbeiter: *Chirurgie für Studium und Praxis 2010/11*. 10. Auflage; Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach 2010
- Naz** SM, Symmons DP (2007): Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 21(5), 871-883
- Nemenoff** RA (2007): Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in lung cancer: defining specific versus „off-target“ effectors. *J Thorac Oncol*, 2(11), 989-992
- Nicholson** WJ (1977): Cancer following occupational exposure to asbestos and vinyl chloride. *Cancer*, 39(4 Suppl), 1792-1801
- Nielsen** NM, Rostgaard K, Rasmussen S, Koch-Henriksen N, Storm HH, Melbye M, Hjalgrim H (2006): Cancer risk among patients with multiple sclerosis: a population-based register study. *Int J Cancer*, 118(4), 979-984
- Nordling** CO (1953): A new theory on the cancer-inducing mechanism. *Br J Cancer*, 7(1), 68-72
- Oberdörster** G, Oberdörster E, Oberdörster J (2005): Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles. *Environ Health Perspect* 2005, 113, 823-839
- Office for National Statistics**: Registrations of cancer diagnosed in 2003, England. (Cancer statistics registrations, Series MB1 no. 34); Office for Nations Statistics, London 2005
- Olsen** JH, Friis S, Poulsen AH, Fryzek J, Harving H, Tjønneland A, Sørensen HT, Blot W (2008): Use of NSAIDs, smoking and lung cancer risk. *Br J Cancer*, 98(1), 232-237
- Orth** SR, Hallan SI (2008): Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients-absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol*, 3(1), 226-236

- Ostertag P, Kramer MF (2003):** The sinobronchial syndrome. Assessment of the influence of the upper on the lower airway diseases. *Laryngorhinootologie*, 82(6), 440-458
- Palo J, Duchesne J, Wikström J (1977):** Malignant diseases among patients with multiple sclerosis. *J Neurol*, 216(3), 217-222
- Pan SY, DesMeules M (2009):** Energy intake, physical activity, energy balance, and cancer: epidemiologic evidence. *Methods Mol Biol* 2009, 472, 191-215
- Park SK, Cho LY, Yang JJ, Park B, Chang SH, Lee KS, Kim H, Yoo KY, Lee CT (2010):** Lung cancer risk and cigarette smoking, lung tuberculosis according to histologic type and gender in a population based case-control study. *Lung Cancer*, 68(1), 20-26
- Paulson DL, Reisch JS (1976):** Long-term survival after resection for bronchogenic carcinoma. *Ann Surg*, 184(3), 324-332
- Peng G, Tisch U, Adams O, Hakim M, Shehada N, Broza YY, Billan S, Abdah-Bortnyak R, Kuten A, Haick H (2009):** Diagnosing lung cancer in exhaled breath using gold nanoparticles. *Nat Nanotechnol*, 4(10), 669-673
- Petersen I (2011):** The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. *Dtsch Arztebl Int*, 108(31-32), 525-531
- Pierce JP (2007):** Tobacco industry marketing, population-based tobacco control, and smoking behavior. *Am J Prev Med*, 33(6 Suppl), 327-334
- Poeck K, Hacke W:** *Neurologie*. 12. Auflage; Springer Medizinischer Verlag, Heidelberg 2006
- Polańska K, Hanke W (2005):** Influence of smoking during pregnancy on children's health – overview of epidemiologic studies. *Przegl Epidemiol*, 59(1), 117-123
- Porojnicu AC, Robsahm TE, Dahlback A, Berg JP, Christiani D, Bruland OS, Moan J (2007):** Seasonal and geographical variations in lung cancer prognosis in Norway. Does Vitamin D from the sun play a role? *Lung Cancer*, 55(3), 263-270
- Pötschke-Langer M, Mons U, Schaller K, Stein S, Kahnert S, Schneider NK, Nair U, Schunk S, Mersmann H:** *Tabakatlas Deutschland 2009*. 1. Auflage; Steinkopff Verlag, Heidelberg 2009

- Pott E, Lang P, Töppich J (2003):** Gesundheitsziel: Tabakkonsum reduzieren. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2003, 46, 150-155
- Prensner JR, Chinnaiyan AM (2009):** Oncogenic gene fusions in epithelial carcinomas. Curr Opin Genet Dev, 19(1), 82-91
- Pschyrembel W und Mitarbeiter:** Klinisches Wörterbuch. 262. Auflage; Walter de Gruyter Verlag, Berlin 2010
- Rachet B, Siemiatycki J, Abrahamowicz M, Leffondré K (2004):** A flexible modeling approach to estimating the component effects of smoking behavior on lung cancer. J Clin Epidemiol, 57(10), 1076-1085
- Rachtan J, Sokołowski A, Niepsuj S, Zemła B, Zwierko M (2009):** Familial lung cancer risk among women in Poland. Lung Cancer, 65(2), 138-143
- Radzikowska E, Roszkowski K, Głaz P (2001):** Lung cancer in patients under 50 years old. Lung Cancer, 33(2-3), 203-211
- Radzikowska E, Głaz P, Roszkowski K (2002):** Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. Ann Oncol, 13(7), 1087-1093
- Ramanakumar AV, Parent ME, Menzies D, Siemiatycki J (2006):** Risk of lung cancer following nonmalignant respiratory conditions: evidence from two case-control studies in Montreal, Canada. Lung Cancer, 53(1), 5-12
- Ramos-Nino ME, MacLean CD, Littenberg B (2007):** Association between cancer prevalence and use of thiazolidinediones: results from the Vermont Diabetes Information System. BMC Med 2007, 5:17
- Rassner G:** Dermatologie. 8. Auflage; Urban & Fischer Verlag, München 2007
- Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J:** Basislehrbuch Innere Medizin. 4. Auflage; Urban & Fischer Verlag, München 2008
- Ressing M, Blettner M, Klug SJ (2009):** Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. Dtsch Arztebl Int, 106(27), 456-463
- Ressing M, Blettner M, Klug SJ (2010):** Auswertung epidemiologischer Studien. Dtsch Arztebl Int, 107(11), 187-192

- Riede UN**, Werner M, Schaefer HE: Allgemeine und spezielle Pathologie. 5. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2004
- Robbins SL**, Cotran RS: Pathologic Basis of Disease. 7. Auflage; Elsevier Saunders Verlag, Philadelphia 2005
- Rodrigo-Garzón M**, Berraondo P, Ochoa L, Zulueta JJ, González-Aseguinolaza G (2010): Antitumoral efficacy of DNA nanoparticles in murine models of lung cancer and pulmonary metastasis. *Cancer Gene Ther*, 17(1), 20-27
- Röhrig B**, du Prel JB, Wachtlin D, Blettner M (2009): Studientypen in der medizinischen Forschung. *Dtsch Arztebl Int*, 106(15), 262-268
- Roller M** (2009): Carcinogenicity of inhaled nanoparticles. *Inhal Toxicol*, 21(S1), 144-157
- Roman B**, Carta L, Martínez-González MA, Serra-Majem L (2008): Effectiveness of the Mediterranean diet in the elderly. *Clin Interv Aging*, 3(1), 97-109
- Rousseau MC**, Parent ME, Pollak MN, Siemiatycki J (2006): Diabetes mellitus and cancer risk in a population-based case-control study among men from Montreal, Canada. *Int J Cancer*, 118(8), 2105-2109
- Rudin CM**, Avila-Tang E, Harris CC, Herman JG, Hirsch FR, Pao W, Schwartz AG, Vahakangas KH, Samet JM (2009): Lung cancer in never smokers: molecular profiles and therapeutic implications. *Clin Cancer Res*, 15(18), 5646-5661
- Saffer H**, Chaloupka F (2000): The effect of tobacco advertising bans on tobacco consumption. *J Health Econ*, 19(6), 1117-1137
- Samet JM**, Avila-Tang E, Boffetta P, Hannan LM, Olivo-Marston S, Thun MJ, Rudin CM (2009): Lung Cancer in Never Smokers: Clinical Epidemiology and Environmental Risk Factors. *Clin Cancer Res*, 15(18), 5626-5645
- Sasco AJ**, Merrill RM, Dari I, Benhaïm-Luzon V, Carriot F, Cann CI, Bartal M (2002): A case-control study of lung cancer in Casablanca, Morocco. *Cancer Causes Control*, 13(7), 609-616
- Sauerbrei W**, Blettner M (2009): Interpretation der Ergebnisse von 2x2-Tafeln. *Dtsch Arztebl Int*, 106(48), 795-800

- Schabath** MB, Delclos GL, Martynowicz MM, Greisinger AJ, Lu C, Wu X, Spitz MR (2005): Opposing effects of emphysema, hay fever, and select genetic variants on lung cancer risk. *Am J Epidemiol*, 161(5), 412-422
- Schettino** C, Bareschino MA, Maione P, Rossi A, Ciardiello F, Gridelli C (2008): The potential role of pharmacogenomic and genomic in the adjuvant treatment of early stage non small cell lung cancer. *Curr Genomics*, 9(4), 252-262
- Schiel** R, Müller UA, Braun A, Stein G, Kath R (2005): Risk of malignancies in patients with insulin-treated diabetes mellitus: results of a population-based trial with 10-year follow-up (JEVIN). *Eur J Med Res*, 10(8), 339-344
- Schluep** T, Gunawan P, Ma L, Jensen GS, Durringer J, Hinton S, Richter W, Hwang J (2009): Polymeric tubulysin-peptide nanoparticles with potent antitumor activity. *Clin Cancer Res*, 15(1), 181-189
- Schmid** K, Kuwert T, Drexler H (2010): Radon in Innenräumen. *Dtsch Arztebl Int*, 107(11), 181-186
- Schulze** A, Lampert T: Bundes-Gesundheitssurvey: Soziale Unterschiede im Rauchverhalten und in der Passivrauchbelastung in Deutschland. (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes); Robert Koch-Institut, Berlin 2006
- Schumann** A, Hapke U, Rumpf HJ, Meyer C, John U (2001): The association between degree of nicotine dependence and other health behaviours. Findings from a German general population study. *Eur J Public Health*, 11(4), 450-452
- Schwarz** S, Leweling H (2005): Multiple Sklerose und Ernährung. *Nervenarzt* 2005, 76, 131-142
- Sépaniak** S, Forges T, Monnier-Barbarino P (2006): Cigarette smoking and fertility in women and men. *Gynecol Obstet Fertil*, 34(10), 945-949
- Shiple** BA, Weiss A, Der G, Taylor MD, Deary IJ (2007): Neuroticism, extraversion, and mortality in the UK Health and Lifestyle Survey: a 21-year prospective cohort study. *Psychosom Med*, 69(9), 923-931
- Singhal** S, Vachani A, Antin-Ozerkis D, Kaiser LR, Albelda SM (2005): Prognostic Implications of Cell Cycle, Apoptosis and Angiogenesis. *Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer: A Review*. *Clin Cancer Res*, 11(11), 3974-3986

- Sirota M**, Dudley JT, Kim J, Chiang AP, Morgan AA, Sweet-Cordero A, Sage J, Butte AJ (2011): Discovery and preclinical validation of drug indications using compendia of public gene expression data. *Sci Transl Med*, 3(96), 96ra77
- Slatore CG**, Au DH, Littman AJ, Satia JA, White E (2009): Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with lung cancer: results from a large cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(4), 1203-1207
- Smitten AL**, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S (2008): A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 10(2), R45
- Soares M**, Silva UV, Teles JM, Silva E, Caruso P, Lobo SM, Dal Pizzol F, Azevedo LP, de Carvalho FB, Salluh JI (2010): Validation of four prognostic scores in patients with cancer admitted to Brazilian intensive care units: results from a prospective multicenter study. *Intensive Care Med*, 36(7), 1188-1195
- Soares SR**, Simon C, Remohí J, Pellicer A (2007): Cigarette smoking affects uterine receptiveness. *Hum Reprod*, 22(2), 543-547
- Song G**, Qin T, Liu H, Xu GB, Pan YY, Xiong FX, Gu KS, Sun GP, Chen ZD (2010): Quantitative breath analysis of volatile organic compounds of lung cancer patients. *Lung Cancer*, 67(2), 227-231
- Sopori M** (2002): Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2(5), 372-377
- Spitz MR**, Hong WK, Amos CI, Wu X, Schabath MB, Dong Q, Shete S, Etzel CJ (2007): A risk model for prediction of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 99(9), 715-726
- Sprague BL**, Trentham-Dietz A, Klein BEK, Klein R, Cruickshanks KJ, Lee KE, Hampton JM (2008): Physical Activity, White Blood Cell Count, and Lung Cancer Risk in a Prospective Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17(10), 2714-2722
- Spriestersbach A**, Röhrig B, du Prel JB, Gerhold-Ay A, Blettner M (2009): Deskriptive Statistik. *Dtsch Arztebl Int*, 106(36), 578-583
- Statistisches Bundesamt**: Todesursachen in Deutschland 2005. (Fachserie 12 Reihe 4); Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2007

**Statistisches Bundesamt**, Gesellschaft Sozialwissenschaftlicher Infrastruktureinrichtungen Mannheim, Zentrum für Sozialindikatorenforschung, Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung, Zentrales Datenmanagement: Datenreport 2008. Ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland. Bonn: Bundeszentrale für politische Bildung, 2008 [Format: PDF, Zeit 18.08.2010, <https://www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath=struktur,vollanzeige.csp&ID=1022978>] – Aktualisierungsdatum: Oktober 2008

**Steenland K**, Nowlin S, Palu S (1995): Cancer incidence in the National Health and Nutrition Survey I. Follow-up data: diabetes, cholesterol, pulse and physical activity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 4(8), 807-811

**Steier J**, Konietzko N (2007): Tabakentwöhnung. *Pneumologie* 2007, 4, 121-132

**Steinbrück P**, Herrmann H (1982): The development of tuberculosis epidemiology in the German Democratic Republic. *Z Erkr Atmungsorgane*, 158(1-2), 81-94

**Strand TE**, Malayeri C, Eskonsipo PK, Grimsrud TK, Norstein J, Grotmol T (2004): Adolescent smoking and trends in lung cancer incidence among young adults in Norway 1954-1998. *Cancer Causes Control*, 15(1), 27-33

**Suga M**, Morita R, Kaneko K, Kyo S (2003): Impact of cimetidine on growth and metastasis of surgically transplanted Lewis lung cancer. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 41(9), 626-630

**Sutton GC** (1980): Assortative marriage for smoking habits. *Ann Hum Biol*, 7(5), 449-456

**Talbot-Smith A**, Fritschi L, Divitini ML, Mallon DF, Knuiaman MW (2003): Allergy, atopy, and cancer: a prospective study of the 1981 Busselton cohort. *Am J Epidemiol*, 157(7), 606-612

**Taylor ML**, Wells BJ, Smolak MJ (2008): Statins and cancer: a meta-analysis of case-control studies. *Eur J Cancer Prev*, 17(3), 259-268

**Taylor R**, Najafi F, Dobson A (2007): Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol*, 36(5), 1048-1059

**Thefeld W** (2000): Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2000, 43, 415-423

**Thomas E**, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ (2000): Risk of malignancy among patients with rheumatic conditions. *Int J Cancer*, 88(3), 497-502

**Thomas RK**, Weir B, Meyerson M (2006): Genomic Approaches to Lung Cancer. *Clin Cancer Res*, 12(14 Suppl), 4384-4391

**Timofeeva MN**, Kropp S, Sauter W, Beckmann L, Rosenberger A, Illig T, Jäger B, Mittelstrass K, Dienemann H, LUCY-Consortium (2009): CYP450 polymorphisms as risk factors for early-onset lung cancer: gender-specific differences. *Carcinogenesis*, 30(7), 1161-1169

**Tocque K**, Convrey RP, Bellis MA, Beeching NJ, Davies PD (2005): Elevated mortality following diagnosis with a treatable disease: tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 9(7), 797-802

**Tomoda K**, Ohkoshi T, Hirota K, Sonavane GS, Nakajima T, Terada H, Komuro M, Kitazato K, Makino K (2009): Preparation and properties of inhalable nanocomposite particles for treatment of lung cancer. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 71(2), 177-182

**Tong VT**, England LJ, Dietz PM, Asare LA (2008): Smoking patterns and use of cessation interventions during pregnancy. *Am J Prev Med*, 35(4), 327-333

**Turner MC**, Chen Y, Krewski D, Ghadirian P, Thun MJ, Calle EE (2005): Cancer mortality among US men and women with asthma and hay fever. *Am J Epidemiol*, 162(3), 212-221

**Turner MC**, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ (2007): Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med*, 176(3), 285-290

**Tuteja AK**, Talley NJ, Joos SK, Tolman KG, Hickam DH (2008): Abdominal bloating in employed adults: prevalence, risk factors, and association with other bowel disorders. *Am J Gastroenterol*, 103(5), 1241-1248

**Underner M**, Hadjadj S, Beauchant M, Bridoux F, Debais F, Meurice JC (2008): Effects of smoking on the thyroid gland, digestive system, kidney and bone. *Rev Mal Respir*, 25(10), 1261-1278

**van Denhove A**, Freymond N, Isaac S, Marrou K, Balme B, Gormand F, Guibert B, Pacheco Y, Devouassoux G (2007): Sweet's syndrome associated with squamous cell

bronchial carcinoma. Neutrophilic dermatosis and non-small cell lung cancer. *Rev Mal Respir*, 24(1), 77-80

**van der Knaap R**, Siemes C, Coebergh JW, van Duijn CM, Hofman A, Stricker BH (2008): Renin-angiotensin system inhibitors, angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism, and cancer: the Rotterdam Study. *Cancer*, 112(4), 748-757

**van Kaick G**, Delorme S (2008): Therapy-induced effects in normal tissue. *Radiologe*, 48(9), 871-880

**van Klaveren RJ**, de Koning HJ, Mulshine J, Hirsch FR (2002): Lung cancer screening by spiral CT. What is the optimal target population for screening trials? *Lung Cancer* 2002, 38, 243-252

**Vesely DL** (2006): Which of the cardiac natriuretic peptides is most effective for the treatment of congestive heart failure, renal failure and cancer? *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 33(3), 169-176

**Vestbo J**, Lange P (2002): Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med*, 166(3), 329-332

**Vishniakova ON** (2007): The awareness of patients about the risk factors. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhranennii Istor Med*, 2007, 4, 43-46

**Vohra KG** (1981): Environmental carcinogens in the city air and lung cancer incidence. *J Cancer Res Clin Oncol*, 99(1-2), 41-49

**Wallander MA**, Johansson S, Ruigómez A, García Rodríguez LA, Jones R (2007): Dyspepsia in general practice: incidence, risk factors, comorbidity and mortality. *Fam Pract*, 24(5), 403-411

**Wang H**, Rothenbacher D, Löw M, Stegmaier C, Brenner H, Diepgen TL (2006): Atopic diseases, immunoglobulin E and risk of cancer of the prostate, breast, lung and colorectum. *Int J Cancer*, 119(3), 695-701

**Wang W**, Spitz MR, Yang H, Lu C, Steward DJ, Wu X (2007): Genetic Variants in Cell Cycle Control Pathway Confer Susceptibility to Lung Cancer. *Clin Cancer Res*, 13(19), 5974-5981

- Watkins SS, Koob GF, Markou A (2000):** Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. *Nicotine Tob Res*, 2(1), 19-37
- Weir BA, Woo MS, Getz G, Perner S, Ding L, Beroukhim R, Lin WM, Province MA, Kraja A, Johnson LA (2007):** Characterizing the cancer genome in lung adenocarcinoma. *Nature*, 450(7171), 893-898
- Weiss JM, Lacey JV Jr, Shu XO, Ji BT, Hou L, Yang G, Li H, Rothman N, Blair A, Gao YT (2008):** Menstrual and reproductive factors in association with lung cancer in female lifetime nonsmokers. *Am J Epidemiol*, 168(11), 1319-1325
- Westlake S, Cooper N (2008):** Cancer incidence and mortality: trends in the United Kingdom and constituent countries, 1993 to 2004. *Health Stat Q* 2008, 38, 33-46
- White WB (2009):** Defining the problem of treating the patient with hypertension and arthritis pain. *Am J Med*, 122(5 Suppl), 3-9
- Wilcox HC (2004):** Epidemiological evidence on the link between drug use and suicidal behaviors among adolescents. *Can Child Adolesc Psychiatr Rev*, 13(2), 27-30
- Wilde J, Taubert E (1976):** Parental influence to the smoking habits of juveniles. *Z Erkr Atmungsorgane*, 144(1), 5-11
- Wolfe F, Michaud (2007):** Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum*, 56(9), 2886-2895
- Wu AH, Yu MC, Thomas DC, Pike MC, Henderson BE (1988):** Personal and family history of lung disease as risk factors for adenocarcinoma of the lung. *Cancer Res*, 48(24 Pt 1), 7279-7284
- Wu AH, Fontham ET, Reynolds P, Greenberg RS, Buffler P, Liff J, Boyd P, Henderson BE, Correa P (1995):** Previous lung disease and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol*, 141(11), 1023-1032
- Yan L, Hsu K, Beckman RA (2008):** Antibody-Based Therapy for Solid Tumors. *Cancer J*, 14(3), 178-183
- Yangui I, Msaad S, Smaoui M, Makni S, Kammoun K, Khébir A, Boudawara T, Ayoub A (2007):** Small-cell lung cancer and rapidly fatal nephritic syndrome. *Rev Pneumol Clin*, 63(5 Pt 1), 331-334

- You M**, Wang D, Liu P, Vikis H, James M, Lu Y, Wang Y, Wang M, Chen Q, Jia D (2009): Fine Mapping of Chromosome 6q23-25 Region in Familial Lung Cancer Families Reveals RGS17 as a Likely Candidate Gene. *Clin Cancer Res*, 15(8), 2666-2674
- Yu HS**, Liao WT, Chai CY (2006): Arsenic carcinogenesis in the skin. *J Biomed Sci*, 13(5), 657-666
- Yun YH**, Lim MK, Won YJ, Park SM, Chang YJ, Oh SW, Shin SA (2008): Dietary preference, physical activity, and cancer risk in men: national health insurance corporation study. *BMC Cancer* 2008, 8:366
- Zabernigg A** (2007): Neues in der Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium IIIB (Pleuraerguss) und IV. *Wien Med Wochenschr*, 157(21-22), 536-539
- Zevin S**, Benowitz NL (1999): Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet*, 36(6), 425-438
- Zhang H**, García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S (2008): Antibiotic use and the risk of lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17(6), 1308-1315
- Zheng HC**, Nakamura T, Zheng Y, Nakanishi Y, Tabuchi Y, Uchiyama A, Takahashi H, Takano Y (2009): SV40 T antigen disrupted the cell metabolism and the balance between proliferation and apoptosis in lens tumors of transgenic mice. *J Cancer Res Clin Oncol*, 135(11), 1521-1532

## **DANKSAGUNG**

Mein Dank geht zunächst an die Teilnehmer der LUCY-Studie, die mitwirkenden Ärzte und Interviewer und das den Datensatz bereitstellende wissenschaftliche Personal. Für die Bereitstellung der Daten danke ich den beiden Leitern der LUCY-Studie, Herrn Prof. Dr. Dr. Wichmann, Direktor des Instituts für Epidemiologie des Helmholtz Zentrums München, und Frau Prof. Dr. Bickeböller, Direktorin der Abteilung Genetische Epidemiologie der Universitätsmedizin Göttingen. Zudem bedanke ich mich ganz herzlich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Bickeböller und meinem Betreuer Herrn Mag. Rosenberger, welche mich zur Durchführung dieser Dissertation motiviert und durch wertvolle Anregungen und kritische Begleitung bei ihrer Fertigstellung unterstützt haben.

Gundula Gerlach, Göttingen 2011