

Prognostische Faktoren und Pneumonitisrate nach 3-D-geplanter Strahlentherapie
beim Bronchialcarcinom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von: Maurice Ulrich Eckhard Kaufmann
aus: Essen

Giessen 1999

Aus dem Zentrum für Radiologie
Abteilung Strahlentherapie, Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Giessen
Leiter: Prof. Dr. von Lieven

Gutachter: Prof. Dr. von Lieven
Gutachter: Prof. Dr. Lohmeyer

Tag der Disputation: 26. Januar 2000

Der Assistent war jung und in seinem Gemüt hielt der literarische dem praktischen Ehrgeiz noch die Waage.

F. WERFEL ¹

1: Werfel, Franz: Der Tod des Kleinbürgers (1927). Reclam, Stuttgart 1993: 47

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung und Fragestellung	1
1.1. Das Bronchialcarcinom - Übersicht	1
1.2. Therapiemöglichkeiten	2
1.3. Prognostische Faktoren.....	3
1.4. Pneumonitis	4
1.5. Fragestellung - Zusammenfassung	5
2. Material und Methoden.....	6
2.1. Patientenauswahl - Indikation zur Bestrahlung	6
2.2. 3-D-Bestrahlungsplanung und Bestrahlung	7
2.3. Datengewinnung.....	12
2.4. Untersuchte Merkmale.....	13
2.5. Statistische Auswertung	17
3. Ergebnisse	19
3.1. Gesamtübersicht.....	19
3.2. Nicht-Kleinzeller, reduzierter Datensatz	19
3.3. Kleinzeller, reduzierter Datensatz.....	27
3.4. Nicht-Kleinzeller, kompletter Datensatz.....	33
3.5. Kleinzeller, kompletter Datensatz	39
3.6. Häufigkeit der Pneumonitis.....	44
4. Diskussion	45
4.1. Überlebenszeiten, Nicht-Kleinzeller und Kleinzeller.....	45
4.2. Häufigkeit der Pneumonitis.....	49
4.3. Karnofsky-Index als prognostischer Faktor, allgemein.....	50
4.4. Nicht-Kleinzeller, prognostische Faktoren.....	52
4.5. Kleinzeller, prognostische Faktoren	56
4.6. Sonstige prognostische Faktoren	60
5. Zusammenfassung	62
6. Literaturverzeichnis	65

1. Einführung und Fragestellung

1.1. Das Bronchialcarcinom - Übersicht

Bösartige Neubildungen sind in Deutschland, nach Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, die zweithäufigste Todesursache. Dabei stellt das Bronchialcarcinom heutzutage den grössten Anteil. 1995 starben insgesamt 37147 Menschen an Lungenkrebs. Bei Männern ist es die häufigste, bei Frauen die dritthäufigste zum Tode führende Tumorerkrankung in Deutschland [89]. Das Verhältnis von erkrankten Männern zu betroffenen Frauen hat sich von 10:1 im Jahre 1950 zu 3:1 heutzutage entwickelt [30]. Ein Häufigkeitsgipfel wird zwischen dem 55. und dem 65. Lebensjahr beobachtet.

Die Hauptursache dafür, an einem Bronchialcarcinom zu erkranken, ist im Rauchen zu sehen. Zwar gibt es auch Nichtraucher, die an Lungenkrebs erkranken, dieses Grundrisiko ist mit 7/100000 pro Jahr jedoch um ein Vielfaches niedriger als dasjenige von Rauchern. Hier liegt die Häufigkeit bei etwa 90/100000 für Raucher von weniger als 25 Zigaretten am Tag und sogar bei über 200/100000 beim Konsum von mehr als 25 [15]. Auch das Passivrauchen findet als Ursache zunehmend Beachtung [38]. Ein Teil der Bronchialcarcinome entsteht als Berufskrankheit, vor allem durch Asbest. Die Abgrenzung voneinander ist allerdings oft schwierig [97, 98].

Ein grosses Problem beim Lungenkrebs ist, dass er oftmals erst sehr spät erkannt wird. Dies liegt vor allem daran, dass sich die Krankheit zunächst mit recht allgemeinen und unspezifischen Symptomen manifestiert. Dies sind vor allem länger andauernder Husten, teilweise mit Auswurf, eventuell auch Gewichtsverlust und Dyspnoe. Das Auftreten von Hämoptysen ist eher ein Spätsymptom. Nicht selten macht dieser Tumor erst durch seine früh auftretenden Metastasen auf sich aufmerksam. Vor allem kleinzellige Carcinome streuen häufig in die Leber, in das Gehirn, die Knochen und die Nebennieren. Dabei können sich paraneoplastische Symptome wie Hypercalciämien, Cushing-Syndrome, Anämien und andere entwickeln. Eine lymphogene Metastasierung erfolgt vorzugsweise in die Lymphknoten entlang der Bronchien und der Trachea [5, 14, 16].

Der Lungenkrebs zeigt keine einheitlichen histologischen Bilder. Entsprechend der Einteilung der WHO gibt es 5 Haupttypen. Es sind dies die Plattenepithel-, die Adeno-, die kleinzelligen und die grosszelligen Carcinome sowie sonstige Typen [95]. Das Adenocarcinom zeigt eine Häufung vor allem bei Patienten, die eine leere Raucheranamnese haben.

Am häufigsten sind Plattenepithel- und kleinzellige Carcinome. Auf diese verteilen sich mit etwa 40 % für die ersteren und etwa 20 % für die kleinzelligen Carcinome bereits über die Hälfte aller Lungenkrebsarten. Adeno- und grosszellige Carcinome sowie sonstige machen jeweils etwa 10-20 % aus [78].

Die Prognose ist, trotz aller Therapieversuche, weiterhin sehr schlecht. Nach Untersuchungen von MOUNTAIN [54] betragen die 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten für die Plattenepithelcarcinome im Stadium I 80/65/50 %, im Stadium II 65/50/30 %, im Stadium III 40/20/10 % und im Stadium IV 20/3/0 %. Für das Adeno- und vor allem für das kleinzellige Carcinom liegen sie nach einigen Autoren noch deutlich darunter.

1.2. Therapiemöglichkeiten

Im klinischen Alltag hat sich aus therapeutischen Gründen eine Unterscheidung in kleinzellige (SCLC²) und nichtkleinzellige (NSCLC³) Carcinome bewährt [14, 37].

Kleinzellige Carcinome reagieren wegen der höheren Zellteilungsrate auf Chemotherapeutika empfindlicher als nichtkleinzellige Carcinome. Hierbei hat sich als Standard das ACO-Schema [76] bewährt. Es besteht aus Adriamycin, Cyclophosphamid sowie Oncovin.

Nichtkleinzellige Carcinome hingegen werden, auch da sie später metastasieren als Kleinzeller, vor allem in frühen Stadien vorzugsweise operiert. Hierbei kommen chirurgische Verfahren wie Lob- und Pneumektomie zum Tragen. Bei kleinen Tumoren oder verminderter respiratorischer Funktion können auch Segment- und Teilresektionen angewendet werden.

Falls eine vollständige chirurgische Sanierung nicht erfolgen kann, so erhalten Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialcarcinom meist nur eine Strahlentherapie. Bei kleinzelligen Carcinomen dagegen erfolgt eine Strahlentherapie fast immer in Kombination mit der o.g. Chemotherapie. Danach empfiehlt sich bei SCLC evtl. zusätzlich eine prophylaktische Schädelradiatio falls das Carcinom noch einem frühen Tumorstadium zugerechnet werden kann. Einen lebensverlängernden Effekt dieser Massnahmen sehen nur wenige Autoren [99].

2: SCLC: Small Cell Lung Cancer

3: NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer

Alle in unserer Studie betrachteten Patienten erhielten eine Strahlentherapie. Die Radiatio wurde in der Wilhelm-Conrad-Röntgen- (WCR) Klinik der Universität Giessen durchgeführt. Es erfolgten Bestrahlungen mit meist 40 oder mehr Gray Herddosis beim kleinzelligen sowie 50-70 Gray Herddosis beim nicht-kleinzelligen Carcinom. Zur Optimierung der räumlichen Dosisverteilung kamen hierbei dreidimensionale Planungsverfahren zum Einsatz. Dabei sollten Nebenwirkungen minimiert, vor allem das Rückenmark geschont sowie die Ausbildung einer Strahlenpneumonitis vermieden werden.

1.3. Prognostische Faktoren

Bereits seit langem wird versucht, für verschiedene Arten von Krebs prognostische Faktoren zu evaluieren [19]. Diese sollen zum einen dazu dienen, dem einzelnen Patienten eine genauere Vorhersage über seine Überlebenschancen geben zu können; zum anderen stellen sie ein wichtiges Hilfsmittel zur Planung von Therapiestudien dar. Wenn man Patienten nur anhand einiger Merkmale in Gruppen einteilt, ohne die wichtigsten prognostischen Faktoren zu beachten, so können sehr inhomogene Gruppen entstehen. So können dann einzelne Variablen bei einem Patienten mit einem grösseren Prognoseunterschied behaftet sein als ein eventuell zu beobachtender Therapiefortschritt. Dies kann zu ineffektiven und verfälschten Studien führen [1, 50, 82]. Das AJCC⁴ hat bereits vor einigen Jahren einen Ausschuss gebildet, der, gemeinsam mit der UICC⁵, zentral jede Art von prognostischen Faktoren sammeln und bewerten soll, um dann für klinische Studien sinnvolle Vergleichsgruppen bilden zu können [24].

Ein prognostischer Faktor muss einige Kriterien erfüllen: Er soll einfach und möglichst objektiv zu bestimmen sein, eine signifikante Vorhersagekraft in Bezug auf die Überlebenszeit besitzen und unabhängig von anderen Merkmalen sein [6].

Für das Lungencarcinom wurden bereits viele Studien zur Bestimmung von prognostischen Faktoren durchgeführt. Allerdings widersprechen sich die Ergebnisse teilweise; übereinstimmend konnten bisher nur wenige Merkmale benannt werden [4].

Oft genannte Parameter sind unter anderem der sog. Karnofsky-Index, das Stadium der Erkrankung sowie Werte von Hämoglobin (Hb), Alkalische Phosphatase (AP) und Lactatdehydrogenase (LDH). Gelegentlich werden auch Geschlecht und Alter der Patienten erwähnt.

4: AJCC: American Joint Committee Against Cancer

5: UICC: Union International Contre le Cancer

Für die vorliegende Studie haben wir retrospektiv die Krankenakten von 535 Patienten, die in der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik zwischen 1983 und 1992 aufgrund eines Bronchialcarcinoms bestrahlt worden sind, ausgewertet.

Den prognostischen Wert oben genannter Werte untersuchten wir zunächst an denjenigen 221 Patienten, für die die zu beobachtenden Merkmale vollständig vorlagen. Anschliessend schauten wir im gesamten Datenblock (535 Patienten), wie sich die sicheren prognostischen Faktoren (TNM-Stadium, Karnofsky-Index) sowie der Einflussfaktor Bestrahlungsdosis auswirken.

Im Diskussionsteil werden die Ergebnisse mit dem derzeitigen Stand der Erkenntnisse in der Literatur verglichen und es wird ein allgemeiner Überblick über die prognostischen Faktoren beim Bronchialcarcinom gegeben. Unsere Studie ist die erste, bei der die Bestrahlung aller Patienten mittels computerunterstützter mehrdimensionaler Verfahren geplant wurde. Somit können hier etwaige Unterschiede aufgezeigt werden. Ferner werden unsere Überlebenszeiten nach dreidimensionaler Therapieplanung anderen publizierten Zahlen gegenübergestellt.

1.4. Pneumonitis

Die Daten dieser Studie wurden zusammen mit einer Arbeit über Häufigkeit und prognostische Faktoren der Strahlenpneumonitis erhoben. Hier soll nur die Anzahl der strahlenbedingten Pneumonitiden im Beobachtungszeitraum erwähnt werden.

Die Strahlenpneumonitis ist ein Krankheitsbild, welches sich bereits unter oder wenige Wochen nach Abschluss der Bestrahlung ausbilden kann. Symptome hierfür sind verstärkter Husten, evtl. mit Auswurf, Fieber und Atemnot sowie eine Hypoxämie. Diese recht unspezifischen Symptome, die bei Lungencarcinompatienten oft bereits schon vorher aufgetreten sind, lassen sich vorzugsweise radiologisch gegen eine, auch mögliche, Pneumonie abgrenzen: Auf dem Röntgenbild sieht man eine wolkenartige Verschattung, die sich im Falle einer floriden Erkrankung zu flicken- und streifenartigen Strukturen verdichtet. Radiologisch endet die Pneumonitis oft mit den Zeichen einer Fibrose, welche nach einem halben bis zu einem Jahr nach Bestrahlungsbeginn voll ausgebildet ist [81]. Das Krankheitsbild der Strahlenpneumonitis kann in seltenen Fällen so ausgeprägt sein, dass es zum Tode führt. Die Behandlung erfolgt vorzugsweise mit Glukokortikosteroiden und Antibiotica.

1.5. Fragestellung - Zusammenfassung

Die vorliegende Studie ist die erste, die ihr Datenmaterial aus einem Kollektiv bezieht, für welches zur Bestrahlungsplanung computerunterstützte mehrdimensionale Verfahren angewandt wurden. Damit sollte das Zielvolumen besser eingegrenzt und die Verträglichkeit der Strahlentherapie erhöht werden. Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung von insgesamt 535 Patienten, die in den Jahren 1983 bis 1992 an der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik wegen eines Bronchialcarcinoms bestrahlt wurden. Untersucht wurde:

- Welche Faktoren nach dieser räumlichen Optimierung der Dosisverteilung prognostisch relevant sind und
- ob die Pneumonitisrate gegenüber einem früheren Kollektiv ohne CT- und 3-D-Planung vermindert werden konnte.

Die Studie dient auch zur Qualitätssicherung der radioonkologischen Behandlung in der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenauswahl - Indikation zur Bestrahlung

In unsere retrospektive Studie gingen alle diejenigen Patienten ein, die in den Jahren zwischen 1983 und 1992 in der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik initial wegen eines Bronchialcarcinoms primär im Bereich der Lunge bestrahlt wurden. Bei allen wurde eine 3-D-Bestrahlungsplanung durchgeführt.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen bereits Fernmetastasen vorlagen, d.h. ein Stadium IV.

Eine Indikation zur Bestrahlung sahen wir in folgenden Fällen als gegeben an:

1. Zustand nach R1- oder R2-Resektion
2. histologisch befallene Lymphknoten
3. nicht operable Carcinome
4. kleinzellige Carcinome, limited disease

ad 1: Kleinere Bronchialcarcinome wurden operiert. Eine Operation ist sinnvoll bei lokalisiertem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs bis Stadium T1-3N0-2 und evtl. bei kleinzelligem bis Stadium T1-2N0-1 [30]. Es wurden Lob- und Pneumektomien sowie Segment- und Teilresektionen durchgeführt. Die Radikalität der Operation entscheidet darüber, ob dem Patienten danach noch eine Bestrahlung empfohlen werden soll.

Im Falle einer R0-Resektion, d.h. der Tumor ist im Gesunden entfernt, belassene Lymphknoten sind tumorfrei, ist keine Bestrahlung notwendig. Eine R0-Resektion erfordert eine sehr grosszügige Entfernung des den Tumor umgebenden Gewebes, so dass bei der Lunge in der Regel nur eine vollständige Pneumektomie oder zumindest eine Lobektomie zur R0-Resektion führen kann.

Bei einer R1-Resektion verbleiben nur mikroskopisch sichtbare, bei einer R2-Resektion gar mit bloßem Auge sichtbare Tumorreste. In einem solchen Fall ist eine Nachbestrahlung erforderlich.

ad 2: Der Lymphknotenstatus im Mediastinum kann am sichersten durch eine Mediastinoskopie oder im Rahmen eines primär operativen Vorgehens festgelegt werden, aber auch bildgebende Verfahren, insbesondere das CT, dienen diesem Zweck. Im Falle nachgewiesener Lymphknotenmetastasen empfiehlt sich in diesem Bereich eine Bestrahlung.

ad 3: Die meisten Carcinome sind nicht operabel. Etwa 75% aller Patienten können auf Grund der Grösse des Tumors, manchmal auch aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes, nicht operiert werden. Hier sollte eine Bestrahlungstherapie, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie, erfolgen.

ad 4: Kleinzeller wurden im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie bestrahlt. In fast allen Fällen erhielten die Patienten eine Chemotherapie nach dem ACO-Schema, meist vor der Bestrahlung, teilweise auch erst danach. Die Dosis am Tumor war im Regelfall geringer als bei nicht-kleinzelligen Carcinomen. Sie betrug normalerweise 40 bis 50 Gray.

2.2. 3-D-Bestrahlungsplanung und Bestrahlung

Seit 1975 wird an der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik die Bestrahlung mittels dreidimensionaler Verfahren geplant. Zunächst kam hierbei TPS (Treatment Planning System, Fa. Philips) zum Einsatz. Seit 1987 wurde das verbesserte Planungssystem OSS (Oncology Support System, Fa. Philips) angewendet.

Das TPS-System plante mit Querschnitten. Hierzu wurden Querschnittskonturen des Patienten erstellt, die Lungengrenzen unter Durchleuchtung eingezeichnet und dann auf einem Leuchttisch mit anatomischen Diapositiven überlagert und komplettiert. Die Konturen wurden in den Computer eingelesen. Dieser konnte dann mit ihm bereits vorher programmierten gerätespezifischen Daten Bestrahlungspläne, basierend auf den Querschnittsmodellen, erstellen.

Beim OSS-System hingegen wird mittels Querschnittsbilder ein "räumlicher" Patient konstruiert. Natürlich können hier auch manuell Konturen eingegeben werden, aber das OSS bietet die Möglichkeit, digital gespeicherte CT-Bilder zu verwenden. Das Zielgebiet wird auf dem Bildschirm markiert. Anschliessend berechnet das OSS durch Verknüpfung der einzelnen Querschnittsbilder ein räumliches Patientenmodell (Abbildung 1 und 2). Über ein Menü können Quellenpositionen sowie Strahlenausblendungsblöcke eingegeben werden. Nun kann das OSS Dosisberechnungen, auch anhand von gespeicherten Daten, die auf im Wasserphantom gemessenen Tiefendosiskurven beruhen, durchführen. Dabei werden Gewebedichteunterschiede, welche mittels der Pixeldichte der CT-Bilder bestimmt werden, sowie Streuungen und Schrägeinstrahlungen berücksichtigt. Es erfolgt eine Dosisoptimierung im zu bestrahlenden Volumen in allen Ebenen.

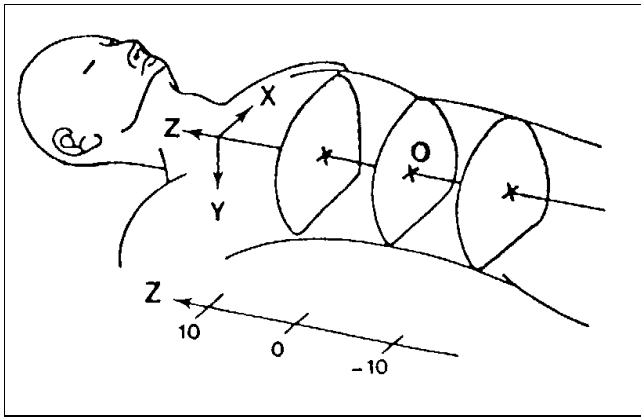


Abb. 1: Schnittbilder im Patienten (0: Hauptebene)

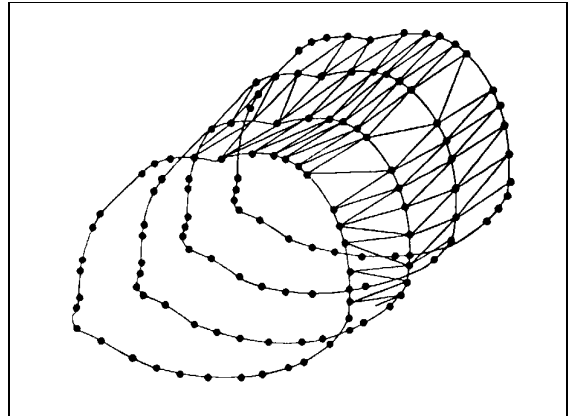


Abb. 2: Verknüpfung der einzelnen Ebenen

Dadurch können auch bei Bestrahlung mehrerer aneinandergrenzender Felder Über- oder Unterdosierungen im Grenzbereich vermieden werden. Das Ergebnis lässt sich mit farbigen Isodosen-Kurven darstellen. Dies kann in jeder Ebene sowie in sagittalen Schichten erfolgen (Abbildungen 4 bis 7, Farbseiten).

Der Bestrahlungsplan kann anschliessend gespeichert, die Dosisverteilungen können ausgedruckt werden (Abbildung 3). Die exakten Daten des Bestrahlungsplanes mit Angabe von Feldgrössen, Bestrahlungszeiten, Rotationen, Benutzung von Collimatoren etc. werden ebenso ausgedruckt (Abbildung 8).

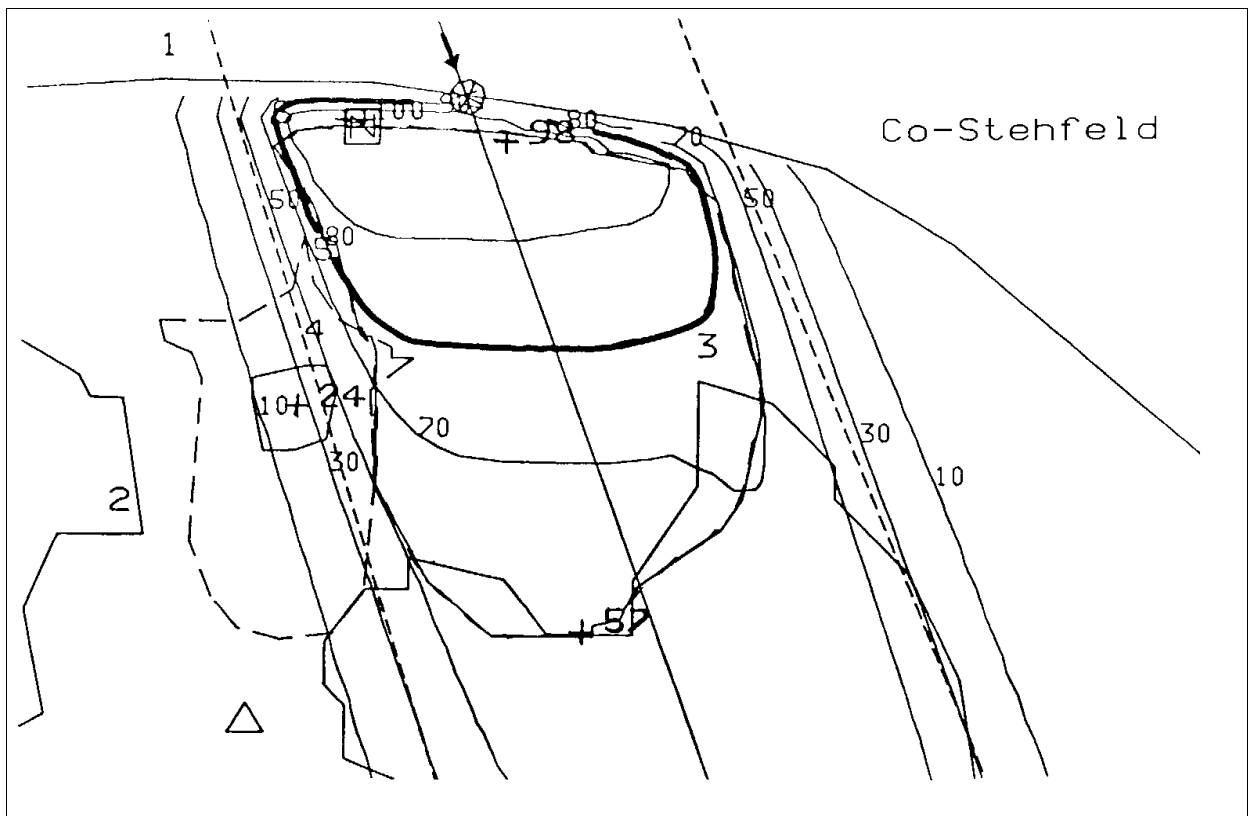


Abb. 3: Patientenquerschnitt mit Isodosen (hier: BronchusCA, links, peripher, paravertebrales Stehfeld)

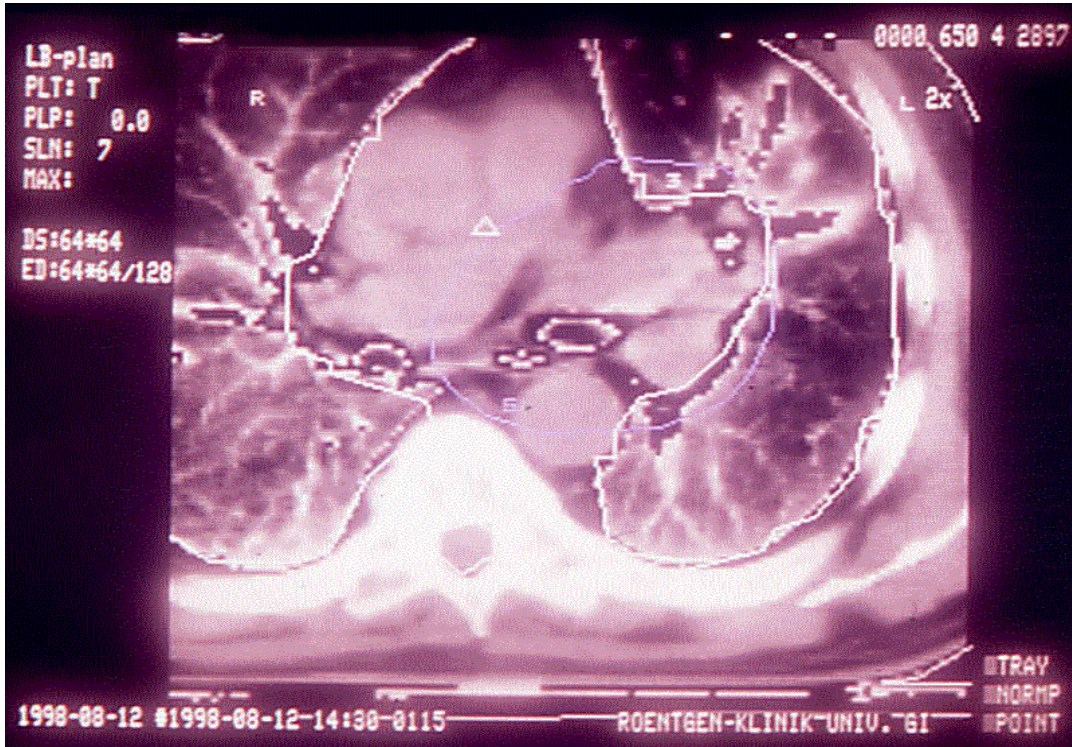


Abb. 4: Übersicht Zielvolumen (BronchusCA, links, zentral)

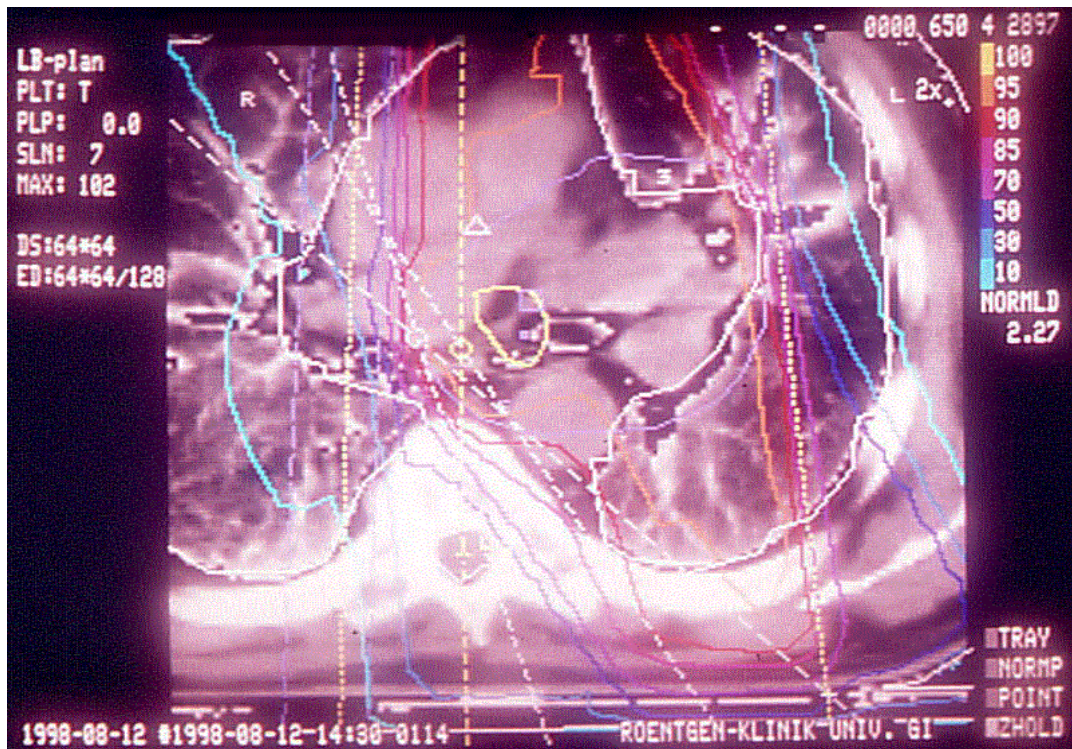


Abb. 5: Bestrahlung mit ventralem Feld, Darstellung der Isodosen

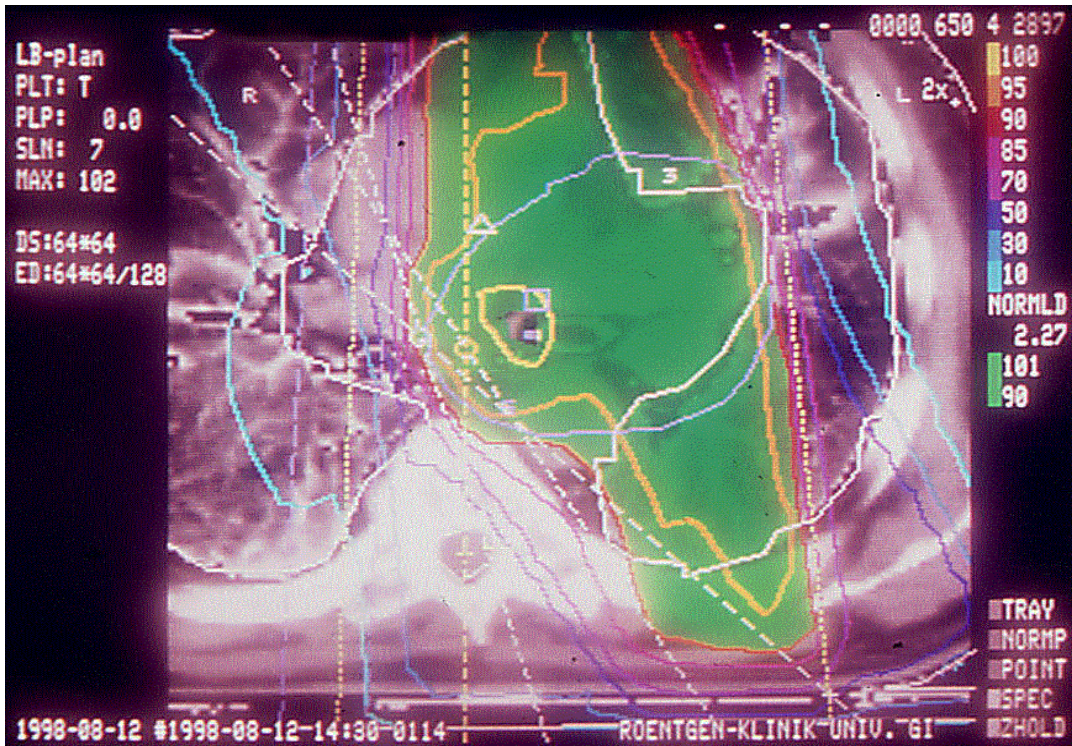


Abb. 6: Bestrahlung mit ventralem Feld, Isodosen mit Homogenitätsflächen

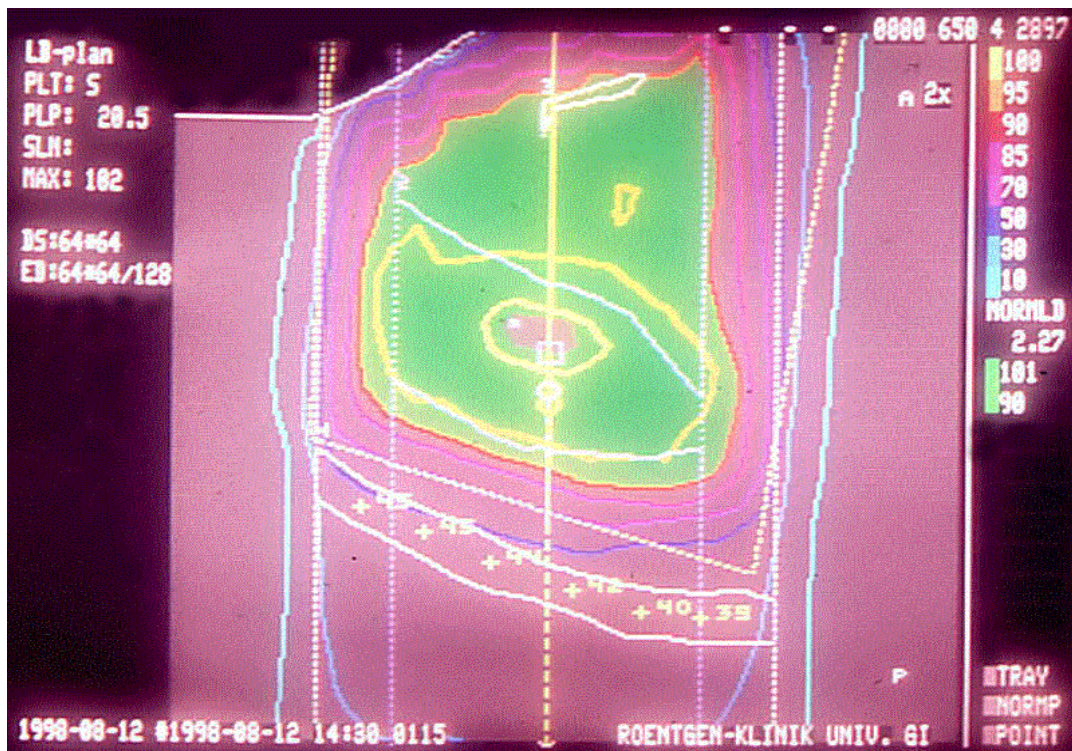


Abb. 7: Bestrahlung mit paravertebralem Feld, sagittale Darstellung

```

ROENTGEN-KLINIK, Univ. Gi.          PHILIPS - OSS          1988-07-01          Page 1/2
*****
Name :                               *           *           * 300715
*****
Plan ident. : Exz.P.CO          Pat. Orient : HEAD FIRST   NSD           :
Pat.Dat.Orig: CT                               RBE           :
DOF number  : 4602                               Target area  :
Density grid: 64*64/128       Norm. factor:   1.81       Period       :
Dose grid   : 64*64           Dose/Fract. : 1.80 Gy   Fractions    :
Prescr. date: 1988-07-01     Dose Level   : 90.0 %   Total dose   :

Plan version: 1988-07-01 09:00 0005          Prescription: Not Filed

                                TREATMENT PRESCRIPTION
*****
Field no.      :           1           2           3           4           5
Therapy Unit   :           C80          C80
Beam no.       :           1           2
Technique      :           ARC          SAD
Modality       :           Photons      Photons
Energy         :           Co MeV       Co MeV
Gantry angle   :           310 deg      340 deg
Arc            :           140 deg
Stop angle     :           90 deg
Rot.sp.nowedge:           106
Rot.sp.wedge   :
Head rotation  :           357.5 deg     357.0 deg
Head pitch     :           0.0 deg       0.0 deg
Actual SSD     :           75.1 cm
Collimation    :           38 cm        38 cm
Table long.pos:
Table lat. pos:
Table vert.pos:
Tabletop rotn.:           0.0 deg       0.0 deg
Table isorotn.:           0.0 deg       0.0 deg
Beam axial pos:           -0.1 cm       -0.1 cm
Field Y        :           7.0 cm       7.5 cm
Field Y offset:           0.0 cm       0.0 cm
Field X        :           8.0 cm       8.0 cm
Field X offset:           0.0 cm       0.0 cm
SAD Field Y    :           7.0 cm       7.5 cm
SAD Y offset   :           0.0 cm       0.0 cm
SAD Field X    :           8.0 cm       8.0 cm
SAD X offset   :           0.0 cm       0.0 cm
Applicator     :
Collim. rotn. :           5 deg         5 deg
Wedge no. 1    :                               30 Grad
Wedge 1 orient:                               L <<<
Wedge no. 2    :
Wedge 2 orient:
Block no. 1    :
Block no. 2    :
Block no. 3    :
Block no. 4    :
Treatment time:           1.32 min      1.58 min
Mon.Units tot.:
Wedged M.U.   :
Unwedged M.U. :

                                TREATMENT TIME CALCULATION
*****
Field no.      :           1           2           3           4           5
Therapy Unit   :           C80          C80
Nominal SSD    :           80           80
Collimation    :           38 cm        38 cm
Equivalent sq  :           6.55 cm2     7.14 cm2
Output factor  :           1.98         2.00
Wedge factor 1:           0.535
Wedge factor 2:
Tray factor    :
Beam weight    :           1.00         0.70
Beam norm.fact:           2.380         1.535
% to normpoint:           58.9 %       41.1 %
Treatment time:           1.32 min      1.58 min
Mon.Units tot.:
Wedged M.U.   :
Unwedged M.U. :
    
```

Abb. 8: Bestrahlungsplan

Danach erfolgt vor der endgültigen Strahlentherapie noch eine Simulation am Patienten mit Anfertigung von Röntgenbildern. Diese dient zur Kontrolle, ob das gewünschte Volumen planungsgemäss vollständig erfasst wird, aber auch zur Dokumentation. Danach kann der Bestrahlungsplan ggf. noch korrigiert werden.

Für die endgültige Bestrahlung wurde Photonenstrahlung aus einer Kobalt-60-Quelle oder einem Linear- bzw. einem Betatron-Kreisbeschleuniger verwendet. Es kamen Offset-Techniken und, je nach Gerät, perizentrische Bestrahlungsverfahren oder Rotationen zum Tragen. Der Lungentumor wurde meist mit Mediastinum mittels eines ventralen und eines paravertebralen Stehfeldes sowie durch Teilrotation oder perizentrische Verfahren bestrahlt. So konnte das Zielgebiet vollständig mit der im Beobachtungszeitraum angestrebten 80%-Isodose umschlossen werden, wohingegen angrenzende, strahlensensible Strukturen, vor allem nicht betroffene Lungenteile und das Rückenmark, grösstmöglich geschont wurden. Die Herddosen betragen in den 80er Jahren an unserer Klinik 40-45 Gray für kleinzellige sowie 50-70 Gray für nicht-kleinzellige Tumoren. Die Fraktionierung erfolgte meist zu 4x2,5 Gray wöchentlich.

2.3. Datengewinnung

Die Patienten waren entweder stationär in der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik oder wurden von der Klinik für Lungen- und Bronchialerkrankungen Waldhof-Elgershausen ambulant der Bestrahlung zugeführt.

Dementsprechend fanden sich die Krankenakten der Patienten zum einen in dem Archiv der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik bzw. im Archiv des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Giessen. Zum anderen wurden Unterlagen der Klinik in Waldhof-Elgershausen herangezogen.

Patienten, die von der Klinik Seltersberg (Giessen) zur Bestrahlung vorgestellt wurden, konnten leider nicht in die Studie Eingang finden - die Direktiven der LVA, die die Krankenblätter heute verwaltet, verbietet die Einsicht ohne schriftliche Genehmigung eines jeden Patienten.

Die für die Beantwortung der Fragestellung notwendigen Daten wurden auf einem Erhebungsbogen erfasst. Die Erhebungsbögen wurden danach anonymisiert und in eine Computertabelle eingegeben. Einige Daten wurden kategorisiert, Laborwerte wurden direkt übernommen. Für diese Arbeit wurden folgende Merkmale verwendet:

2.4. Untersuchte Merkmale

2.4.1. Alter und Geschlecht

Das Alter des Patienten zum Zeitpunkt des Beginns der Bestrahlung sowie das Geschlecht wurden erfasst.

2.4.2. Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index [44] dient, neben anderen Indices (ECOG⁶, CALGB⁷) [8, 102], zur Beurteilung des Allgemeinzustandes des krebserkrankten Patienten. Er beurteilt in Prozentangaben den allgemeinen Leistungszustand des Patienten. Hierbei wird insbesondere berücksichtigt, inwieweit der Patient sich selbst versorgen kann (Tabellen 1, 2 und 3).

Definition	%	Kriterien
Patient kann sich frei bewegen, ist arbeitsfähig, besondere Behandlung ist nicht notwendig	100	Normal, keine Beschwerden, kein Anhalt für Krankheit
	90	Normale Aktivität, nur unbedeutende Krankheitszeichen
	80	Kann sich mit Anstrengung frei bewegen; einige Krankheitszeichen oder leichte Symptome
Arbeitsunfähig; kann zu Hause sein und für die meisten persönlichen Belange selbst sorgen	70	Sorgt für sich selbst, kann sich nicht mehr frei bewegen oder aktiv arbeiten
	60	Braucht gelegentlich Hilfe, kann aber für die meisten persönlichen Bedürfnisse selbst sorgen
	50	Braucht erhebliche Hilfe und oft ärztliche Versorgung; (noch) nicht bettlägerig
Kann nicht für sich selbst sorgen, braucht entsprechende Hilfe (Pflege, Krankenhaus); ggf. schnelle Verschlimmerung	40	Pflegebedürftig, bettlägerig
	30	Stark geschwächt, stationäre Behandlung ist notwendig
	20	Schwerkrank, aktive Behandlung ist notwendig, um das Leben zu retten
	10	Rapide Verschlechterung, moribund
Mortuus	0	

Tabelle 1: Karnofsky-Index [44, 45]

6: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
7: CALGB: Cancer and Leukemia Group B

ECOG ⁶	
Wert	Beschreibung
0	Frei beweglich ohne Symptome
1	Frei beweglich mit Symptomen
2	Bettlägerig < 50% des Tages
3	Bettlägerig > 50% des Tages
4	Vollständig bettlägerig

Tabelle 2: ECOG-Skala [102]⁸

CALGB ⁷	
Wert	Beschreibung
0	Normale Aktivität
1	Symptome, aber nahezu voll frei beweglich
2	etwas bettlägerig, aber weniger als 50% der Zeit
3	Bettlägerig > 50% des Tages
4	Vollständig bettlägerig

Tabelle 3: CALGB-Skala [8]⁸

In der WCR-Klinik wurden die Patienten ab 1984 nach Aufnahme entsprechend dem Karnofsky-Index eingestuft. Diese Angaben wurden für die Studie übernommen. Andere Indices wurden nicht verwendet.

2.4.3. TNM-Stadieneinteilung

Bei Patienten ab 1987 erfolgte die Übernahme der TNM-Klassifikation [31, 87] aus den Krankenblättern. Bei Patienten vor 1987 erfolgte anhand der Unterlagen eine gegebenenfalls notwendige Korrektur der Klassifikation entsprechend der neuen, 1986 eingeführten, Richtlinien [54]. Anschliessend wurden die einzelnen TNM-Klassen für die statistische Auswertung in die Stadien I - IV überführt [31] und danach in 2 Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe enthält die "frühen" Stadien I und II, die andere Gruppe Stadium IIIa und IIIb. Stadium 0 kam bei

TNM-Klassifikation		Stadieneinteilung	
Tis	Carcinoma in situ	Stadium 0	TisN0M0
T1	Tumor ≤ 3 cm	Stadium I	T1N0M0 T2N0M0
T2	Tumor > 3cm Ausbreitung in Hilusregion/Invasion von viszeraler Pleura/partielle Atelektase	Stadium II	T1N1M0 T2N1M0
T3	Tumor jede Grösse Brustwand/Zwerchfell/Perikard/mediastinale Pleura u.a./totale Atelektase	Stadium IIIa	T1N2M0 T2N2M0 T3N0-2M0
T4	Tumor jede Grösse Mediastinum/Herz/grosse Gefässe/Trachea/Speiseröhre u.a./maligner Erguss	Stadium IIIb	jedes T, N3M0 T4, jedes N, M0
N1	Ipsilaterale peribronchiale/hiläre Lymphknoten	Stadium IV	T1-4, N1-3; M1
N2	Ipsilaterale mediastinale Lymphknoten		
N3	Kontralaterale mediastinale/Skalenus- oder supraklavikuläre Lymphknoten		
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		

Tabelle 4: TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung [31]

8 : eigene Übersetzung

den Patienten, die ja alle bestrahlt worden sind, nicht vor, Stadium IV auf Grund des Ausschlusses von Patienten, bei denen bereits Fernmetastasen bekannt waren, auch nicht. (TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung, siehe Tabelle 4 und Abbildung 9). Die Einteilung in LD (Limited Disease) und ED (Extensive Disease), die häufig im Zusammenhang mit Kleinzellern genannt wird, bezeichnet die Beschränkung des Tumors auf eine Thoraxhälfte (LD) bzw. die Ausbreitung über den Hemithorax hinweg (ED) [35]. LD entspricht somit den Stadien I, II und IIIa, ED den Stadien IIIb sowie IV.

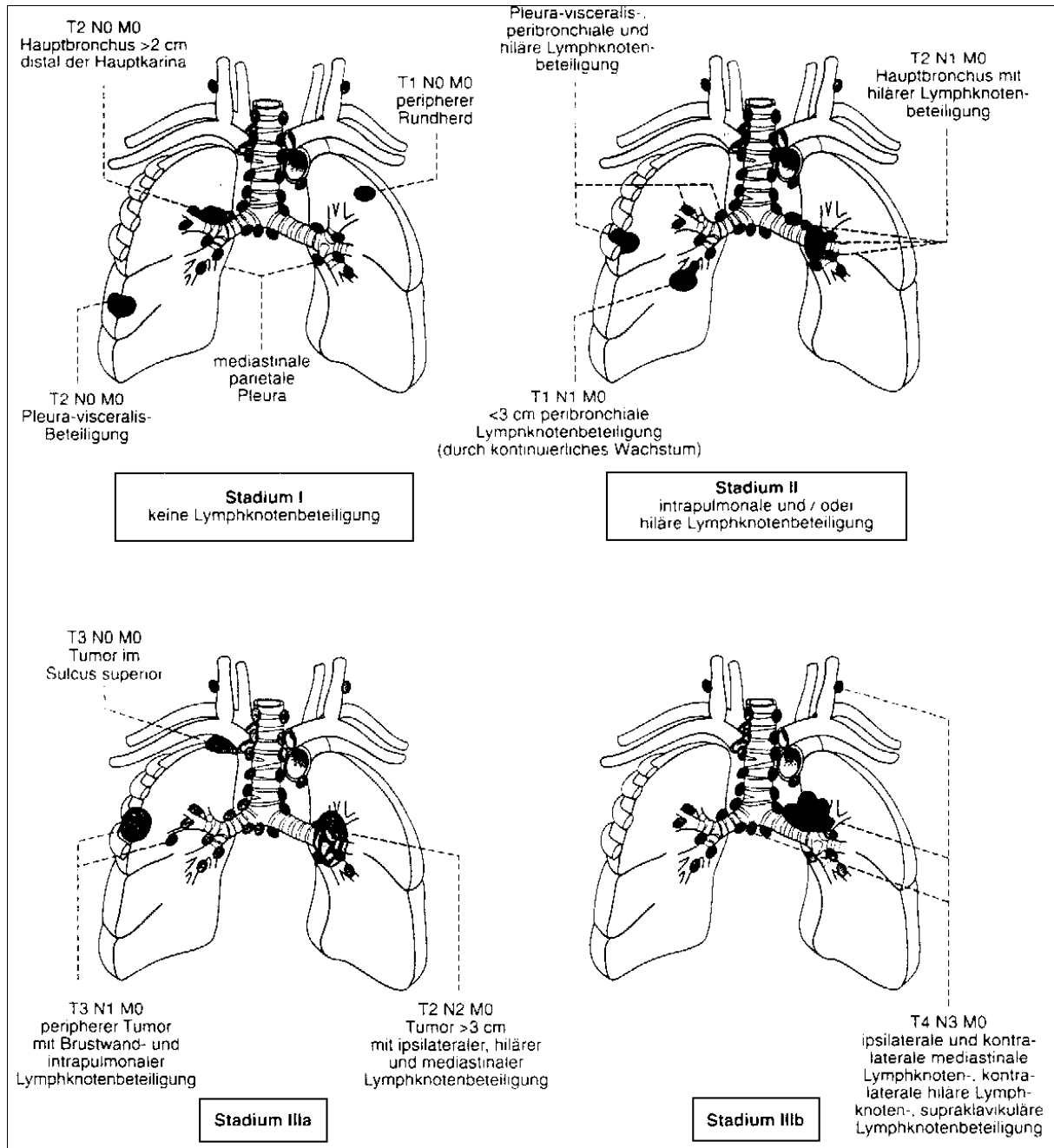


Abbildung 9: schematische Darstellung der Stadien I-IIIb [55]

2.4.4. Histologie

Die Tumoren wurden in Annäherung an die WHO-Klassifikation [95] in folgende Subtypen eingeteilt: Epidermoid- bzw. Plattenepithel-, grosszelliges-, Adeno- sowie kleinzelliges Carcinom. Die übrigen histologischen Befunde wurden in der Kategorie "sonstige Carcinome" erfasst.

Die Histologie war durch Biopsie gesichert, das Grading blieb unberücksichtigt.

Zur Auswertung erfolgte die Zweiteilung des Patientengutes in solche, welche an einem kleinzelligem und solche, die an einem nicht-kleinzelligen Bronchialcarcinom erkrankt waren.

2.4.5. Vorbehandlung durch Chemotherapie und/oder Operation

Es wurde notiert, ob die Patienten vor der Strahlentherapie eine Chemotherapie erhalten hatten. Ferner wurde erfasst, ob vor der Bestrahlung eine Resektion durchgeführt worden war.

2.4.6. Laborwerte

Die Resultate der Untersuchungen von Hämoglobin (Hb), Lactatdehydrogenase (LDH) sowie Alkalischer Phosphatase (AP) wurden direkt übernommen. Hierbei fanden diejenigen Laborwerte Berücksichtigung, welche in einem Zeitraum von höchstens 10 Tagen vor und 2 Tagen nach Bestrahlungsbeginn bestimmt worden waren. Zur Bildung von zwei Gruppen wurden sie anhand des Normwertes (AP) [91], bzw. anhand des Medians (LDH) dichotomisiert. Der Grenzwert für Hämoglobin wurde mit 13,5 g/dl knapp unterhalb des für Männer geltenden Referenzbereiches [91] gewählt.

2.4.7. Bestrahlung / Herddosis

Die Bestrahlungsdaten der Patienten wurden erfasst. In der Auswertung wurde unterschieden, ob der Tumor mit mehr oder weniger als 50 Gray Herddosis (HD) bestrahlt wurde.

2.4.8. Überlebenszeit und Nachsorge

Die Nachsorge der Patienten wurde durch die Ambulanz der WCR-Klinik sowie durch die Hausärzte vorgenommen. Falls es sich um Patienten der Klinik Waldhof-Elgershausen handelte, wurde die weitere Betreuung meist dort durchgeführt.

Die Todesdaten der Patienten erfuhren wir zum einen von ihren Hausärzten, zum anderen durch Auskunft der zuständigen Einwohnermeldeämter.

Die Überlebenszeit wurde vom Beginn der Bestrahlung an in Tagen berechnet.

Stichdatum hierfür war der 1.7.96, bis zu diesem Tag wurden die Überlebenszeiten berechnet.

2.4.9. Pneumonitis

Im Rahmen der Nachsorge der Patienten wurde auch auf Symptome geachtet, die auf die Ausbildung einer strahlenbedingten Pneumonitis hindeuten könnten. Ferner wurden, vor allem zur Kontrolle des Tumorbefundes, Röntgenbilder angefertigt. Anhand der schriftlich vorliegenden Befunde dieser Aufnahmen sowie der Arztbriefe beurteilten wir retrospektiv, ob und in welcher Ausprägung es zu einer Pneumonitis gekommen war. Diejenigen Patienten, bei denen das Krankheitsbild diagnostiziert wurde, teilten wir wie folgt ein:

1. nur radiologische Pneumonitis
2. radiologische Pneumonitis mit auffallenden Beschwerden
3. Pneumonitis, die diesbezügliche stationäre Behandlung erforderlich macht
4. Tod durch Pneumonitis.

2.5. Statistische Auswertung

Die in dieser Studie an 535 Patienten gewonnenen Daten wurden im Sinne der deskriptiven Datenanalyse ausgewertet. Nicht-kleinzellige und kleinzellige Carcinome wurden getrennt ausgewertet. Zunächst wollten wir untersuchen, mit Hilfe welcher prognostischen Faktoren in diesem Datensatz eine Vorhersage bezüglich der Überlebenszeit eines Patienten gemacht werden kann. Allerdings müssen für eine solche Analyse für jeden Patienten die Werte für alle untersuchten Merkmale sowie für die Zielgröße vollständig vorliegen. Aufgrund fehlender Werte, die von der Unvollständigkeit von Krankenakten herrühren, reduzierte sich der anfängliche Stichprobenumfang von 535 auf 221 Patienten. An diesem reduzierten Datensatz wurde, weiterhin getrennt nach NSCLC und SCLC, untersucht, inwieweit hier ein möglicher Einfluss von aus der Literatur bekannten prognostischen Faktoren (wie Karnofsky-Index und Stadium sowie einiger anderer, uns evtl. relevant erscheinender Faktoren wie Alter, Geschlecht, Laborwerte (Hb, AP, LDH) sowie die Höhe der Strahlendosis auf die Überlebenszeit) aufgezeigt werden kann. Diese univariaten Berechnungen erfolgten mit Hilfe von Methoden der Überlebensstatistik, in diesem Falle der Methode nach Kaplan-Meier [43]. Die auch berechneten medianen Überlebenszeiten sind von eher geringer Aussagekraft. Stetige Merkmale wurden vorher in Klassen eingeteilt bzw. dichotomisiert. Um mögliche Hinweise auf Unterschiede zwischen den Überlebenskurven in den einzelnen Gruppen

aufzuzeigen wurden sowohl der Log-Rank-Test [68] als auch der Wilcoxon-Test [27] benutzt. Der Log-Rank-Test geht davon aus, dass das interessierende Ereignis exponential verteilt ist, d.h. die Sterberate in der einen Gruppe liegt um ein Vielfaches über der in der anderen Gruppe. Diese Voraussetzung für den Log-Rank-Test war allerdings nicht immer erfüllt. Der Log-Rank-Test hat, falls die genannten Voraussetzungen erfüllt sind, eine höhere Teststärke (Power) als der Wilcoxon-Test. Falls allerdings deutliche Unterschiede zwischen den Überlebenskurven eher am Anfang des Beobachtungszeitraumes auftreten, ist der Wilcoxon-Test geeigneter. Zur Ermittlung eines für unseren Datensatz geeigneten Vorhersagemodells wurden die Methoden der multivariaten Cox-Regression ("stepwise procedure") [11] angewendet. Zur Erzielung eines Modells mit möglichst guter Vorhersagekraft wurden die Kriterien zur Aufnahme bzw. zum Verbleib ("sl-stay" bzw. "sl-entry", significance level to stay bzw. significance level to entry) mit 0,3 relativ gross gewählt.

Danach untersuchten wir den Einfluss derjenigen prognostischen Faktoren im vollständigen Datensatz (n=535), die sich im reduzierten Datensatz als wesentlich für die Vorhersage auf die Überlebenszeit erwiesen hatten.

In den Tabellen sind grundsätzlich nur die Ergebnisse der Log-Rank-Tests angegeben, der Wilcoxon-Test nur bei Auffälligkeit. Teilweise werden die Ergebnisse graphisch dargestellt.

Die Anwendung einer Chemotherapie wurde bei dieser Arbeit statistisch nicht ausgewertet.

Wir möchten uns an dieser Stelle ganz herzlich bedanken bei Herrn Dr. Bödeker sowie Frau Hermann, die am Institut für medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität diese Berechnungen durchgeführt haben.

3. Ergebnisse

3.1. Gesamtübersicht

Es wurden von insgesamt 535 Patienten Daten erfasst. Diese stellen den kompletten bzw. vollständigen Datensatz dar. Im reduzierten Datensatz sind jene 221 Patienten enthalten, für die die zunächst untersuchten Merkmale vollständig vorlagen. Diese kamen in die erste statistische Auswertung. Wir konnten hier, auch mit Hilfe multivariater Methoden, berechnen, welche Merkmale in unserer Studie eine prognostische Potenz besitzen. Für die zweite statistische Berechnung, in der keine Cox-Regression verwendet wurde, wurde der komplette Datensatz verwendet. Hierbei konnten dann allerdings lediglich univariate Verfahren angewendet werden.

Alle Patienten sind in der Zeit zwischen 1983 und 1992 in der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik wegen eines Bronchialcarcinoms an der Lunge bestrahlt worden.

Die Patienten verteilten sich entsprechend Tabelle 5 auf die zwei von uns getrennt untersuchten Gruppen. Die Verteilung der histologischen Typen ist dabei mitangegeben.

	Kompletter Datensatz		Reduzierter Datensatz	
Anzahl	535	%	221	%
davon:				
kleinzellige Carcinome	155	29,0	54	24,4
nicht-kleinzellige Carcinome	380	71,0	167	75,6
Plattenepithel-Ca	271	50,6	119	53,9
Adeno-Ca	45	8,4	21	9,5
grosszellige Ca	33	6,2	12	5,4
sonstige	31	5,8	15	6,8

Tabelle 5: Verteilung der Patienten

Zunächst wird die Auswertung der nicht-kleinzelligen Bronchialcarcinome im reduzierten Datensatz betrachtet, dann die der kleinzelligen, gefolgt von der Auswertung des kompletten Datensatzes.

3.2. Nicht-Kleinzeller, reduzierter Datensatz

Die Verteilung der Merkmale bei denjenigen Patienten, die an einem nicht-kleinzelligen Carcinom erkrankt waren, kann Tabelle 6 entnommen werden.

Merkmal	Anzahl	%
Anzahl der Patienten	167	
Geschlecht		
männlich	159	95,2 %
weiblich	8	4,8 %
Durchschnittsalter, Median	64 Jahre	
< 60 Jahre	58	34,7 %
≥ 60 Jahre	109	65,3 %
Histologie		
Plattenepithel-CA	119	71,3 %
Adeno-CA	21	12,6 %
grosszellige CA	12	7,2 %
sonstige	15	9,0 %
Stadium		
I	15	9,0 %
II	9	5,4 %
IIIa	99	59,3 %
IIIb	44	26,3 %
Stadium I und II	24	14,4 %
Stadium IIIa und IIIb	143	85,6 %
Karnofsky-Index		
≤ 70	37	22,2 %
> 70	130	77,8 %
Labor		
Hb < 13,5 g/dl	112	67,1 %
Hb ≥ 13,5 g/dl	55	32,9 %
LDH ≤ 158 U/l	88	52,7 %
LDH > 158 U/l	79	47,3 %
AP ≤ 170 U/l	120	71,9 %
AP > 170 U/l	47	28,1 %
Chemotherapie vor Bestrahlung	6	3,6 %
Operation (Resektion) vor Bestrahlung	29 #	17,4 # %
Bestrahlung		
HD < 50 Gray	56	33,5 %
HD ≥ 50 Gray	111	66,5 %
Gerät		
Cobalt 60	83	49,7 %
Linear	78	46,7 %
Betatron	6	3,6 %
Fraktionierung		
4x2,0 GHD	9	5,4
4x2,5 GHD	120	71,9 %
5x2,0 GHD	31	18,6 %
5x3,0 GHD	0	
andere	7	4,2 %

#: Anzahl Operierter in Stadium I: 5/33 %, II: 4/44 %, IIIa: 16/16 %, IIIb: 4/9 %
GHD: Gray Herddosis

Tabelle 6: NSCLC, Übersicht, reduzierter Datensatz

3.2.1. Überlebenszeiten, univariate Analyse

Im Rahmen der univariaten Analyse ergaben sich für die Patienten, die an einem nicht-kleinzelligen Bronchialcarcinom erkrankt waren, Überlebenszeiten entsprechend Tabelle 7.

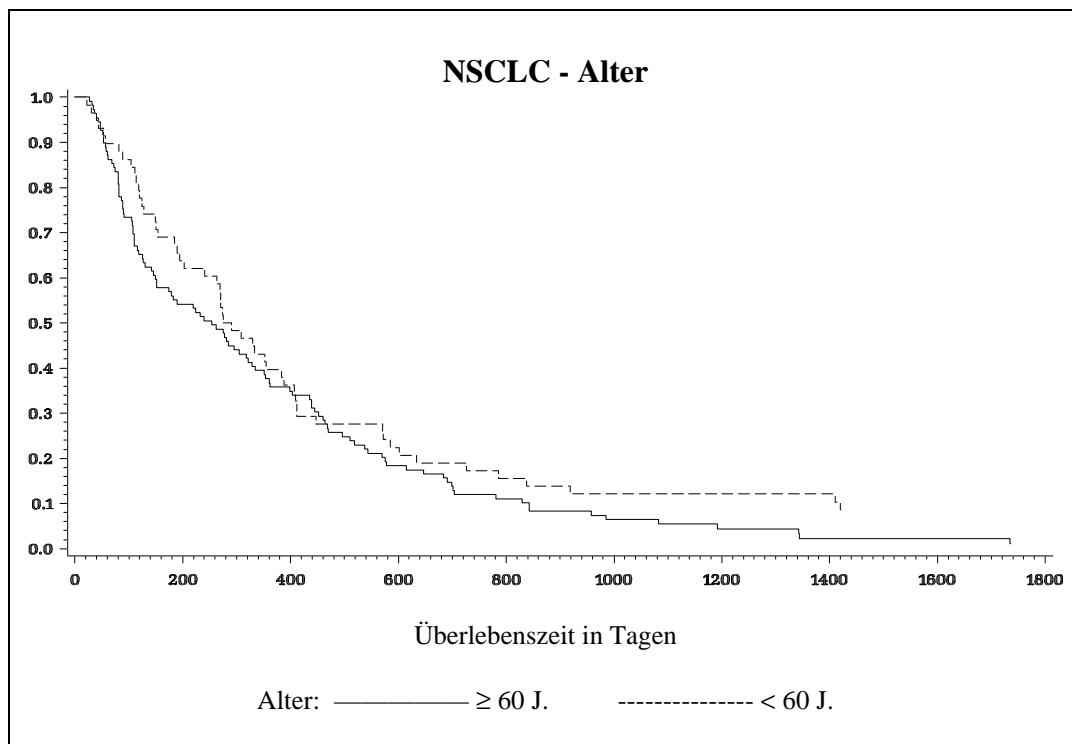
Merkmal	Anzahl	mediane Ü-Zeit, Tage	KI	p
Anzahl der Patienten	167	274,0		
Geschlecht				
männlich	159	270,0	[190,0; 329,0]	ns (0,64)
weiblich	8	304,0	[154,0; 842,0]	
Alter				
< 60 Jahre	58	282,0	[202,0; 388,0]	ns (0,09)
≥ 60 Jahre	109	253,0	[152,0; 328,0]	
Histologie				
Plattenepithel-CA	119	281,0	[189,0; 354,0]	ns (0,67)
Adeno-CA	21	219,0	[110,0; 318,0]	
grosszellige CA	12	198,5	[88,0; 576,0]	
sonstige	15	263,0	[190,0; 569,0]	
Stadium				
Stadium I und II	24	374,0	[114,0; 460,0]	ns (0,60)
Stadium IIIa und IIIb	143	270,0	[190,0; 321,0]	
Karnofsky-Index				
≤ 70	37	149,0	[88,0; 275,7]	0,005
> 70	130	300,0	[232,0; 360,0]	
Labor				
Hb < 13,5 g/dl	112	263,0	[128,0; 335,0]	ns (0,69)
Hb ≥ 13,5 g/dl	55	275,0	[202,0; 355,0]	
LDH ≤ 158 U/l	88	272,0	[185,5; 333,0]	ns (0,16)
LDH > 158 U/l	79	274,0	[151,0; 383,0]	
AP ≤ 170 U/l	120	266,0	[182,0; 354,0]	0,04
AP > 170 U/l	47	275,0	[189,0; 328,0]	
Bestrahlung				
HD < 50 Gray	56	119,5	[81,0; 152,0]	<0,001
HD ≥ 50 Gray	111	351,0	[285,0; 435,0]	

Ü-Zeit: mediane Überlebenszeit; KI: Konfidenzintervall; p: Log-Rank-Test

Tabelle 7: NSCLC, Überlebenszeiten, reduzierter Datensatz

3.2.1.1. Alter

Für das Untersuchungsmerkmal Alter zeigte sich, dass Patienten mit einem Alter von unter 60 Jahren mit einer medianen Überlebenszeit von 282 Tagen eine tendenziell etwas längere Überlebenszeit haben als Patienten, die 60 Jahre oder älter waren. Hier betrug der Median für die Überlebenszeit 253 Tage. Der Unterschied war mit $p=0,09$ nicht signifikant (Grafik 1).



Grafik 1: NSCLC, Alter, reduzierter Datensatz

3.2.1.2. Geschlecht

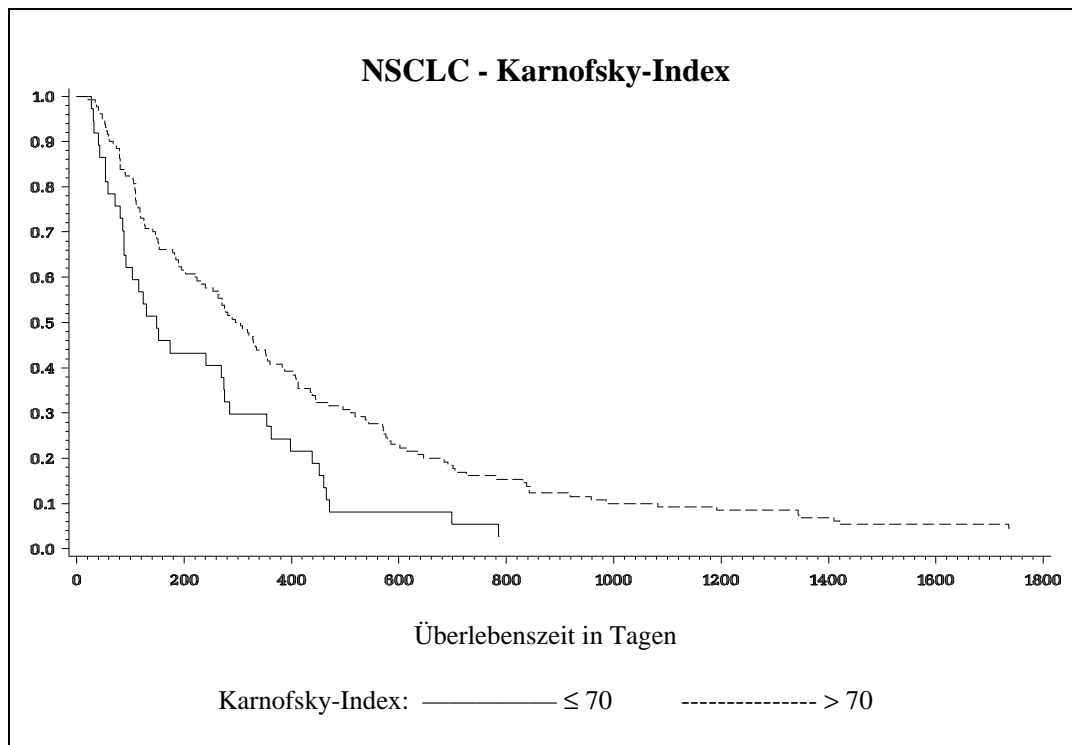
Die Variable Geschlecht zeigte mit medianen Überlebenszeiten von 270 Tagen für Männer und 304 Tagen für Frauen einen scheinbaren Unterschied. Dieser war jedoch mit $p=0,64$ nicht signifikant. Man beachte, dass mit lediglich 8 Frauen im Gesamtkollektiv diese recht unterrepräsentiert sind.

3.2.1.3. Stadium

Das Tumorstadium zeigte sich im reduzierten Datensatz unserer Studie nicht als Faktor mit prognostischer Potenz. Zwar lagen die Überlebenszeiten mit 374 Tagen bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialcarcinom im Stadium I und II deutlich oberhalb derer von 270 Tagen in Stadium IIIa und IIIb, doch war dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,60$).

3.2.1.4. Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index zeigte sich bei Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialcarcinom im Rahmen der univariaten Analyse als Wert mit Aussagekraft. Die mediane Überlebenszeit für Erkrankte, die sich bei Aufnahme in der Strahlenklinik mit einem Karnofsky ≤ 70 vorstellten, lag mit 149 Tagen statistisch signifikant ($p < 0,05$) unter derjenigen mit einem besseren Karnofsky-Index. Hier betrug die mediane Überlebenszeit 300 Tage (Grafik 2).



Grafik 2: NSCLC, Karnofsky-Index, reduzierter Datensatz

3.2.1.5. Histologie

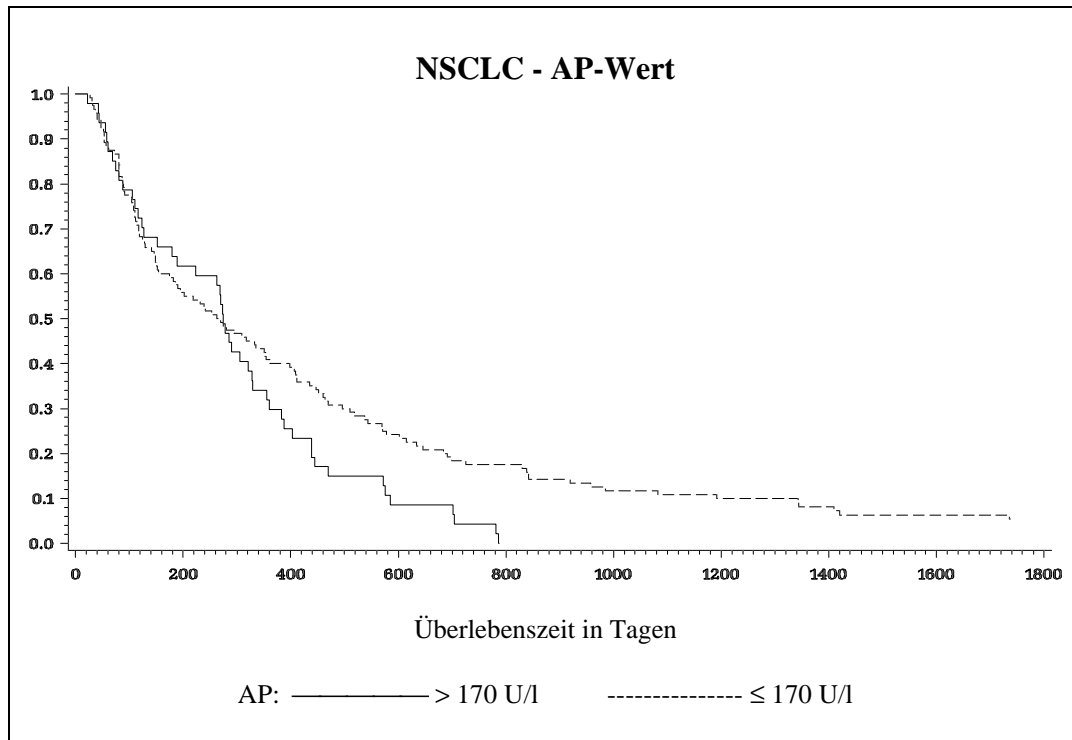
Die einzelnen histologische Tumorformen hatten in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeiten ($p=0,67$).

3.2.1.6. Hb-Wert

Für $Hb < 13,5$ g/dl zeigte sich mit 263 Tagen medianer Überlebenszeit ein etwas schlechterer Wert als für höhere Hb-Konzentrationen mit median 275 Tagen. Dieser Unterschied war in der univariaten Analyse allerdings nicht signifikant ($p=0,69$).

3.2.1.7. AP-Wert

Für den Parameter Alkalische Phosphatase ergibt sich mit $p=0,04$ ein schwach signifikanter Unterschied. Allerdings deuten hier die medianen Überlebenszeiten mit 266 Tagen für Patienten mit einer $AP \leq 170$ U/l gegenüber 275 Tagen bei $AP > 170$ U/l in die "falsche" Richtung. Sowohl die Grafik 3 als auch die später durchgeführte multivariate Analyse ergaben, dass ein erhöhter AP-Wert auf eine kürzere Überlebenszeit hinweist.



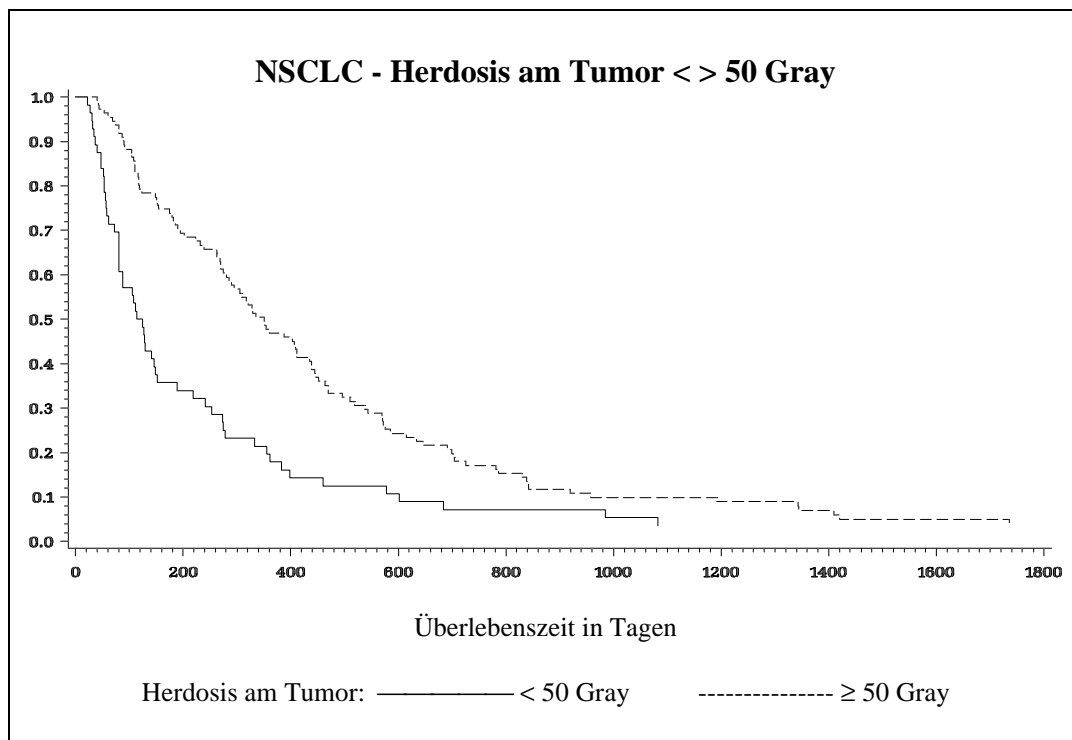
Grafik 3: NSCLC, AP-Wert, reduzierter Datensatz

3.2.1.8. LDH-Wert

Bezüglich der Variablen LDH zeigte sich mit medianen Überlebenszeiten von 272 vs. 274 Tagen bei $p=0,16$ kein Unterschied.

3.2.1.9. Herddosis am Tumor

Im beobachteten Patientenkollektiv zeigte sich ein deutlicher Unterschied in Bezug auf die Überlebenszeiten, abhängig davon, ob eine Bestrahlung bis 50 Gray oder mit mindestens 50 Gray durchgeführt worden war. Der Median für die Überlebenszeit ist mit 351 Tagen bei Radiatio ≥ 50 Gray deutlich höher als mit 119,5 Tagen bei weniger als 50 Gray, das Ergebnis ist mit $p < 0,001$ statistisch signifikant (Grafik 4).



Grafik 4: NSCLC, Herddosis, reduzierter Datensatz

3.2.2. Überlebenszeiten, multivariate Analyse

Univariate Analysen, wie oben durchgeführt, berücksichtigen nicht, ob einzelne Faktoren voneinander unabhängig sind oder nicht.

Zur multivariaten Analyse wurde, wie in Kapitel 2.5. beschrieben, das Cox'sche Modell angewendet.

In Tabelle 8 sind die Merkmale aufgelistet, die in unserem Datensatz die höchste prognostische Potenz besitzen.

Merkmal	p-Wert
Herddosis Tu < > 50 Gy	0,0003
AP < > 170 U/l	0,0127
Karnofsky-Index	0,0270
Alter < > 60 Jahre	0,0875
Hb < > 13,5 g/dl	0,2925

Tabelle 8: NSCLC, Cox-Regression, reduzierter Datensatz

Die übrigen Kriterien wie Geschlecht, die Höhe des LDH-Wertes sowie das Stadium des Tumors lagen oberhalb des möglichen Eingangswertes von $p < 0,3$ und wurden aus diesem Grund nicht als prognostisch bedeutsam eingestuft.

Für die AP ergab sich bei Analyse der Risk-Ratio (in obiger Tabelle nicht aufgeführt), dass höhere Werte für den Patienten einen negativen prognostischen Faktor darstellen.

3.3. Kleinzeller, reduzierter Datensatz

Das an einem kleinzelligen Bronchialcarcinom erkrankte Patientengut des reduzierten Datensatzes stellte sich entsprechend Tabelle 9 dar.

Merkmal	Anzahl	%
Anzahl der Patienten	54	
Geschlecht		
männlich	48	88,9 %
weiblich	6	11,1 %
Durchschnittsalter, Median	58 Jahre	
< 60 Jahre	29	53,7 %
≥ 60 Jahre	25	46,3 %
Stadium		
I	3	5,6 %
II	9	16,7 %
IIIa	33	61,1 %
IIIb	9	16,7 %
Stadium I und II	12	22,2 %
Stadium IIIa und IIIb	42	77,8 %
Karnofsky-Index		
≤ 70	12	22,2 %
> 70	42	77,8 %
Labor		
Hb < 13,5 g/dl	21	38,9 %
Hb ≥ 13,5 g/dl	33	61,1 %
LDH ≤ 158 U/l	31	57,4 %
LDH > 158 U/l	23	42,6 %
AP ≤ 170 U/l	45	83,3 %
AP > 170 U/l	9	16,7 %
Chemotherapie vor Bestrahlung	41	75,9 %
Operation (Resektion) vor Bestrahlung	1 #	1,9 # %
Bestrahlung		
HD < 50 Gray	38	70,4 %
HD ≥ 50 Gray	16	29,6 %
Gerät		
Cobalt 60	30	55,6 %
Linear	21	38,9 %
Betatron	3	5,6 %
Fraktionierung		
4x2,0 GHD	1	1,9 %
4x2,5 GHD	42	77,8 %
5x2,0 GHD	7	13,0 %
5x3,0 GHD	1	1,9 %
andere	3	5,6 %

#: Anzahl Operierter in Stadium I: 1; GHD: Gray Herddosis

Tabelle 9: Übersicht Kleinzeller, reduzierter Datensatz

3.3.1. Überlebenszeiten, univariate Analyse

Die Ergebnisse der univariaten Analyse der einzelnen Merkmale bei den kleinzelligen Carcinomen können Tabelle 10 entnommen werden.

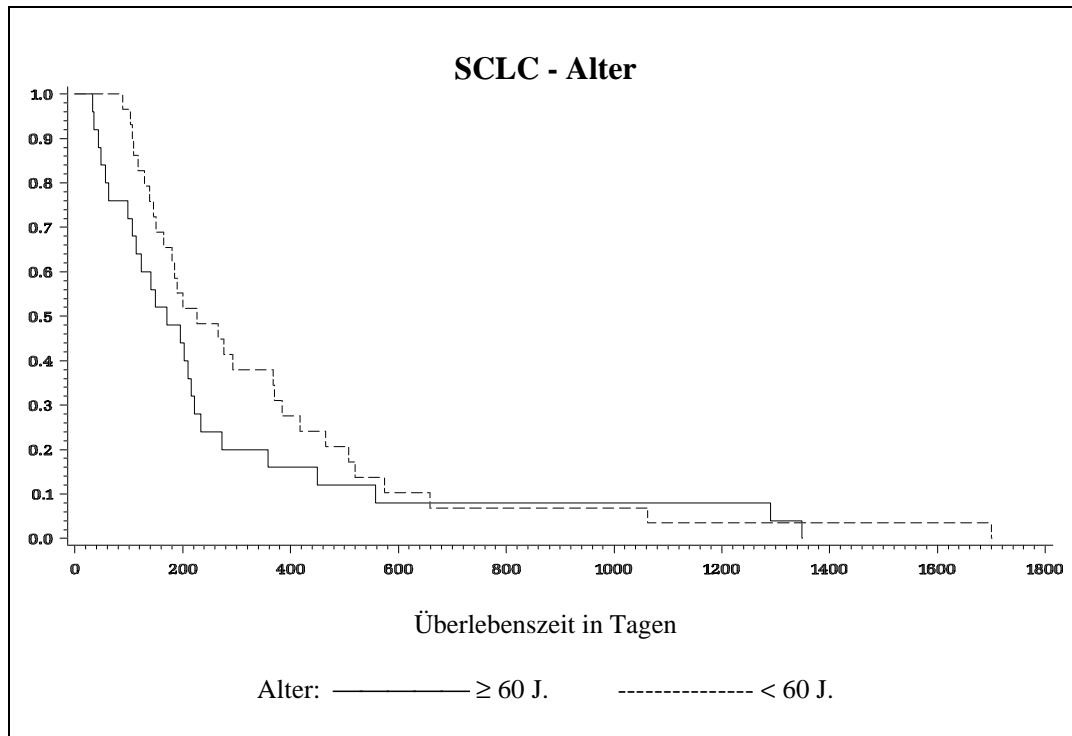
Merkmal	Anzahl	mediane Ü-Zeit, Tage	KI	p
Anzahl der Patienten	54	198,0	[151,0; 234,0]	
Geschlecht				
männlich	48	198,0	[146,0; 234,0]	ns (0,84)
weiblich	6	212,0	[149,0; 358,0]	
Alter				
< 60 Jahre	29	226,0	[165,0; 370,0]	ns (0,20)
≥ 60 Jahre	25	170,0	[106,0; 222,0]	
Stadium				
Stadium I und II	12	247,0	[190,0; 450,0]	ns (0,34)
Stadium IIIa und IIIb	42	175,0	[129,0; 234,0]	
Karnofsky-Index				
≤ 70	12	159,5	[114,0; 210,0]	ns (0,11)
> 70	42	342,9	[151,0; 276,0]	
Labor				
Hb < 13,5 g/dl	21	202,0	[149,0; 358,0]	ns (0,63)
Hb ≥ 13,5 g/dl	33	196,0	[141,0; 266,0]	
LDH ≤ 158 U/l	31	216,0	[185,0; 370,0]	ns (0,19)
LDH > 158 U/l	23	146,0	[185,0; 370,0]	
AP ≤ 170 U/l	45	196,0	[149,0; 226,0]	ns (0,82)
AP > 170 U/l	9	234,0	[138,0; 293,0]	
Bestrahlung				
HD < 50 Gray	38	190,0	[141,0; 273,0]	ns (0,44)
HD ≥ 50 Gray	16	203,0	[151,0; 293,0]	

Ü-Zeit: mediane Überlebenszeit; KI: Konfidenzintervall; p: Log-Rank-Test

Tabelle 10: SCLC, Überlebenszeiten, reduzierter Datensatz

3.3.1.1. Alter

Patienten vor Erreichen des 60. Lebensjahres, die an einem kleinzelligen Bronchialcarcinom erkrankt waren, hatten mit 226 Tagen medianer Überlebenszeit einen besseren Wert als über 60-jährige Erkrankte mit 170 Tagen. Eine Signifikanz liess sich hierbei aber nicht nachweisen ($p=0,20$) (Grafik 5).



Grafik 5: SCLC, Alter, reduzierter Datensatz

3.3.1.2. Geschlecht

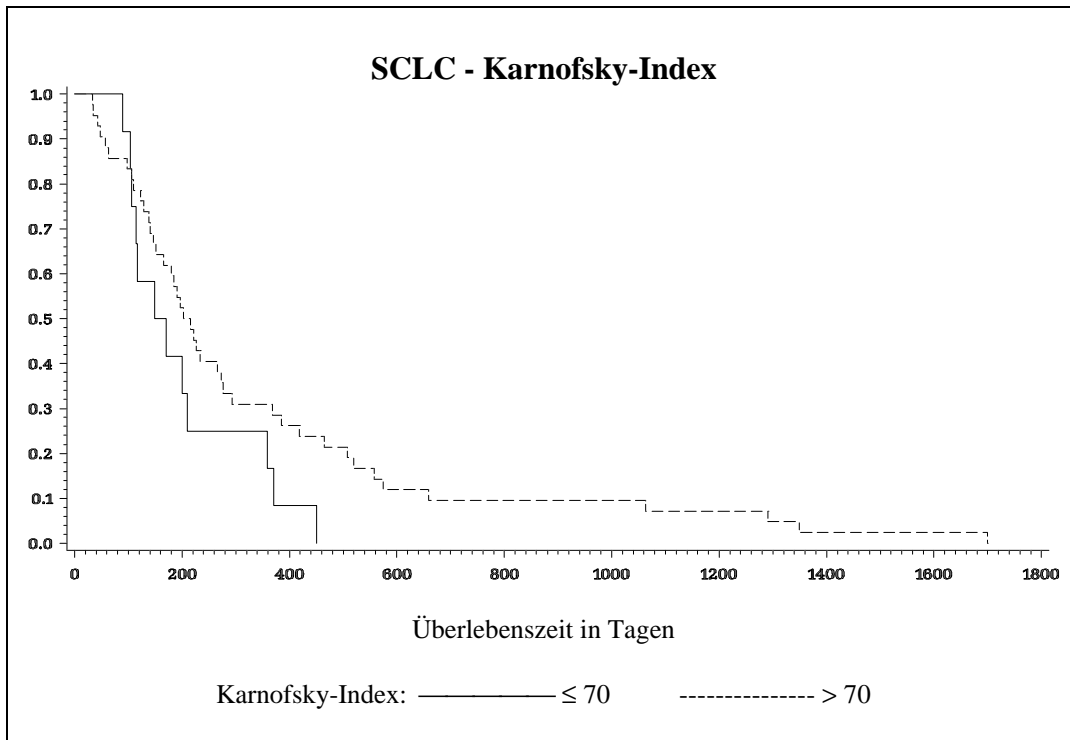
Im Kollektiv der Patienten, die an einem kleinzelligen Bronchialcarcinom erkrankt waren, zeigte sich mit medianen Überlebenszeiten von 198 Tagen bei Männern und 212 Tagen bei Frauen ein Unterschied. Dieser war mit $p=0,84$ keinesfalls signifikant.

3.3.1.3. Stadium

Ein früheres Tumorstadium führte bei Patienten, die an einem kleinzelligen Bronchialcarcinom erkrankt waren, zu höheren Überlebenszeiten. Diese betragen hier 247 Tage vs. 175 Tage. Eine Signifikanz ergab sich mit $p=0,34$ allerdings nicht.

3.3.1.4. Karnofsky-Index

Die medianen Überlebenszeiten für Patienten mit einem höheren Karnofsky-Index lagen mit fast 343 Tagen deutlich über denjenigen mit einem Karnofskywert von ≤ 70 . Hier betrug die mediane Überlebenszeit 159,5 Tage. Ein Trend war mit $p=0,11$ zwar angedeutet, signifikant war er allerdings nicht (Grafik 6).



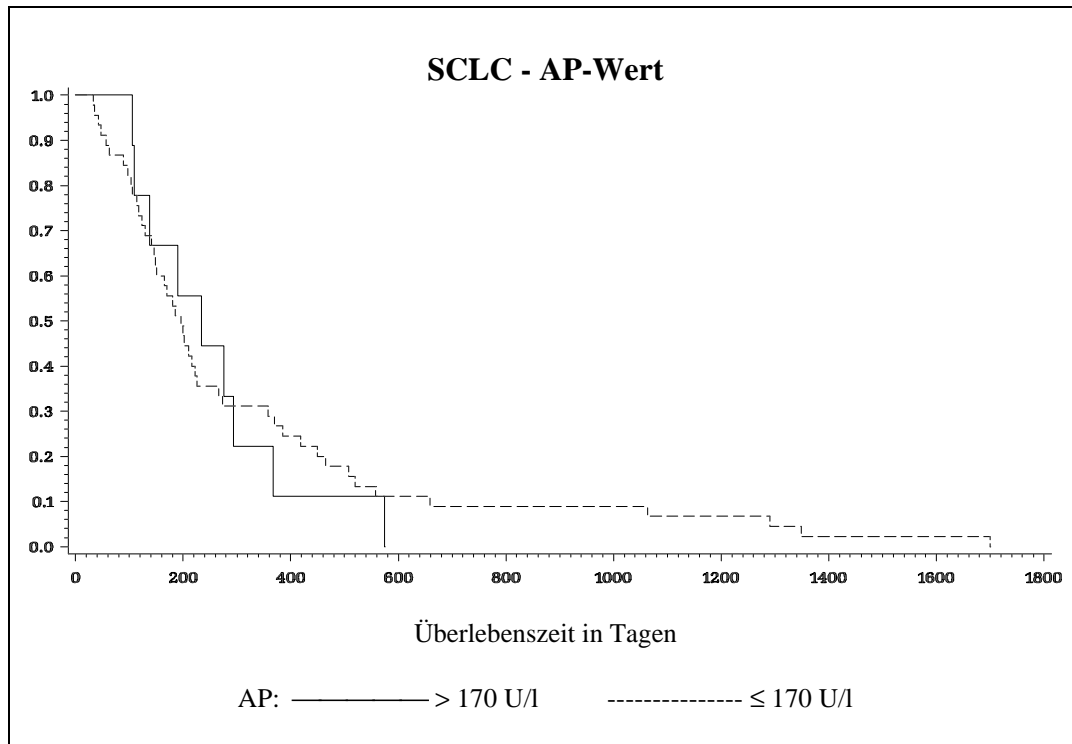
Grafik 6: SCLC, Karnofsky-Index, reduzierter Datensatz

3.3.1.5. Hb-Wert

Die Überlebenszeiten unterschieden sich abhängig von der Höhe des Hb-Wertes nur gering, es gab keinerlei Anhalt für Signifikanz ($p=0,63$).

3.3.1.6. AP-Wert

Höhere AP-Werte gehen im beobachteten Patientenkollektiv mit höheren medianen Überlebenszeiten einher (234 vs. 196 Tagen). Ein deutlicher Unterschied ergab sich mit $p=0,82$ nicht (Grafik 7).



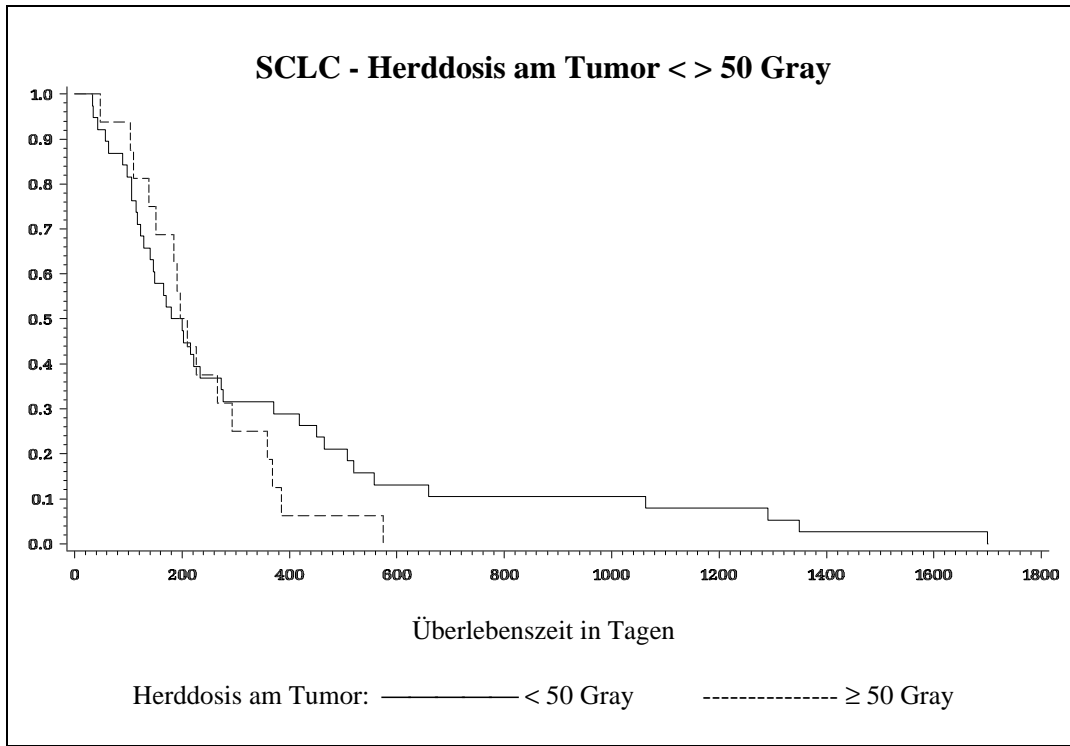
Grafik 7: SCLC, AP-Wert, reduzierter Datensatz

3.3.1.7. LDH-Wert

Für die LDH-Werte, die bei den Patienten vor Bestrahlungsbeginn abgenommen worden waren, zeigten sich mit medianen Überlebenszeiten von 216 Tagen bei LDH ≤ 158 U/l gegenüber 146 Tagen bei LDH > 158 U/l Unterschiede. Eine Signifikanz liess sich mit $p=0,19$ nicht ausmachen.

3.3.1.8. Herddosis am Tumor

Eine Bestrahlung mit weniger als 50 Gray wirkte sich in unserem Patientenkollektiv begünstigend aus. Ein signifikanter Unterschied lag nicht vor ($p=0,44$) (Grafik 8).



Grafik 8: SCLC, Herddosis, reduzierter Datensatz

3.3.2. Überlebenszeiten, multivariate Analyse

Für den reduzierten Datensatz ergab die multivariate Analyse entsprechend Tabelle 11 vier prognostisch relevante Faktoren.

Merkmal	p-Wert
Karnofsky-Index	0,1085
LDH < > 158 U/l	0,1321
Alter < > 60 Jahre	0,2482
Stadium I,II vs IIIa, IIIb	0,1782

Tabelle 11: SCLC, Cox-Regression, reduzierter Datensatz

Die übrigen Variablen, also Geschlecht, Bestrahlung < > 50 Gray sowie Hb- und LDH-Werte fanden nicht Eingang in das Modell. Sie erreichten nicht das $p<0,3$ -Niveau.

3.4. Nicht-Kleinzeller, kompletter Datensatz

Das komplette Patientenkollektiv, für welches allerdings nicht alle Daten vollständig erhoben werden konnten, stellte sich entsprechend Tabelle 12 dar.

Merkmal	Anzahl	%
Anzahl der Patienten	380	
Geschlecht		
männlich	352	92,6 %
weiblich	28	7,4 %
Durchschnittsalter, Median	63 Jahre	
< 60 Jahre	133	35,0 %
≥ 60 Jahre	247	65,0 %
Histologie		
Plattenepithel-CA	271	71,3 %
Adeno-CA	45	11,8 %
grosszellige CA	33	8,7 %
sonstige	31	8,2 %
Stadium		
I	39 *	10,3 * %
II	28 *	7,4 * %
IIIa	220 *	57,9 * %
IIIb	88 *	23,2 * %
Stadium I und II	67 *	17,6 * %
Stadium IIIa und IIIb	308 *	81,0 * %
Karnofsky-Index		
≤ 70	59 *	15,5 * %
> 70	227 *	59,7 * %
Chemotherapie vor Bestrahlung	17	4,5 %
Operation (Resektion) vor Bestrahlung	55 #	14,5 # %
Bestrahlung		
HD < 50 Gray	116	30,5 %
HD ≥ 50 Gray	264	69,5 %
Gerät		
Cobalt 60	189	49,7 %
Linear	156	41,1 %
Betatron	34	8,9 %
Fraktionierung		
4x2,0 GHD	24	6,3 %
4x2,5 GHD	270	71,1 %
5x2,0 GHD	58	15,3 %
5x3,0 GHD	1	< 1 %
andere	27	7,1 %

*: für diese Merkmale lagen nicht immer Daten vor. Die Prozent beziehen sich auf die Gesamtanzahl von NSCLC und ergeben deshalb nicht 100 %; #: Anzahl Operierter in Stadium I: 7/18 * %, II: 11/39 * %, IIIa: 28/13 * %, IIIb: 8/9 * % GHD: Gray Herddosis

Tabelle 12: NSCLC, Übersicht, kompletter Datensatz

3.4.1. Überlebenszeiten, univariate Analyse

Im kompletten Datensatz berechneten wir nur für die Merkmale Karnofsky-Index, Stadium sowie Bestrahlungsdosis die Überlebenszeiten. Diese erfolgte wiederum univariat nach Kaplan-Meier. Da sich der AP-Wert im reduzierten Kollektiv der NSCLC als aussagekräftig gezeigt hatte, nahmen wir auch ihn in die statistische Untersuchung auf.

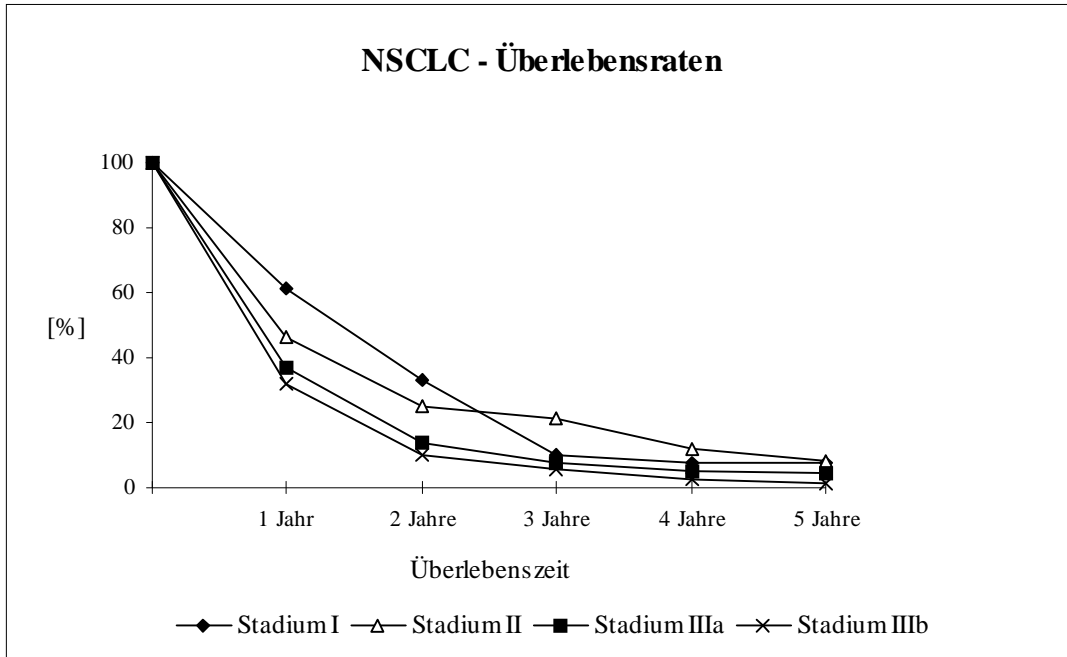
Eine Übersicht zu den Ergebnissen gibt Tabelle 13.

Merkmal	Anzahl	mediane Ü-Zeit, Tage	KI	p
Anzahl der Patienten	380	277,0		
Stadium				
Stadium I	39	499,0	[318,0; 645,9]	
Stadium II	28	315,5	[217,0; 438,0]	
Stadium IIIa	220	277,0	[257,0; 325,0]	
Stadium IIIb	88	224,0	[177,0; 272,0]	
Stadium I und II	67	412,0	[281,0; 521,0]	0,01
Stadium IIIa und IIIb	308	269,0	[233,0; 298,0]	
Karnofsky-Index				
≤ 70	59	152,0	[98,0; 275,0]	< 0,001
> 70	227	318,0	[270,0; 360,0]	
AP-Wert				
AP ≤ 170 U/l	186	266,0	[195,0; 278,0]	0,002
AP > 170 U/l	95	196,5	[222,0; 389,0]	
Bestrahlung				
HD < 50 Gray	116	134,0	[102,0; 164,0]	< 0,001
HD ≥ 50 Gray	264	350,0	[309,0; 417,0]	

Ü-Zeit: mediane Überlebenszeit; KI: Konfidenzintervall; p: Log-Rank-Test

Tabelle 13: NSCLC, Überlebenszeiten, kompletter Datensatz

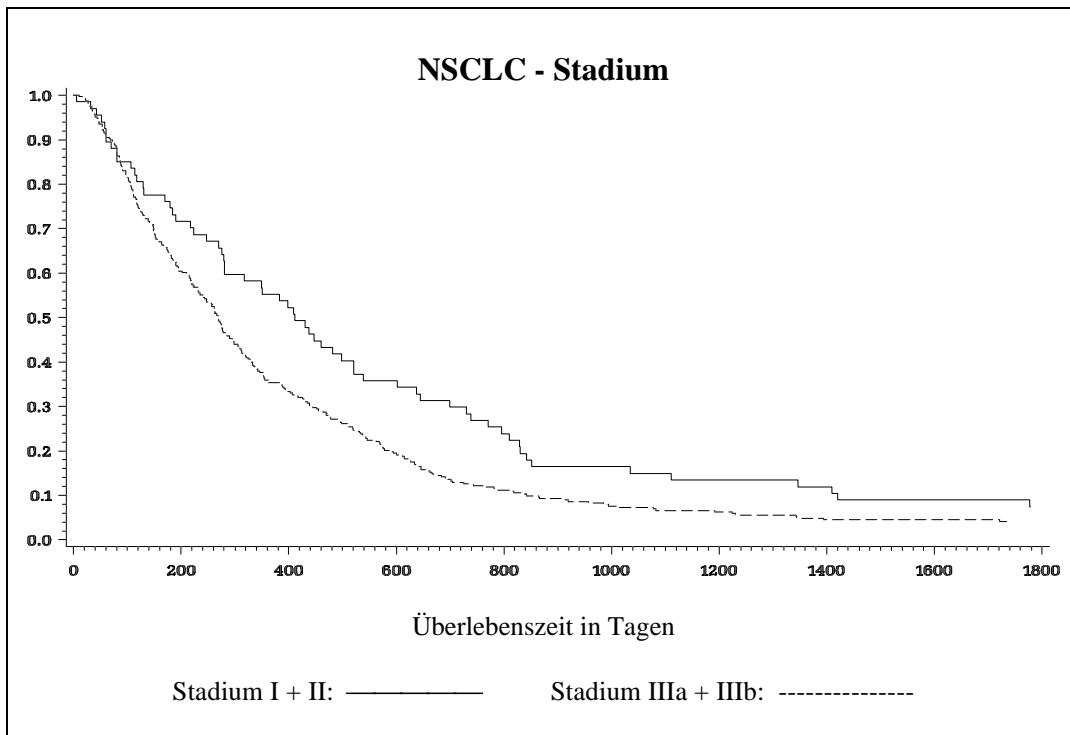
Die stadienabhängigen 5-Jahres-Überlebensraten sind in Grafik 9 dargestellt.



Grafik 9: NSCLC, 5-Jahre-Überlebensraten

3.4.1.1. Stadium

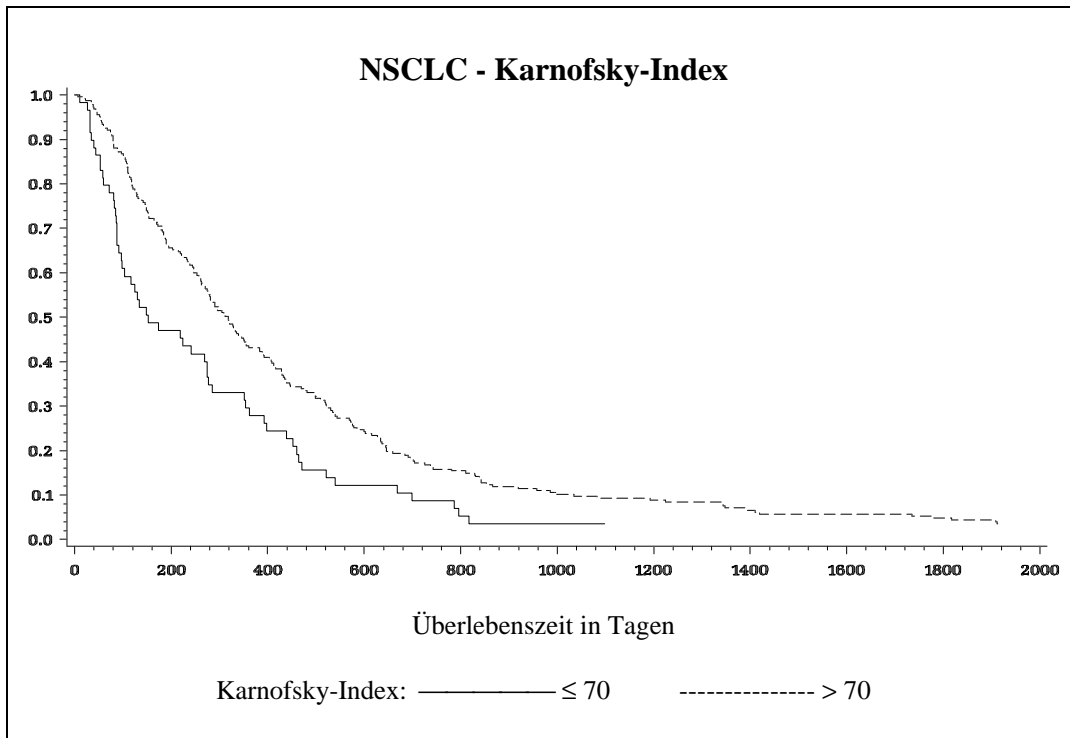
Die medianen Überlebenszeiten waren bei den Patienten, die an einem nicht-kleinzelligen Bronchialcarcinom erkrankt waren, abhängig vom Tumorstadium signifikant unterschiedlich ($p=0,01$) (Grafik 10).



Grafik 10: NSCLC, Stadium, kompletter Datensatz

3.4.1.2. Karnofsky-Index

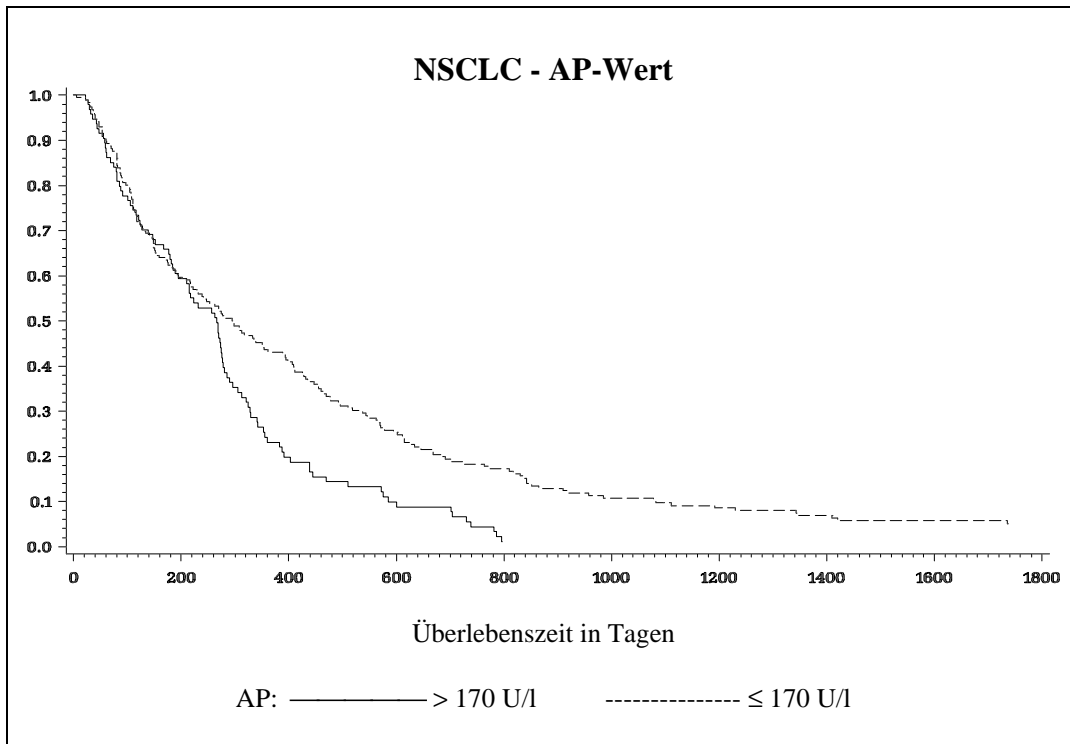
Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit einem Karnofsky-Index > 70 betrug 318 Tage, im Falle eines niedrigeren Karnofsky-Index lediglich 152 Tage. Der Unterschied war mit $p < 0,001$ signifikant (Grafik 11).



Grafik 11: NSCLC, Karnofsky-Index, kompletter Datensatz

3.4.1.3. AP-Wert

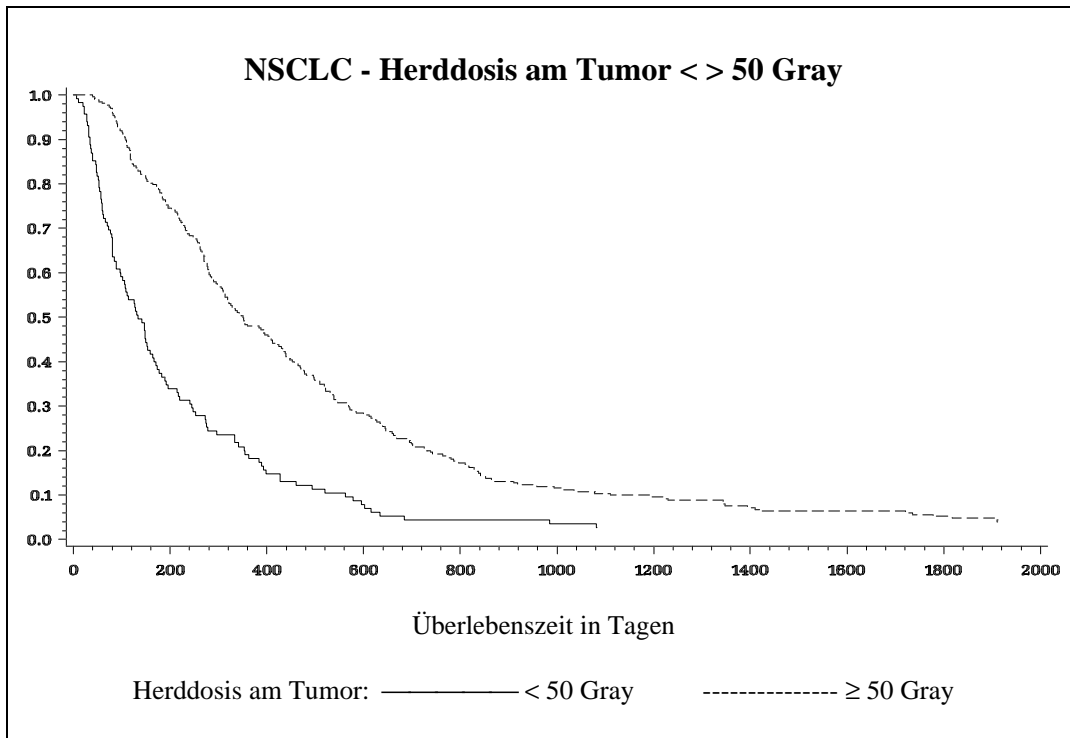
Auch im kompletten Datensatz zeigte sich, dass ein höherer AP-Wert in der univariaten Analyse statistisch signifikant mit einer kürzeren Überlebenszeit einherging ($p=0.01$) (Grafik 12).



Grafik 12: NSCLC, AP-Wert, kompletter Datensatz

3.4.1.4. Herddosis am Tumor

Eine Bestrahlung mit mehr als 50 Gray hatte bei nicht-kleinzelligen Bronchialcarcinomen einen signifikant ($p < 0,001$) günstigen Einfluss auf die Überlebenszeit (Grafik 13).



Grafik 13: NSCLC, Herddosis, kompletter Datensatz

3.5. Kleinzeller, kompletter Datensatz

Die 155 Patienten des gesamten Datensatzes, die an einem kleinzelligen Bronchialcarcinom erkrankt waren, verteilten sich entsprechend Tabelle 14.

Merkmal	Anzahl	%
Anzahl der Patienten	155	
Geschlecht		
männlich	137	88,4 %
weiblich	18	11,6 %
Durchschnittsalter, Median		
< 60 Jahre	68	43,9 %
≥ 60 Jahre	87	56,1%
Stadium		
I	14	5,5 % *
II	14	5,5 % *
IIIa	98	63,2 % *
IIIb	25	16,1 % *
Stadium I und II	28 *	18,1 % *
Stadium IIIa und IIIb	123 *	79,4 % *
Karnofsky-Index		
≤ 70	17 *	11,0 % *
> 70	93 *	60,0 % *
Chemotherapie vor Bestrahlung	121	78,1 %
Operation (Resektion) vor Bestrahlung	2 #	1,3 # %
Bestrahlung		
HD < 50 Gray	107	69,0 %
HD ≥ 50 Gray	48	31,0 %
Gerät		
Cobalt 60	87	56,1 %
Linear	57	36,8 %
Betatron	11	7,1 %
Fraktionierung		
4x2,0 GHD	4	2,6 %
4x2,5 GHD	124	80,0 %
5x2,0 GHD	19	12,3 %
5x3,0 GHD	1	< 1 %
andere	7	4,5 %

*: für diese Merkmale lagen nicht immer Daten vor. Die Prozent beziehen sich auf die Gesamtanzahl von SCLC und ergeben deshalb nicht 100 %; #: Anzahl Operierter in Stadium I: 1, IIIa: 1
GHD: Gray Herddosis

Tabelle 14: Übersicht, Kleinzeller, kompletter Datensatz

3.5.1. Überlebenszeiten, univariate Analyse

Tabelle 15 gibt die Ergebnisse der univariaten Überlebenszeitberechnung für die Patienten mit kleinzelligem Bronchialcarcinom wieder.

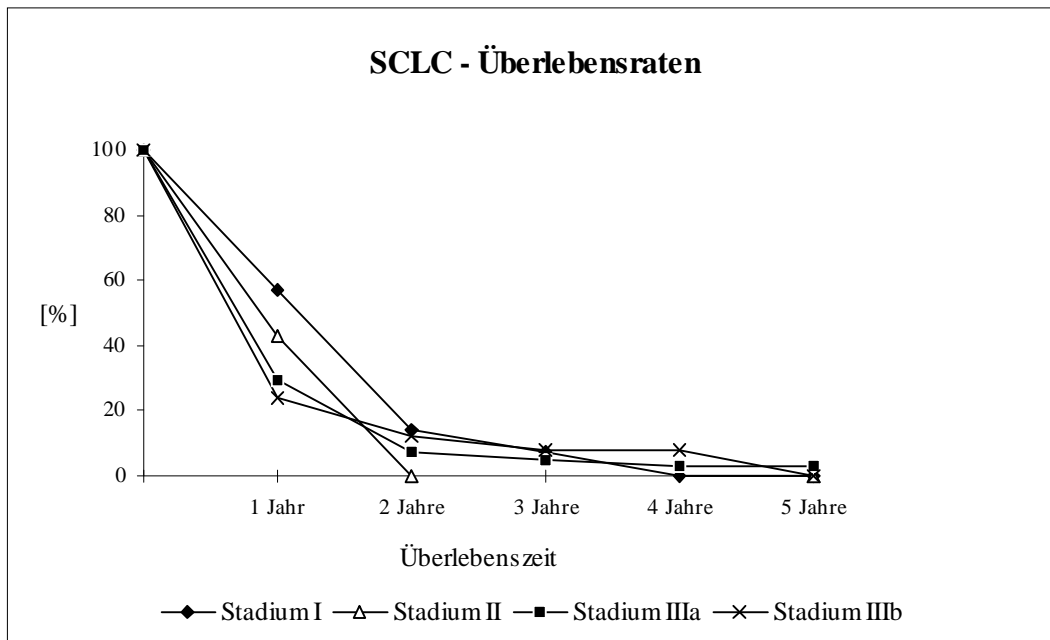
Merkmal	Anzahl	mediane Ü-Zeit, Tage	KI	p
Anzahl der Patienten	155	225,5		
Stadium				
Stadium I und II	28	363,5	[222,0; 508,0]	ns
Stadium IIIa und IIIb	123	224,0	[182,0; 271,0]	(0,18)
Karnofsky-Index				
≤ 70	17	148,0	[117,0; 210,0]	0,009
> 70	93	234,0	[191,0; 310,0]	
Bestrahlung				
HD < 50 Gray	107	238,0	[200,0; 310,0]	ns *)
HD ≥ 50 Gray	48	209,0	[185,0; 323,0]	(0,09)

Ü-Zeit: mediane Überlebenszeit; KI: Konfidenzintervall; p: Log-Rank-Test

*) Wilcoxon-Test mit p=0,03 statistisch signifikant

Tabelle 15: SCLC, Überlebenszeiten, kompletter Datensatz

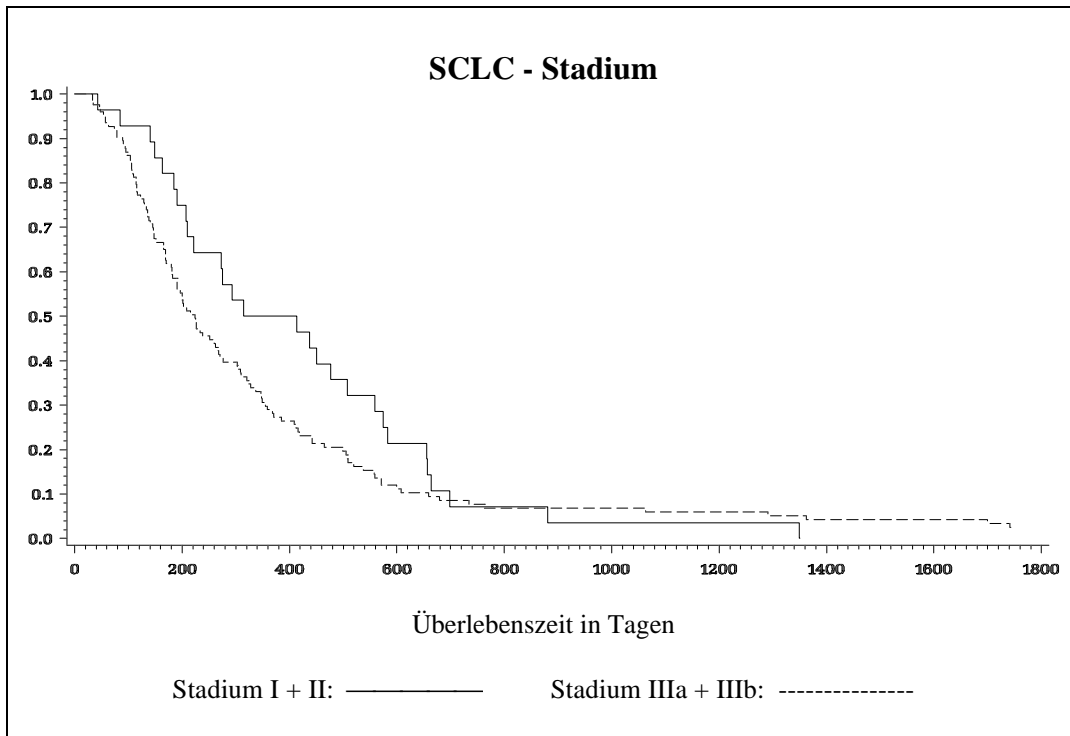
Grafik 14 zeigt die stadienabhängigen 5-Jahres-Überlebensraten unseres Patientenkollektives.



Grafik 14: SCLC, 5-Jahres-Überlebensraten

3.5.1.1. Stadium

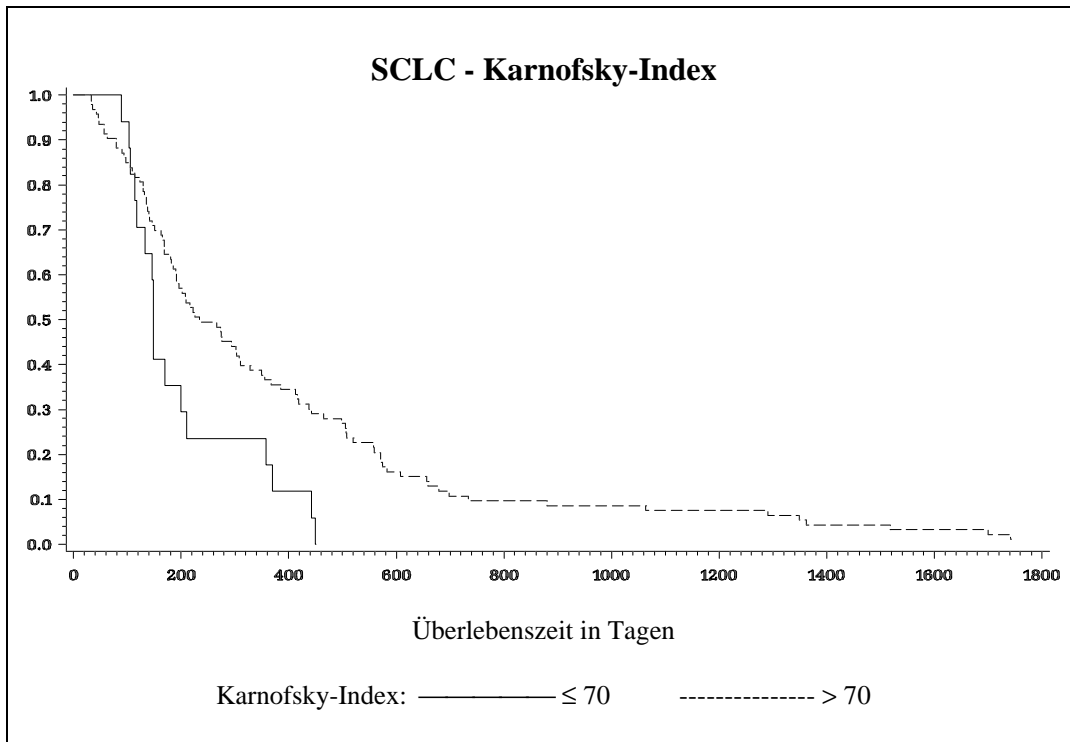
Auch wenn sich die medianen Überlebenszeiten mit 363,5 Tagen bei Stadium I und II gegenüber 224 Tagen bei Stadium IIIa und IIIb deutlich zu unterscheiden scheinen, so ist dieser Unterschied beim Log-Rank-Test nicht signifikant ($p=0,18$). Die für diesen Test notwendigen Voraussetzungen sind nicht erfüllt. Hingegen zeigt in diesem Fall der Wilcoxon-Test, den wir neben dem Log-Rank-Test immer durchgeführt haben, mit $p=0,03$ eine statistische Signifikanz (Grafik 15).



Grafik 15: SCLC, Stadium, kompletter Datensatz

3.5.1.2. Karnofsky-Index

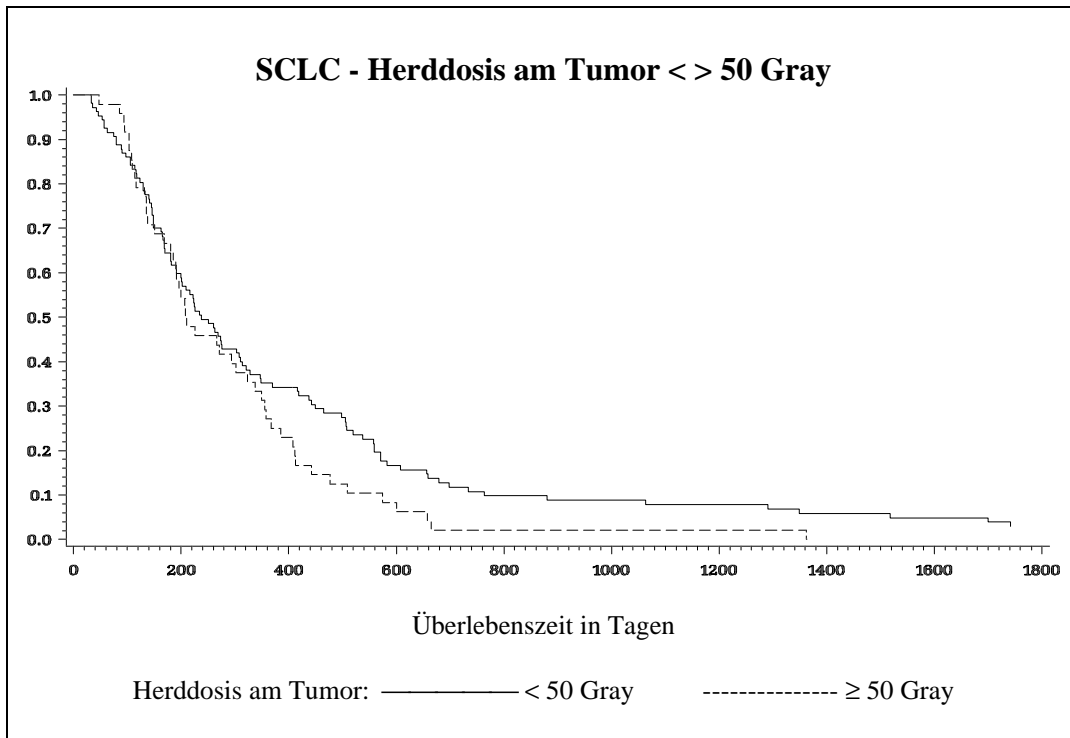
Für den Karnofsky-Index ergab sich bei SCLC im kompletten Datensatz, wie bei den Nicht-Kleinzellern, ein signifikanter Unterschied für die Überlebenszeiten ($p=0,009$) (Grafik 16).



Grafik 16: SCLC, Karnofsky-Index, vollständiger Datensatz

3.5.1.3. Herddosis am Tumor

Die Höhe der Bestrahlung hat in unserem Patientenkollektiv bei kleinzelligem Bronchialcarcinom keinen Einfluss. Die Unterschiede der Überlebensdauer sind nicht signifikant ($p=0,09$) (Grafik 17).



Grafik 17: SCLC, Herddosis, vollständiger Datensatz

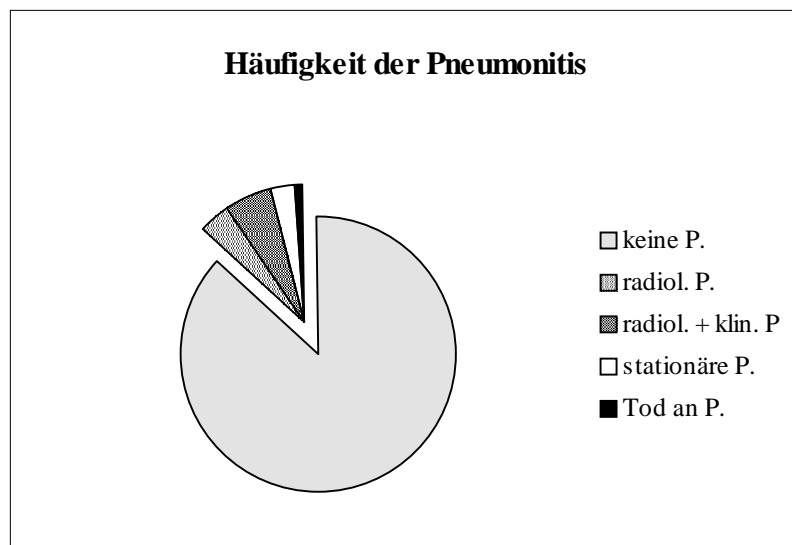
3.6. Häufigkeit der Pneumonitis

Bei den von uns untersuchten 535 Patienten konnten wir insgesamt 70 Fälle von strahlenbedingter Pneumonitis in unterschiedlicher Ausprägung feststellen (Tabelle 16). Dies entspricht etwa 13% der Gesamtmenge. Bei 20 Patienten wurde die Pneumonitis klinisch nicht manifest und konnte nur radiologisch gesichert werden.

Ausprägung der Pneumonitis	Anzahl	%
	535 (gesamt)	
nur radiologisch	20	4 %
nur radiologisch und klinisch	29	5 %
stationäre Behandlung erforderlich	17	3 %
Tod an Pneumonitis	4	< 1 %

Tabelle 16: Häufigkeit der Pneumonitis

Innerhalb des Gesamtkollektives stellt sich dies entsprechend Grafik 18 dar.



Grafik 18: Pneumonitis-Häufigkeit im Gesamtkollektiv

4. Diskussion

Für unsere Studie haben wir die Daten von insgesamt 535 Patienten, die an einem Bronchialcarcinom erkrankt waren, ausgewertet. Hiervon waren 380 an einem nicht-kleinzelligen und 155 an einem kleinzelligen Bronchialcarcinom erkrankt. Die Vorstellung in der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik erfolgte zwischen den Jahren 1983 und 1992. Alle Patienten wurden bestrahlt, die Bestrahlungsplanung erfolgte dreidimensional, zunächst mit TPS⁹, ab 1987 mit OSS¹⁰. Die kleinzelligen Carcinome waren in 121 Fällen (78,1 %) vorher mit einer Chemotherapie behandelt worden.

4.1. Überlebenszeiten, Nicht-Kleinzeller und Kleinzeller

Die mediane Überlebenszeit für Patienten im Gesamtkollektiv mit kleinzelligem Bronchialcarcinom, unabhängig vom Stadium, betrug 225 Tage, mit nicht-kleinzelligem hingegen 277 Tage (siehe auch Tabellen 13 und 15).

Es zeigte sich erwartungsgemäss eine höhere Lebenserwartung für "frühe Stadien". Bei den nicht-kleinzelligen Bronchialcarcinomen betragen die medianen Überlebenszeiten für Stadium I 499 Tage und für Stadium II 315,5 Tage. Die 1-, 2- und 5-Jahresüberlebensraten betragen prozentual für Stadium I jeweils 62/33/8 Prozent, für Stadium II 46/25/7 Prozent (siehe Grafik 9). Die sehr niedrigen Werte, vor allem für die 5-Jahresüberlebensrate können evtl. durch die geringe Anzahl an Patienten mit daraus resultierender starker Beeinflussung der Statistik durch Extremwerte erklärt werden. So wurden im Stadium I 39, im Stadium II lediglich 28 Patienten erfasst. Zusätzlich ist zu bedenken, dass wir nur Patienten, die in der Strahlenklinik behandelt wurden, betrachten. Diese "frühen Stadien" können sehr oft operativ geheilt werden und bräuchten danach keine strahlentherapeutische Behandlung mehr. BÜLZEBRUCK et al [5] hatten mediane Überlebenszeiten von 360 Tagen bei Stadium I (n=157) sowie 143 Tagen bei Stadium II (n=58), diese hatten jede mögliche Therapie wie Operation und/oder Radio-Chemotherapie verweigert. OHLHAUSER [58] stellte in einem Kollektiv von 60 Patienten mit NSCLC im Stadium I und II eine mediane Überlebenszeit von 505 Tagen fest. Mehr als ein Drittel der Patienten war zuvor befriedigend operiert worden, der Rest unterzog sich grösstenteils einer Strahlentherapie, teilweise mit vorheriger Operation und/oder Chemotherapie. NESBITT et al [56] zeigten in ihrer Zusammenfassung mehrerer Studien mit in sano operierten Patienten, dass die 5-Jahres-Überlebensraten für Stadium I bei 64,6 % (n=3987) und bei Stadium II 41,2 % (n=1384) betragen. Eine Strahlentherapie war anschliessend nicht notwendig gewesen, dementsprechend

9: TPS: Treatment Planning System
10: OSS: Oncology Support System

sind diese Zahlen nur bedingt mit unseren vergleichbar. Auch waren dies Patienten aus chirurgischen Kliniken mit dementsprechend guten internistischen Ausgangspositionen. MOUNTAIN [54] nennt 5-Jahresüberlebensraten von 50 % bei Stadium I (n=665) und 30 % bei Stadium II (n=93). Diese Zahlen gelten nur für Plattenepithelcarcinome, genaue Angaben über durchgeführte Therapien fehlen in der Arbeit. Dreidimensionale Planungsverfahren wurden in den erwähnten Studien nicht angewendet.

Im Falle von kleinzelligem Bronchialcarcinom traten in unserer Beobachtungsgruppe jeweils nur 14 Patienten mit Stadium I und II auf, so dass hier eine sinnvolle Bewertung nicht möglich erscheint.

An einem nicht-kleinzelligen Bronchialcarcinom im Stadium IIIa sowie IIIb waren 220 bzw. 88 Patienten erkrankt. Einen Vergleich unserer Überlebensraten für nicht-kleinzellige Bronchialcarcinome dieser Stadien mit einigen Angaben aus der Literatur gibt Tabelle 17. Die medianen Überlebenszeiten liegen mit 227 bzw. 224 Tagen deutlich über den 143 Tagen der von BÜLZEBRUCK [5] beschriebenen 184 Patienten mit Stadium III, die eine Bestrahlung abgelehnt hatten.

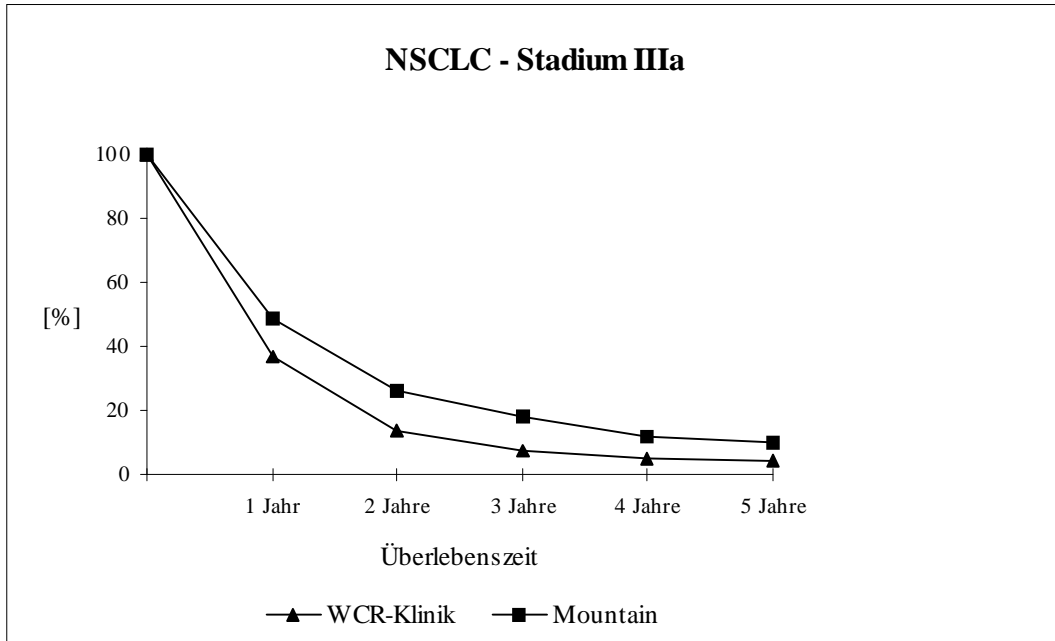
%	WCR-Klinik		Mountain [54]		Perez[64]	Jeremic [39]	
Stadium	IIIa	IIIb	IIIa	IIIb	IIIa	IIIa	IIIb
Anzahl Pat.	220	88	243	503	365	85	84
1 Jahr	37	32	49	36	46	73	33
2 Jahre	14	10	26	12	21	49	7
3 Jahre	7	6	18	8	k.A.	27	2
4 Jahre	5	2	12	5	k.A.	24	k.A.
5 Jahre	5	1	10	2	k.A..	24	k.A.

erhaltene Therapien: WCR: ~14 % operiert, alle Radiatio; Mountain: k.A.; Perez: alle Radiatio (40, 50, 60 Gray), keine OP; Jeremic: 1/3 der Pat. nur Radiatio (64,8 Gray), 2/3 Radiatio und Chemo, keine OP

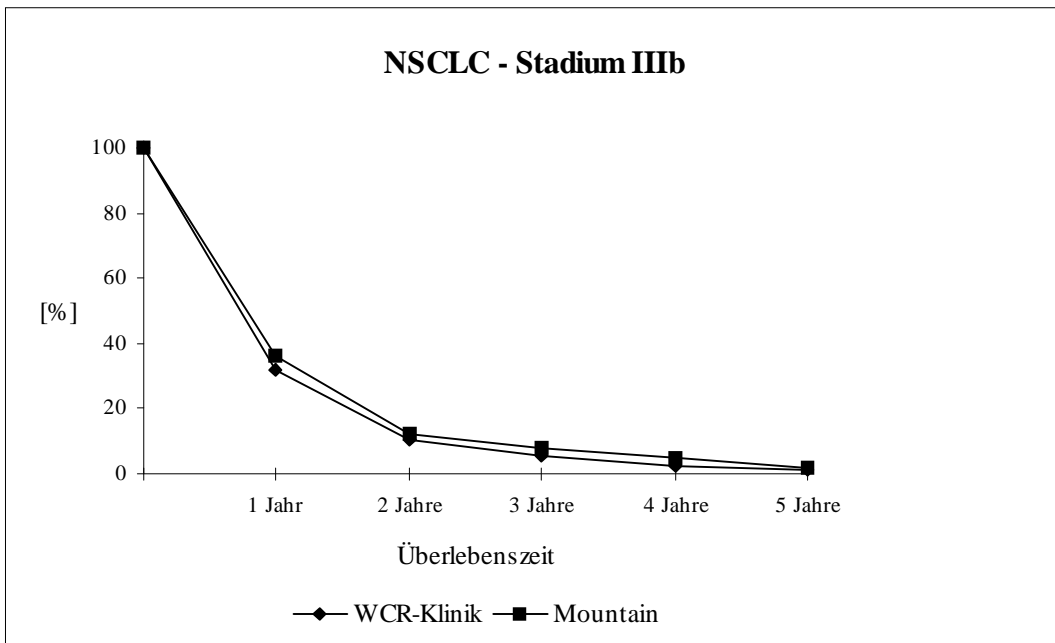
k.A.: keine Angabe

Tabelle 17: NSCLC, Überlebensraten, Literatur

Der teilweise starke Unterschied zwischen den Überlebensraten ist auf unterschiedliche Auswahlkriterien zurückzuführen. Die Grafiken 19 und 20 geben einen grafischen Vergleich der eigenen 1- bis 5-Jahres-Überlebensraten mit denen von MOUNTAIN [54] wieder, diese unterscheiden sich nicht wesentlich.



Grafik 19: NSCLC, Stadium IIIa, Überlebensraten



Grafik 20: NSCLC, Stadium IIIb, Überlebensraten

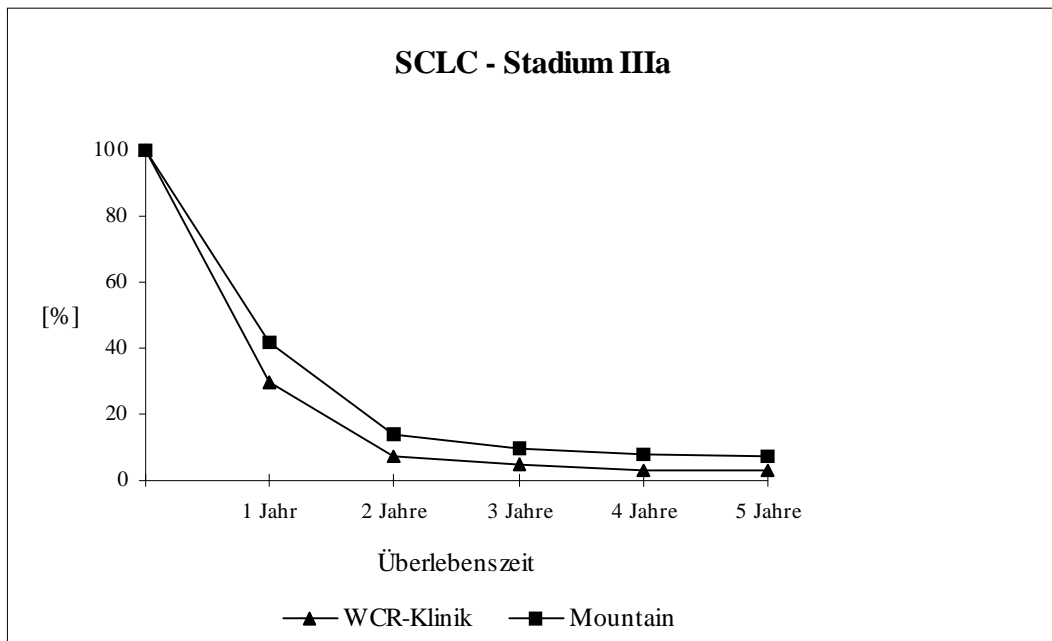
Auch für die kleinzelligen Bronchialcarcinome entsprechen die 5-Jahres-Überlebensraten der Stadien IIIa und IIIb den von MOUNTAIN genannten (Grafiken 21 und 22). Einen Vergleich mit einigen anderen Zahlenwerten gibt Tabelle 18, auch hier sind wieder unterschiedliche Eingangskriterien sowie die Einteilung in Limited und Extensive Disease (siehe Kapitel 2.4.3.) zu bedenken.

%	WCR-Klinik		Mountain [54]		Kelbel [46]		Lanzotti [47]	
	IIIa	IIIb	IIIa	IIIb	LD	ED	LD	ED
Anz. Pat.	98	100	68	192	89	48	129	187
1 Jahr	30	24	42	38	60	25	35	10
2 Jahre	7	12	20	11	18	12	11	0
3 Jahre	5	8	12	5	10	k.A.	k.A.	k.A.
4 Jahre	3	8	k.A.	4	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
5 Jahre	3	0	k.A.	4	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

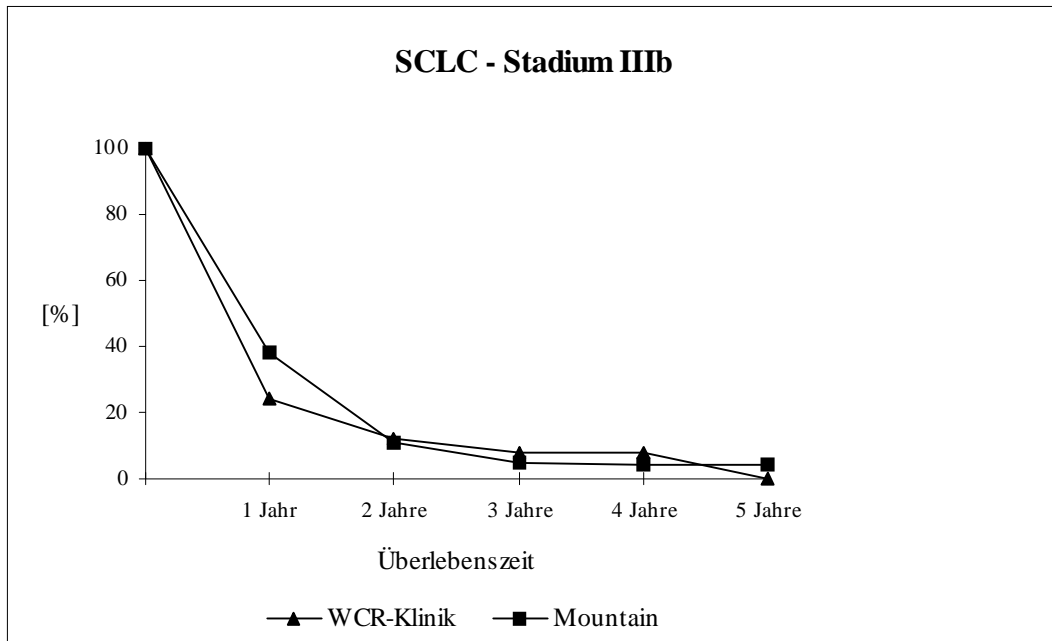
erhaltene Therapien: WCR: 1 Pat. Stad. IIIa operiert, alle Radiatio; Mountain: k.A.; Kelbel: alle Chemo, bei LD ggf. OP (k.A. über %) bzw. Radiatio, teilweise Schädelradiatio; Lanzotti: bei LD ~50% nur Radiatio, ~50% Radio-Chemotherapie; bei ED fast alle Chemo, teilweise Radio-Chemo, wenige nur Radiatio; alle keine OP

LD: Limited Disease; ED: Extensive Disease; k.A.: keine Angabe

Tabelle 18: SCLC, Überlebensraten, Literatur



Grafik 21: SCLC, Stadium IIIa, Überlebensraten



Grafik 22: SCLC, Stadium IIIb, Überlebensraten

Durch eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung lassen sich die Überlebensraten offensichtlich nicht wesentlich verbessern.

4.2. Häufigkeit der Pneumonitis

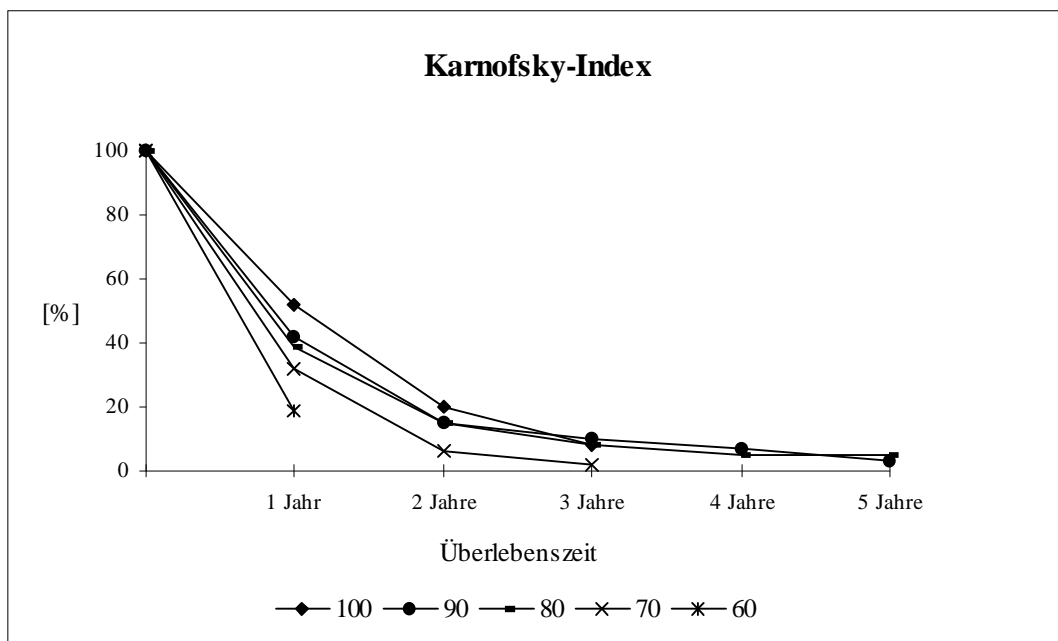
Wie von VON LIEVEN [51] bereits berichtet, hat sich durch die dreidimensionalen Planungsverfahren die Häufigkeit der Strahlenpneumonitiden bei uns senken lassen. In den Jahren 1970 bis 1977 traten bei 827 erfassten Patienten noch 23 bis 43% Pneumonitisfälle bei Bestrahlung von Bronchialcarinomen an der WCR auf, dabei etwa 9% mit tödlichem Verlauf [92]. TROSS [93] berichtet, dass es im Beobachtungszeitraum von 1980 bis Juni 1988 bei 309 beobachteten Patienten in 15,2% der Fälle zu einer auch radiologisch sichtbaren Ausbildung einer Pneumonitis kam. In unserem Kollektiv der Jahre 1983 bis 1992, wobei ab 1987 das OSS-System zum Einsatz kam, hatten nur noch knapp 13% der Patienten eine nachgewiesene Pneumonitis, es kamen nur 4 dokumentierte Fälle mit letalem Ausgang vor (siehe auch Tabelle 16). SLANINA et al [83] berichten über 119 Patienten, die sich wegen eines Morbus Hodgkin einer Mantelfeldbestrahlung unterzogen. Bei Auswertung aller Röntgenbilder ergaben sich für sie in nur 12% der Fälle *keine* radiologischen Anzeichen für eine Pneumonitis. SEIBEL [77] beobachtete Mitte der 80er Jahre bei 20 Patienten, die wegen eines Bronchialcarinoms bestrahlt worden waren, in 8 Fällen, d.h. 40%, eine Pneumonitis fest. HERRMANN et al [33] stellen mehrere Literaturangaben gegenüber. Die Inzidenz der Pneumonitiden schwankt bei den wegen eines Bronchialcarinoms oder einer Lymphogranulomatose bestrahlten Patienten zwischen 17 und 75%. Über Anwendung und ggf. Einfluss computerunterstützter Planungsverfahren finden sich hier keine Angaben.

Der Vergleich mit anderen Zahlen bleibt schwierig. Auch wenn die Verwechslungsgefahr der Diagnose einer Pneumonitis mit einer Pneumonie oder einem Rezidiv bei dem recht typischen radiologischen Bild, welches sie bei starker Ausprägung bietet, recht gering ist, so kann wohl nur durch allgemein anerkannte Schweregrad-Einteilungen und klare Abgrenzung zur Fibrose hier ein Konsens gefunden werden. Wir konnten aber zeigen, dass bei uns durch die Einführung computergestützter, mehrdimensionaler Planungsverfahren vor allem die Häufigkeit der strahlenbedingten tödlichen Pneumonitisfälle abnahm.

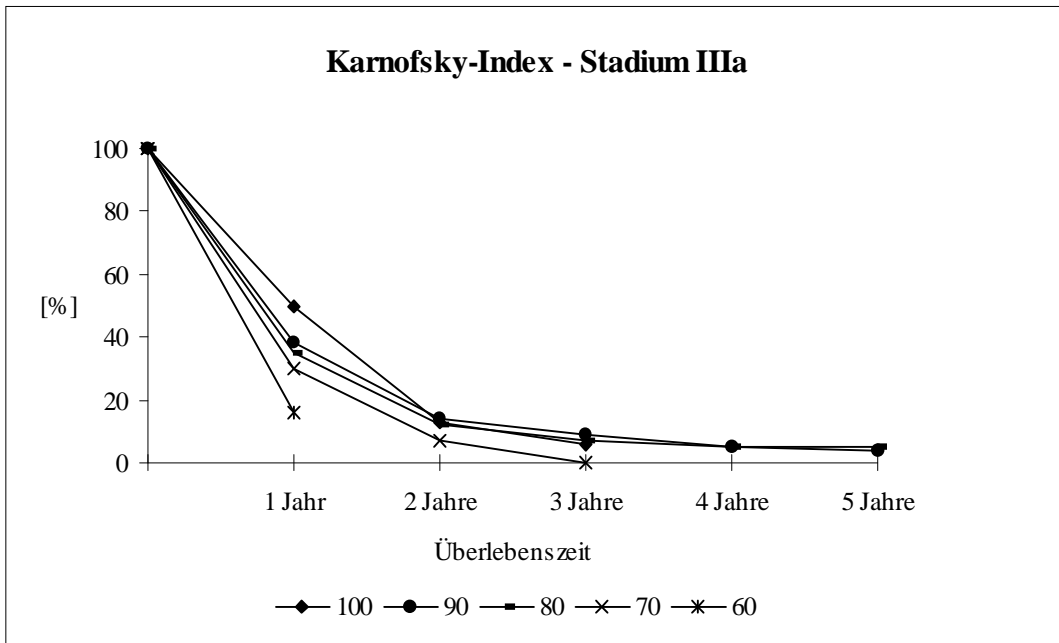
4.3. Karnofsky-Index als prognostischer Faktor, allgemein

Vor Diskussion der einzelnen prognostischen Faktoren, dann aufgeteilt nach nicht-kleinzelligen und kleinzelligen Tumoren, erfolgt eine Darstellung der Überlebensraten, nur abhängig vom Karnofsky-Index (Grafik 23). Man sieht hier einen deutlichen Einfluss des Karnofsky-Index'. Ähnlich stellt sich dies auch dar, wenn man diesen Index nur bei Patienten mit Stadium IIIa betrachtet (Grafik 24). Man sieht in beiden Grafiken fast keinen Unterschied. Der Karnofsky-Index stellt sich hier als stadienunabhängiger Faktor dar.

Die zugrundeliegenden Zahlen sind in Tabelle 19 zusammengefasst.



Grafik 23: Überlebensraten, Karnofsky-Index, alle Patienten



Grafik 24: Überlebensraten, Karnofsky-Index, Stadium IIIa

Überlebenszeit	Karnofsky -Index									
	unabhängig vom Stadium					Stadium IIIa				
	100	90	80	70	60	100	90	80	70	60
Anz. Pat.	25	126	169	51	18	16	74	95	28	6
1 Jahr	52 %	42 %	39 %	32 %	19 %	50 %	38 %	35 %	30 %	16 %
2 Jahre	20 %	15 %	15 %	6 %		13 %	14 %	12 %	7 %	
3 Jahre	8 %	10 %	8 %	2 %		6 %	9 %	7 %	0 %	
4 Jahre		7 %	5 %				5 %	5 %		
5 Jahre		3 %	5 %				4 %	5 %		

Tabelle 19: Überlebensraten, Karnofsky-Index

ORR et al [59] sprechen dem Karnofsky-Index von allen derartigen Indices die grösste Reliabilität und Validität zu. STANLEY [88] bezeichnet ihn bei Untersuchung von mehr als 5000 Patienten, unabhängig vom histologischen Typ, als gutes prognostisches Instrument. Aus seiner Arbeit stammt Abbildung 10.

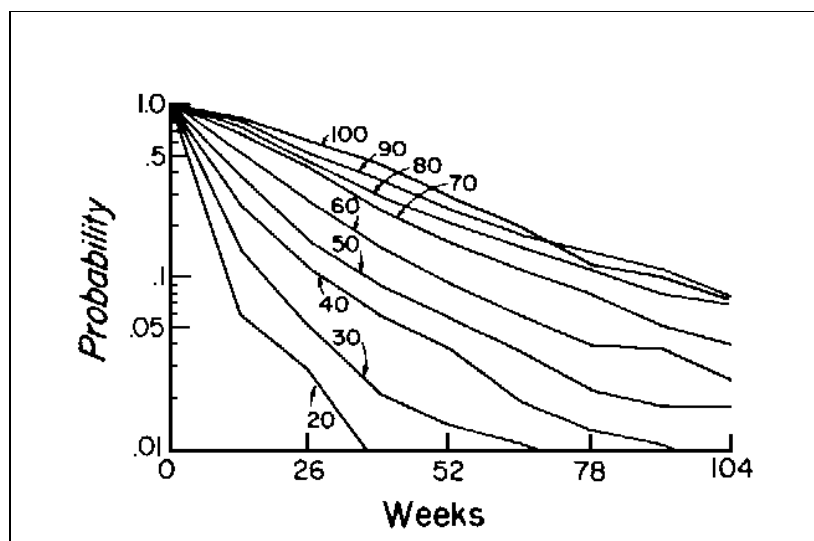


Abb. 10: Überlebensraten, Karnofsky-Index, Stanley [88]

4.4. Nicht-Kleinzeller, prognostische Faktoren

Als Faktoren mit prognostischer Potenz bei nicht-kleinzelligem Bronchialcarcinom im reduzierten Datensatz (n=167) zeigten sich der Karnofsky-Index, das Alter der Patienten sowie Werte von Hämoglobin und Alkalischer Phosphatase. Eine Bestrahlung mit mehr als 50 Gray erwies sich darüber hinaus als positiver Einflussfaktor. Im gesamten NSCLC-Patientenkollektiv zeigten sich das Stadium, der Karnofsky-Index, der AP-Wert sowie die Bestrahlungsdosis statistisch signifikant (siehe Tabelle 8).

Eine Übersicht über Literatur, die sich mit prognostischen Faktoren bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs beschäftigt, möchte Tabelle 20 geben.

Der Karnofsky-Index, oder ähnliche Indices [59], die den Allgemeinzustand des Patienten bei Aufnahme wiedergeben, wird quasi in der gesamten Literatur [z.B. 17, 39, 57, 63, 74, 80, 84, 88, 90, 96] als aussagekräftiger Prognosefaktor genannt. Bei uns zeigte sich bei einem Karnofsky-Index von 70 (und kleiner), ab dem definitionsgemäss (siehe auch Tabelle 1) eine Arbeitsunfähigkeit beginnt, eine signifikante Verschlechterung der Prognose. Manche Autoren setzen die Grenze genauso [39, 57, 63, 96] oder differenzieren noch genauer [84, 88].

Weiterhin zeigte sich das Stadium der Tumorerkrankung bei NSCLC zumindest in der univariaten Analyse im kompletten Datensatz als Merkmal mit prognostischer Potenz. Auch dieses bestätigen andere Studien [39, 58, 63, 84, 88, 90, 96]. SAKURAI et al [74] hingegen finden keinen Unterschied; sie vergleichen Stadium I-III gegen Stadium IV (mit Metastasen), haben hierbei aber fast nur Fälle mit Lungenmetastasen oder einem Befall von supraclaviculären Lymphknoten berücksichtigt. Auch SHINKAI et al [80] konnten bei 192 untersuchten Patienten das Stadium nicht als unabhängigen Faktor bezeichnen. Letztendlich bestätigt sich aber wohl die Feststellung von FELD et al in ihren Konsensus-Artikeln [21, 22], dass sowohl der Allgemeinzustand als auch die Ausdehnung des Tumors sichere prognostische Faktoren sind.

Der Vorhersagewert des Geschlechts der Patienten wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Wir konnten keinen Unterschied feststellen, allerdings ist bei lediglich 8 ausgewerteten weiblichen Patienten bezüglich dieses Merkmales eine Aussage nicht möglich. Einige Autoren sehen keinen Einfluss des Geschlechts auf die Überlebenszeit bei nicht-kleinzelligem Bronchialcarcinom [z.B. 58, 84], andere hingegen machen einen aus [3, 39, 57, 63, 74, 80]. Insgesamt scheinen die Frauen eine etwas bessere Prognose zu besitzen, ganz sicher ist man sich allerdings nicht

Autor/ Quelle	Albain [3]	Espinosa [17]	Jeremic [39]	O'Connell [57]	Ohlhauser [58]	Paesmans [63]	Sukurai [74]	Shinkai [80]	Sørensen [84]	Stanley [88]	Tagigawa [90]	Wigren [96]
Anzahl Pat.	2531	292	169	378	456	1052	190	192	259	5138	185	502
Stadium	0	0	+	0	+	+ [#]	0	- [*]	nur Adeno +	alle Histos + [#]	+	+
Karnofsky o.ä.	+	+	+	+	- [*] ~)	+	+	+	+	+	+	+
Geschlecht	+	0	+	+	-	+	+	+	-	0	0	0
Alter	+ [@]	0	+	-	-	+	-	-	-	0	0	-
Gewicht ↓	- [*]	- [*]	+	-	-	- [*]	0	- [*]	- [*]	-	-	0
Histologie	0	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	-
Metastasen	+	+	0	+	0	+ (Haut)/ - [*]	- [*]	+	+ (Leber)/ - [*]	-	- [*]	0
Hb	+	0	0	0	+	- [*]	0	-	- [*]	0	+	+
WBC	0	-	0	-	+	+	0	-	+	+	- [*]	0
LDH	+	+	0	+	+	- [*]	0	+	+	0	- [*]	0
AP	- [*]	0	0	0	-	0	0	- [*]	-	0	- [*]	0
Albumin	0	+	0	0	- [*]	0	0	+	0	0	- [*]	0
Na	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0
Therapie	0	0	- [*]	-	0	0	-	0	-	-	-	0

Stadium: TNM o.ä. Klass. (ohne Metastasen); WBC: White Blood Count/weisses Blutbild (Leucos/Lymphos); Therapie: Chemo und/oder Radiatio (ohne OP), ja/nein;
Metastasen: Ort der Metastasen

*) univariat: ja, multivariat: nein; #): Limited vs. Extensive Disease; ~): abhängig vom Stadium; @): weiblich > 70a

+ : progn. Faktor; - : kein progn. Faktor; 0: nicht untersucht

Tabelle 20: NSCLC, prognostische Faktoren

[4, 21, 22]. FINKELSTEIN et al [25] berichten darüber, dass Frauen mit metastasierenden nicht-kleinzelligen Tumoren länger überleben als Männer. FERGUSON et al [23] fanden in ihrer Studie, die sich nur mit geschlechtsspezifischen Unterschieden bei Lungenkrebs beschäftigt, dass das Geschlecht ein von Stadium und Histologie unabhängiger und wesentlicher prognostischer Faktor ist. Dabei haben Frauen die günstigere Prognose.

Das Alter der Patienten hatte bei uns in der univariaten Untersuchung keinen Einfluss auf die Überlebenszeit. Im Cox-Regressionsmodell hingegen stellte sich das Alter als Faktor mit Aussagekraft dar. Einige Autoren sehen keinen Einfluss des Alters [57, 58, 74, 80, 84, 96]. Grössere Studien wie z.B. mit 1052 Patienten bei PAESMANS [63] zeigte einen geringen Vorteil für unter 60-jährige, bei ALBAIN et al [3] hingegen mit über 2000 Patienten hatten über 70-jährige eine bessere Lebenserwartung, allerdings im Vergleich zu unter 45-jährigen und beides nur bei Frauen.

Die einzelnen histologischen Typen beim NSCLC stellen offenbar kein Merkmal mit prognostischer Potenz dar [17, 47, 57, 58, 74, 80, 88, 96]. GAIL et al [26] hingegen berichten, dass Plattenepithel-Carcinome in frühen, operierten Stadien, bedingt durch eine niedrigere Rate von Rezidiven, eine bessere Prognose als andere operierte, vor allem als grosszellige Carcinome, besitzen.

Eine Anämie wird von einigen Autoren [3, 58, 90, 96] als negativer prognostischer Faktor gewertet, bei SØRENSEN [84] und PAESMANS [63] zeigte er sich erst in der multivariaten Analyse als nicht signifikant. Der "Grenzwert" zur Anämie lag zwischen 11,0 [3, 90] und 12,7 g/dl [58]. Wir zogen die Grenze bei einem Wert von 13,5 g/dl und konnten im eingeschränkten Datensatz keine deutlich unterschiedlichen Überlebenszeiten ermitteln, allerdings wurde in der multivariaten Analyse dieser Blutwert als unabhängiger Prognosefaktor genannt.

Die LDH wird bei mehreren Autoren als prognostischer Faktor genannt [17, 57, 58, 80, 84], bei anderen allerdings auch nicht [26, 63, 90]. In unserem reduzierten Kollektiv an NSCLC hatten erhöhte LDH-Werte keinen Einfluss. Wir hatten allerdings unsere Grenze mit 158 U/l niedrig angesetzt, da nur wenige Patienten sehr hohe LDH-Werte aufwiesen. In o.g. Arbeiten werden Werte von teilweise mehr als 450 U/l als negativer prognostischer Faktor angegeben. Viele Krebsgewebe produzieren, je nach Tumortyp, in unterschiedlichem Ausmass LDH. Dies berichtete GOLDMAN [28] bereits 1964. Heutzutage wird oft die hohe Korrelation zwischen erhöhten LDH- und NSE-Werten (Neuronenspezifische Enolase) betont [2,

41, 58]. Auch kann vor allem das intermediäre Isoenzym LDH-3 bei Tumorerkrankungen anteilmässig erhöht sein [91].

Der Wert der Alkalischen Phosphatase zeigte sich bei Nicht-Kleinzellern in beiden univariaten Analysen sowie in der Cox-Regression als Faktor mit prognostischer Aussagekraft. Dies ist eine bisher nicht besonders herausgestellte Beobachtung: Einige Autoren [3, 80, 90] fanden zwar in der univariaten Analyse die Höhe der AP signifikant, in der multivariaten Analyse hingegen brachte sie keine zusätzliche Information und wurde verworfen. SØRENSEN [84] und OHLHAUSER [58] sahen selbst in der univariaten Untersuchung keinen Unterschied. FINKELSTEIN et al [25] konnten auch bei der retrograden Betrachtung von Langzeitüberlebenden bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs keine Vorhersagekraft des AP-Wertes ausmachen. Anders sieht die Wertigkeit der AP bei kleinzelligen Carcinomen aus: Hier berichten einige [46, 71, 73, 85] über die Vorhersagekraft der AP (siehe Kapitel 4.5.).

Eine Bestrahlung mit mindestens 50 Gray brachte in unserem Kollektiv von Nicht-Kleinzellern einen deutlichen Vorteil für den Patienten. Allerdings ist hierzu anzumerken, dass ein verfrühter Abbruch der Bestrahlung oftmals wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes, neu aufgetretener Fernmetastasen oder anderer Ursache erfolgte. Auch SALAZAR et al [75] konnten einen klaren Vorteil für höhere Zieldosen feststellen. PEREZ et al [64, 65, 67] berichten über geringere Rezidivraten bei Bestrahlungen mit mehr als 50 Gray auf den Tumor und daraus resultierende längere Überlebenszeiten. Sie meinen, dass erst durch die lokale Rezidivfreiheit die Lebenserwartung erhöht werden kann. Treten allerdings frühzeitig Metastasen ausserhalb des Bestrahlungsfeldes auf, so haben diese einen derart negativen Einfluss auf die Prognose, dass eine stärkere Radiotherapie allein dem Patienten nicht zu helfen vermocht hat. Hieraus ergibt sich, dass im Falle von während der Strahlentherapie auftretenden Fernmetastasen eine Fortführung der Radiatio nur dann sinnvoll ist, wenn damit durch den Primärtumor verursachte Beschwerden vermindert werden können.

Andere Studien stellen nur den Zusammenhang zwischen einer höheren Bestrahlungsdosis und weniger Lokalrezidiven her [64, 79]. Einen auch statistisch deutlich positiven Effekt auf die Überlebenszeit können sie hierbei nicht feststellen. PETROVICH et al [70] sehen keinen Unterschied zwischen Bestrahlungen mit 45 oder 50 Gray. Auch ein Vergleich zwischen Radiotherapie mit 50 Gray ohne Unterbrechung in 5 Wochen und 55 Gray in 7-8 Wochen mit einer Pause ("Split-Course") zeigte, abgesehen von den etwas geringeren Nebenwirkungen der zweiten Methode, keinen Vorteil für eine Modalität [34]. Die neueren Versuche der RTOG-

Gruppe¹¹ mit hyperfraktionierter Bestrahlung mit bis zu 79 Gray [7, 12] scheinen auch keinen grossen Einfluss auf die Überlebenszeit zu haben. JEREMIC et al [40] berichten über einen Benefit bei Radiatio mit 64,8 Gray in Kombination mit Chemotherapie bei NSCLC, bemerken aber auch eine Zunahme der Toxizität mit höheren Dosen von Carboplatin.

4.5. Kleinzeller, prognostische Faktoren

In unserem reduzierten Kollektiv von kleinzelligen Bronchialcarcinomen (n=64) zeigten sich für die Merkmale Karnofsky-Index, Stadium, Geschlecht, Alter, Werte von Hb, LDH sowie AP und auch für die Bestrahlungsdosis in der univariaten Untersuchung keine signifikanten Unterschiede. Die multivariate Analyse (siehe Tabelle 11) ergab den Karnofsky-Index und das Stadium, das Alter des Patienten sowie den LDH-Wert als unabhängige Faktoren. Im kompletten Datensatz (n=155) zeigte sich der Karnofsky-Index als prognostischer Faktor, beim Log-Rank-Test waren die anderen statistisch nicht signifikant, lediglich beim Wilcoxon-Test zeigte das Stadium eine geringe prognostische Potenz.

Tabelle 21 möchte eine Übersicht über einige Studien zu prognostischen Faktoren bei kleinzelligem Lungenkrebs geben.

Ähnlich wie bei NSCLC wird der Karnofsky-Index (oder ähnliche Indices) fast in der gesamten Literatur [2, 29, 46, 61, 71, 73, 85, 86, 94] als prognostischer Faktor genannt. COHEN et al [10] kritisieren allerdings die Subjektivität eines solchen Index', vor allem, da er sehr leicht durch akute Geschehnisse wie pathologische Frakturen oder Infektionen verfälscht werden kann. MAURER et al [52] fanden in einer Chemotherapie-Vergleichsstudie bei 307 Patienten den Allgemeinzustand des Patienten in multivariater Analyse nicht als signifikanten Prognosefaktor.

Auch das Stadium der Erkrankung wurde von allen [2, 29, 46, 61, 71, 85, 86, 94], die dieses Merkmal untersucht haben, als prognostischer Faktor genannt, allerdings oftmals nur in der Aufteilung Limited und Extensive Disease. In einigen Studien wurden darüberhinaus die verschiedenen Lokalisationen der Metastasen genauer betrachtet. Erwartungsgemäss reduzieren Lebermetastasen [73, 94] sowie Knochen- und Hirnmetastasen [73] die Überlebenszeiten. Das Auftreten eines Pleuraergusses hingegen war bei SAGMAN et al [73] kein statistisch signifikanter negativer Faktor. LASSEN et al [48] berichten retrospektiv von Langzeitüberlebenden. Auch wenn das Stadium hierbei einen prognostischen Faktor darstellt, so fanden sich doch einige

11: RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

Autor/ Quelle	Albain [2]	Cohen [10]	Gronowitz [29]	Kelbel [46]	Lanzotti [47]	Østerlind [61]	Rawson [71]	Sagman [73]	Souhami [85]	Spiegelman [86]	Vincent [94]
Anzahl Pat.	2580	56	125	137	316	874	~ 4000	614	371	1745	333
				nur univariat	alle Histos		Zus.-fassung				
Stadium	+ #)	0	+ #)	+ #)	+ #)	+ #)	+ #)	+ #)	+ #)	+ #)	+ #)
Karnofsky o.ä.	+	+ / - [Ⓛ])	+	+	+	+	+	+	+	+ ~)	+
Geschlecht	+	0	+	-	0	+	-	-*)	-	+	-
Alter	+	0	-	-	+	+	-	-*)	-	+	-
Gewicht ↓	0	0	0	0	+	-*)	0	-	-	0	0
Metastasen	0	0	0	0	+	0	0	+(Kn+Geh)/ -*)	0	0	+(Leber)/ -*)
Hb	-	+	0	0	0	+	-	-	+	0	-*)
WBC	0	0	0	0	0	-*)	-	0	-	0	-
LDH	+	+	-*)	0	0	+	+	+	0	0	0
AP	-*)	0	0	+	0	-*)	+	+*) [Ⓛ])	+	0	-*)
Albumin	-	+	-*)	+	0	0	0	0	+	0	+
Na	-	0	-	0	0	+	+	-*)	+	0	-*)
Therapie	0	0	-	+	-	+	0	0	0	0	0
Histologie	/	/	/	/	-	/	/	/	/	/	/

Stadium: TNM o.ä. Klass. (ohne Metastasen); WBC: White Blood Count/weisses Blutbild (Leucos/Lymphos); Therapie: Chemo und/oder Radiatio (ohne OP), ja/nein; Metastasen: Ort der Metastasen
*) univariat: ja, multivariat: nein; #): Limited vs. Extensive Disease; [Ⓛ]): abhängig vom Stadium; [Ⓢ]): spezielle RECPAM-Studie; [Ⓛ]): kritisiert Subjektivität des Karnofsky

+): progn. Faktor; -: kein progn. Faktor; 0: nicht untersucht

Tabelle 21: SCLC, prognostische Faktoren

Patienten mit Extensive Disease, die 5 und mehr Jahre überlebten, wobei hierunter nur sehr wenige Fälle mit Leber- oder Knochenmetastasen waren. Wie erwähnt war das Tumorstadium bei uns in der univariaten Analyse bei Durchführung des Log-Rank-Testes kein deutlich signifikanter Einflussfaktor. Bei Anwendung des Wilcoxon-Testes zeigte sich hier allerdings ein Unterschied. Dies kann evtl. so gedeutet werden, dass in unserem Patientenkollektiv das Stadium der Erkrankung nur in den ersten Monaten nach Beginn der Bestrahlung eine Rolle spielt, im weiteren Verlauf dann nicht mehr. Dass sich das Stadium nicht als klarer prognostischer Faktor gezeigt hat kann aber auch am von FEINSTEIN beschriebenen sog. Will-Rogers-Phänomen [20] liegen: Hiernach führen neue, genauere Staging-Methoden zu einer Einstufung der Patienten in höhere Stadien und dadurch in allen Stadien zu einer Verbesserung der Prognose. Dadurch können evtl. vorhandene kleine Unterschiede verwischen. Bei der Cox-Regression konnte in unserem Kollektiv dann aber die Unabhängigkeit des Prognosefaktors Stadium festgestellt werden.

Alter und Geschlecht fanden sich in unserem Kollektiv in der univariaten Untersuchung nicht als Faktoren mit prognostischer Potenz. In der multivariaten Analyse hingegen konnte das Alter als Einflussfaktor festgestellt werden. Dies entspricht einem Teil der Literatur [2, 47, 61, 86]. ØSTERLIND et al [61] fanden, dass ein höheres Alter vor allem im Falle "höherer" Stadien ein negativer Faktor ist. Bei den 1745 Patienten von SPIEGELMAN et al [86] verhielt es sich gerade umgekehrt. ALBAIN et al [2] sehen ein Alter von unter 70 Jahren als positiven Faktor an. Allerdings muss man dabei bedenken, dass, wie LASSEN [48] anmerkt, mit längerem Überleben von seiten des Lungenkrebses auch eher andere Krankheiten lebenslimitierend wirken können, und diese sind bei älteren Menschen sicherlich häufiger. In denjenigen Studien, in denen das Geschlecht der Patienten als positiver Faktor genannt wird, handelt es sich immer um das weibliche [2, 23, 29, 61, 86]. WOLF et al [100] sehen vor allem Frauen, die jünger als 60 Jahre sind, deutlich im Vorteil gegenüber gleichalten Männern. Er vermutet dahinter einen protektiven Effekt weiblicher Hormone oder einen negativen Einfluss der männlichen Sexualhormone.

Hämoglobin-Werte von unter 11-12,5 g/dl werden von einigen Autoren [10, 61, 85] als Merkmale mit ungünstiger prognostischer Wertigkeit gesehen. Wir fanden keine Unterschiede. ALBAIN [2], RAWSON [71] und VINCENT [94] stellten in einer ggf. vorhandenen Anämie auch keinen Zusammenhang mit der Überlebenszeit fest.

Wie bei nicht-kleinzelligem Bronchialcarcinom wird auch hier im Falle von SCLC die LDH oft als prognostischer Faktor genannt [2, 61, 71, 73]. Bei COHEN [10] und bei

GRONOWITZ [29] fanden sich erhöhte LDH-Spiegel im univariaten Test als Anzeichen für längeres Überleben, nach multivariater Überprüfung allerdings nicht mehr. Vielmehr zeigte sich auch bei SCLC ein Zusammenhang zwischen der Ausbreitung der Krankheit und der Höhe des LDH-Spiegels. Dies meint auch SAGMAN [72]. Er stellt eine positive Korrelation zwischen erhöhtem LDH-Wert und Stadium, hierbei insbesondere Knochen- und Lebermetastasen, fest. Andererseits führen Hirn-Metastasen bei ihm eher zu einem niedrigen LDH-Wert. ØSTERLIND et al [60] beobachten bei Patienten mit fortgeschrittenem kleinzelligen Bronchialcarcinom und normalem LDH-Wert kürzere Überlebenszeiten als bei niedrigem Stadium und erhöhtem LDH. Er schliesst daraus, dass die Tumorausbreitung eine wesentlich höhere Bedeutung hat als die ursprüngliche Tumorgrosse, die er im Zusammenhang mit der LDH sieht. In unserem Kollektiv zeigte sich, dass die Höhe des LDH-Wertes in der multivariaten Analyse einen relativ starken unabhängigen Prognosefaktor bei SCLC darstellt.

Ein erhöhter AP-Wert hatte bei unseren Patienten mit kleinzelligem Bronchialcarcinom, im Gegensatz zum nicht-kleinzelligen, keinen Einfluss. Einige Autoren [2, 61, 94] konnten die AP in der multivariaten Analyse auch nicht als unabhängigen Faktor festlegen, obgleich sie zuvor in der univariaten schon einen Zusammenhang gesehen hatten. Andere Studien [46, 71, 73, 85] fanden hingegen die AP als Faktor mit prognostischer Funktion, SAGMAN et al [73] allerdings nicht in dem gebräuchlichen Cox-Regressions-Modell, sondern in einer speziellen rekursiven Teilungs-Analyse (RECPAM¹²).

Eine Bestrahlung mit über 50 Gray brachte für unsere Patienten mit kleinzelligem Bronchialcarcinom keine Verbesserung der Prognose. PETROVICH [70] und HOLSTI [34] sehen, wie beim NSCLC, auch hier keinen positiven Einfluss durch höhere Strahlendosen; SHERMAN et al [79] hingegen beschreiben allgemein einen Vorteil für höhere Dosen, zumindest die Lokalrezidive betreffend. In einer älteren Studie sah dies PETROVICH [69] noch ähnlich, allerdings wirkten sich hier höhere Bestrahlungsdosen nur bei einem Verzicht auf zusätzliche Chemotherapie günstig aus. CHOI [9], MIRA [53] und PEREZ [66, 67] unterstreichen die Notwendigkeit einer kombinierten Radio-Chemotherapie bei SCLC, sehen dann aber Dosen von unter 50 Gray als ausreichend an. Die Notwendigkeit einer Behandlung, ggf. mit Strahlen- und Chemotherapie, betont auch DAVIS [13] in seiner Studie an über 1500 Fällen von SCLC. Hierbei sieht er bei genauer Betrachtung derjenigen Patienten, die 2 Jahre überlebt haben, einen Vorteil für die Strahlentherapierten, unabhängig vom Stadium. Dies ist allerdings statistisch nicht signifikant. Wenn man wie SALAZAR et al

12: RECPAM: Recursive Partitioning Methodology [73]

[75] von einer höheren Strahlensensibilität kleinzelliger im Vergleich zu nicht-kleinzelligen Tumoren ausgeht, so muss eine intensivere Bestrahlung nicht zwingend eine Verbesserung erzielen.

4.6. Sonstige prognostische Faktoren

Einer der in der Literatur am häufigsten genannten prognostischen Faktoren ist der bzw. ein Gewichtsverlust (siehe Tabellen 20 und 21). Teilweise ist dieser Begriff nicht genau definiert [58, 85], ansonsten spricht man von einem Gewichtsverlust nach Abnahme zwischen mehr als 2 kg [61, 73] oder 10 lbs¹³ (ca. 4,5 kg) [3, 88] bzw. mehr als 5 % [39, 63, 90] oder 10% [17, 80] des Körpergewichtes innerhalb der letzten 6 Monate. Uns erscheint allerdings die genaue Quantifizierung des Gewichtsverlustes bei Anamneseerhebung schwierig.

Einige Autoren nennen eine Hypalbuminämie einen Faktor mit negativer Vorhersagekraft. Sowohl bei Untersuchungen über nicht-kleinzelligen [17, 80] als auch kleinzelligen Bronchialkrebs [10, 46, 85, 94] ist dieses Merkmal nach multivariater Analyse noch aussagekräftig. Ein erniedrigter Natrium-Spiegel scheint eher bei SCLC eine Rolle spielen zu können [61, 71, 85], eine Beobachtung, die man auch der Arbeit von BUCCHERI [4] entnehmen kann. In einigen Arbeiten wird auch das weiße Blutbild als prognostischer Faktor genannt [58, 63, 84], wobei hier mal die Leucocyten, mal die Lymphocyten Beachtung finden.

Im Falle genauer Aufschlüsselung einzelner Metastasenorte nennt IHDE [36] vor allem Leber und ZNS. Der frühen Filialisierung vor allem von Kleinzellern in das Gehirn und daraus resultierende, schlechtere Prognose [73] versucht man durch prophylaktische Schädelbestrahlung zu begegnen [9, 52].

Die NSE (Neuronenspezifische Enolase) wird von mehreren Autoren [z.B. 29, 46, 58] als aussagekräftiger Tumormarker benannt. JØRGENSEN [41] stellt die im Verhältnis zur LDH stärkere Aussagekraft der NSE im Falle eines kleinzelligen Bronchialcarcinoms dar, GRONOWITZ [29] sieht neben diesen beiden noch das TPA (Tissue polypeptide antigen), das CEA (Carcinoembryonales Antigen) und S-TK (Serum-Desoxythymidin-Kinase) als bedeutsam an. Diese haben auch im Falle von NSCLC Bedeutung, hier kommt noch das SCC (Squamous Cell Carcinoma Antigen) hinzu. FATEH-MOGHADAM et al [18] empfehlen für kleinzellige Carcinome NSE, evtl in Kombination mit CEA oder mit CYFRA 21-1 (Cytokeratin-19-Fragment), wobei das letztere für sie vor allem bei Nicht-Kleinzellern eine hohe prognostische Bedeutung hat. KANTERS [42] sowie VAN ZANDWIJK [101] nennen in ihren Literaturübersichten

13: lbs: Pounds (1 Pound = 0,4536 kg)

unter anderem K-ras-Onkogene als mögliche prognostische Faktoren, aber auch eine positive Einflussnahme durch teilweise gesteigerte Bildung von Blutgruppenantigen A in der Tumorzelle (siehe LEE [49]).

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die Anwendung von 3-D-Planungsverfahren zur Bestrahlung Auswirkungen auf die Überlebenszeit hat und welche prognostischen Faktoren wichtig sind. Zusätzlich wurde der Einfluss der 3-D-Planung auf die Häufigkeit einer strahlenbedingten Pneumonitis betrachtet. Unsere Ergebnisse wurden mit der Literatur verglichen. Als Grundlage dienten die Daten von 535 Patienten, die an einem Bronchialcarcinom erkrankt waren und in den Jahren 1983 bis 1992 in der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik deswegen bestrahlt wurden.

Die interessierenden Daten wurden den Krankenakten der Patienten entnommen und anschliessend in Form einer Tabelle mit dem Computer erfasst. Zur Untersuchung auf prognostische Faktoren sowie Überlebenszeiten teilten wir das Kollektiv in je einen Datensatz mit kleinzelligem (SCLC: 155 Patienten) und nicht-kleinzelligem (NSCLC: 380 Patienten) Bronchialcarcinom auf. Die statistische Auswertung erfolgte univariat für die Merkmale Alter, Geschlecht, Stadium, Karnofsky-Index, Histologie (bei NSCLC), Werte für Hämoglobin, Alkalische Phosphatase und Lactatdehydrogenase. Ferner wurde die Auswirkung einer Bestrahlungsdosis von mehr oder weniger als 50 Gray im Zielvolumen untersucht. Wir verwendeten Überlebenszeitberechnungen nach Kaplan-Meier. Die Prüfung auf Signifikanz erfolgte mittels des Log-Rank- und des Wilcoxon-Tests. Eine anschliessende multivariate Modellfindung mit Hilfe der Cox-Regression diente zur Beschreibung der unser Patientengut am Besten beschreibenden voneinander unabhängigen Merkmale. Hierfür konnte allerdings nur der Teil der Datensätze verwendet werden, für die die Variablen vollständig vorlagen (NSCLC: 167 Patienten, SCLC: 54 Patienten).

Die Fälle von Pneumonitis wurden in Schweregrade unterteilt und die Häufigkeiten berechnet.

Die langfristige Prognose für Bronchialcarcinome hat sich durch die aufwendige Planung nicht verbessert, sie ist weiterhin äusserst schlecht. Die Überlebenszeiten, vor allem für die auf Grund der höheren Patientenzahlen in unserer Studie besser vergleichbaren Stadien IIIa und IIIb, haben sich gegenüber denjenigen aus der Literatur nicht deutlich verändert. Dies gilt sowohl für kleinzellige als auch nicht-kleinzellige Carcinome.

Allerdings konnte durch die computerunterstützte genaue Berechnung der Strahlendosen am Tumor sowie im umliegenden Gewebe offensichtlich eine

grössere Schonung der gesunden Lungenteile erreicht werden. Die Häufigkeit einer Pneumonitis sank von weit über 20 % in den 70er Jahren auf nunmehr knapp 13 % in unserem Beobachtungszeitraum. Die Inzidenz tödlicher Pneumonitisfälle lag mit weniger als 1 % in unserer Klinik unter der von fast 9 % vor Einführung der 3-D-Planung.

Die univariaten Überlebenszeitberechnungen zeigten in beiden Gruppen den Karnofsky-Index, d.h. den Allgemeinstatus des Patienten bei Vorstellung, sowie das Stadium der Erkrankung als einen die Prognose beeinflussenden Faktor. Allerdings war die Ausdehnung der Krankheit bei den Kleinzellern nur im Wilcoxon-Test statistisch signifikant, die anderen im Log-Rank-Test. Im Falle einer Erkrankung an nicht-kleinzelligem Bronchialtumor zeigten sich bei uns normale Werte für die AP sowie eine Bestrahlung mit mehr als 50 Gray als prognostisch günstige Merkmale. Bei Kleinzellern war dies nicht der Fall. Alter, Geschlecht sowie Blutwerte für Hämoglobin und LDH hatten sowohl bei NSCLC und SCLC keine Aussagekraft, die histologischen Typen bei nicht-kleinzelligem Bronchialcarcinom auch nicht.

Die Modellfindung mittels der Cox'schen Regressionsanalyse ergab, dass die Gruppe der NSCLC mit den voneinander unabhängigen Parametern niedriges Alter, reguläre Werte für Hb und LDH und gutem Karnofsky-Index sowie dann möglicher höherer Bestrahlungsdosis am besten beschrieben wird. Diese dienen somit für diese als anwendbare prognostische Faktoren. Für den Teil der Patienten, die an einem kleinzelligen Bronchialcarcinom erkrankt waren, erwiesen sich bei uns ein günstiger Karnofsky-Index, ein Alter unter 60 Jahren, niedrige LDH-Werte sowie ein frühes Tumorstadium als günstig.

In der Literatur finden sich zu den einzelnen Merkmalen sehr unterschiedliche Erkenntnisse. Die von uns genannten prognostischen Faktoren finden sich bei einigen Autoren, andere können dies nicht bestätigen. Einzig der Karnofsky-Index erweist sich, wie STANLEY [88] sagt, als der vielleicht einzige und wichtigste Prognosefaktor bei Bronchialcarcinomen - er wird in fast allen Arbeiten genannt. Spezielle Tumormarker dienen eher der Verlaufskontrolle als der Prognose.

Zusammenfassend ergibt sich für uns, dass, falls entsprechend günstige Prognosefaktoren vorliegen, die exakte Planung einer Strahlentherapie zur Maximierung der Wirkung am Tumor und zur grösstmöglichen Schonung umliegender Strukturen einen Fortschritt darstellt. So konnte die Anzahl der Pneumonitiden gesenkt werden. Eine spürbare Verbesserung der Prognose erreichten wir jedoch nicht. Auch ergab sich keine Neubewertung der bereits bekannten prognostischen Faktoren. Dem Allgemeinzustand des Patienten, der

seinen Ausdruck im Karnofsky-Index findet und sich auch in dieser Studie als wichtiger Einflussfaktor erwies, sollte weiterhin grosse Aufmerksamkeit geschenkt werden. Durch eine noch bessere Betreuung und Behandlung zusätzlicher Erkrankungen des Krebspatienten kann so vielleicht endlich eine spürbare Verbesserung der Prognose erreicht werden.

6. Literaturverzeichnis

- 1: Aisner J, Hansen HH: Commentary: Current status of chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1981, 65: 979-986
- 2: Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB: Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-Patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 1990, 8: 1563-1574
- 3: Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB: Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991, 9: 1618-1626
- 4: Buccheri G, Ferrigno D: Prognostic factors in lung cancer: tables and comments. *Eur Respir J* 1994, 7: 1350-1364
- 5: Bülzebruck H, Gsegnet G, Drings P: Ein multivariates Prognosemodell für Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) ohne tumorspezifische Therapie. *Z Herz-, Thorax-, Gefäßschir* 1991, 5: 191-200
- 6: Burke HB, Henson DE: Criteria for prognostic factors and for an enhanced prognostic system. *Cancer* 1993, 72: 3131-3135
- 7: Byhardt RW, Pajak TF, Emami B, Herskovic A, Doggett RS, Olsen LA: A phase I/II study to evaluate accelerated fractionation via concomitant boost for squamous, adeno and large cell carcinoma of the lung: report of Radiation Therapy Oncology Group 84-07. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1993, 26: 459-468
- 8: Chahinian AP, Pajak TF, Holland JF, Norton L, Ambinder RM, Mandel EM: Diffuse malignant mesothelioma. *Ann Int Med* 1982, 96: 746-755
- 9: Choi CH, Carey RW: Small cell anaplastic carcinoma of lung. *Cancer* 1976, 37: 2651-2657
- 10: Cohen MH, Makuch R, Johnston-Early A, Ihde DC, Bunn PA, Fossieck BE, Minna JD: Laboratory parameters as an alternative to performance status in prognostic stratification of patients with small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1981, 65: 187-195
- 11: Cox DR: Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc B* 1972, 34: 187-220
- 12: Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, Shin KH, Emami B, Pajak TF: A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with ≥ 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol* 1990, 8: 1543-1555

- 13: Davis S, Wright PW, Schulman SF, Scholes D, Thorning D, Hammar S: Long-term survival in small-cell carcinoma of the lung: a population experience. *J Clin Oncol* 1985, 3: 80-91
- 14: Dold U: Thoraxorgane. In: Dold U, Hermanek P, Höffken K, Sack H: *Praktische Tumorthherapie*. 4.Auflage Springer, Berlin Heidelberg New York 1993: 199-220
- 15: Doll R, Hill AB: Mortality in relation to smoking: ten years' observations of British doctors. *Brit Med J* 1964, 1: 1399-1410, 1460-1467
- 16: Eich F, Sybrecht GW: Tumoren der Bronchien und der Lunge. In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K: *Innere Medizin*. 2.Auflage Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore 1993: 1135-1141
- 17: Espinosa E, Feliu J, Zamora P, González Barón M, Sánchez JJ, Ordóñez A, Espinosa J: Serum albumin and other prognostic factors related to response and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995, 12: 67-76
- 18: Fateh-Moghadam A, Stieber P: Tumormarker und ihr sinnvoller Einsatz. 2.Auflage Editiones Roche, Basel 1993: 44-45, 62-64
- 19: Feinstein AR: Symptomatic patterns, biologic behavior, and prognosis in cancer of the lung. *Ann Int Med* 1964, 61: 27-43
- 20: Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK: The Will Rogers phenomenon. *N Engl J Med* 1985, 312: 1604-1608
- 21: Feld R, Arriagada R, Ball DL, Mattson K, Sørensen JB: Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a consensus report. *Lung cancer* 1991, 7: 3-5
- 22: Feld R, Borges M, Giner V, Ginsberg R, Harper P, Klastersky J, Lacquet L, Paesmans M, Payne D, Rosell R, Sause W, Sculier JP, Shaw E, Sørensen JB, Splinter T, Stahel R, Bunn P: Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 1994, 11 Suppl 3: 19-23
- 23: Ferguson MK, Skosey C, Hoffman PC, Golomb HM: Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer. *J Clin Oncol* 1990, 8: 1402-1407
- 24: Fielding LP, Henson DE: Multiple prognostic factors and outcome analysis in patients with cancer. *Cancer* 1993, 71: 2426-2429
- 25: Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC: Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1986, 4: 702-709

- 26: Gail MH, Eagan RT, Feld R, Ginsberg R, Goodell B, Hill L, Holmes EC, Lukeman JM, Mountain CF, Oldham RK, Pearson FG, Wright PW, Lake WH: Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. *Cancer* 1984, 54: 1802-1813
- 27: Gehan E: A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily single-censored samples. *Biometrika* 1965, 52: 203-223
- 28: Goldman RD, Kaplan NO, Hall TC: Lactic dehydrogenase in human neoplastic tissues. *Cancer Res* 1964, 24: 389-399
- 29: Gronowitz JS, Bergström R, Nôu E, Pålman S, Brodin O, Nisson S, Källander CFR: Clinical and serologic markers of stage and prognosis in small cell lung cancer - a multivariate analysis. *Cancer* 1990, 66: 722-732
- 30: Häring R, Karavias T: Lunge. In: Berchtold R, Hamelmann H, Peiper HJ: *Chirurgie*. 2.Auflage Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore 1990: 509-532
- 31: Hermanek P, Sobin LH: UICC - TNM-Klassifikation maligner Tumoren, Revision 1992. Springer, Berlin Heidelberg New York 1992: 8-14, 79-82
- 32: Herold G: Bronchialkarzinom. In: Herold G: *Innere Medizin*. Eigenverlag, Köln 1994: 291-295
- 33: Herrmann T, Voigtmann L, Knorr A, Lorenz J: Zum Reperaturverhalten der Lunge - experimentelle und klinische Ergebnisse. *Strahlenther Onkol* 1987, 163: 370-377
- 34: Holsti LR, Mattson K: A randomized study of split-course radiotherapy of lung cancer: long term results. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1980, 6: 977-981
- 35: Hyde L, Yee J, Wilson R, Patno ME: Cell type and the natural history of lung cancer. *JAMA* 1965, 193: 52-54
- 36: Ihde DC, Makuch RW, Carney DN, Bunn PA, Cohen MH, Matthews MJ, Minna JD: Prognostic implications of stage of disease and sites of metastases in patients with small cell carcinoma of the lung treated with intensive combination chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1981, 123: 500-507
- 37: Ihde DC: Chemotherapy of lung cancer. *N Engl J Med* 1992, 327: 1434-1441
- 38: Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, Greenwald P, Chorost S, Tucci C, Zaman MB, Melamed MR, Kiely M, McKneally MF: Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med* 1990, 323: 632-636

- 39: Jeremic B, Shibamoto Y: Pre-treatment prognostic factors in patients with Stage III non-small cell lung cancer treated with hyperfractional radiation therapy with or without concurrent chemotherapy. *Lung Cancer* 1995, 13: 21-30
- 40: Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Djuric L: Randomized Trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995,13: 452-458
- 41: Jørgensen LGM, Østerlind K, Hansen HH, Cooper EH: The prognostic influence of serum neuron specific enolase in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1988, 58: 805-807
- 42: Kanters SDJM, Lammers JWJ, Voest EE: Molecular and biological factors in the prognosis of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1995, 8: 1389-1397
- 43: Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *Am Stat Assoc J* 1958, 53: 457-481
- 44: Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH: The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1948, 1: 634-656
- 45: Kaufmann H: Tumorklassifikation und Dokumentation. In: Scherer E: *Strahlentherapie - Radiologische Onkologie*. 3.Auflage Springer, Berlin Heidelberg New York 1987: 335-353
- 46: Kelbel C, Omid S, Westermeier T, Lorenz J: Prognosefaktoren des kleinzelligen Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 1994, 48: 475-480
- 47: Lanzotti VJ, Thomas DR, Boyle LE, Smith TL, Gehan EA, Samuels ML: Survival with inoperable lung cancer - an integration of prognogostic variables based on simple clinical criteria. *Cancer* 1977, 39: 303-313
- 48: Lassen U, Østerlind K, Hansen M, Dombernowsky P, Bergman B, Hansen HH: Long-term survival in small-cell lung cancer: posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years - an analysis of 1,714 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1995, 13: 1215-1220
- 49: Lee JS, Ro JY, Sahin AA, Hong WK, Brown BW, Mountain CF, Hittelman WN: Expression of blood-group antigen A - a favorable prognostic factor in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991, 324: 1084-1090
- 50: Levine MN, Browman GP, Gent M, Roberts R, Goodyear M: When is a prognostic factor useful?: A guide for the perplexed. *J Clin Oncol* 1991, 9: 348-356
- 51: von Lieven H: Ergebnisse 3 D geplanter Radiotherapie beim Bronchialcarcinom. *Strahlenther Onkol* 1997, 173: 584

- 52: Maurer LH, Pajak T, Eaton W, Comis R, Chahinian P, Faulkner C, Silberfarb PM, Henderson E, Rege VB, Baldwin PE, Weiss R, Rafla S, Prager D, Carey R, Perry M, Choi NC: Combined modality therapy with radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in limited small-cell carcinoma of the lung: a phase III Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1985, 3: 969-976
- 53: Mira JG, Livingston RB, Moore TN, Chen T, Batley F, Bogardus CR, Considine B, Mansfield CM, Schlosser J, Seydel HG: Influence of chest radiotherapy in frequency and patterns of chest relapse in disseminated small cell lung carcinoma. *Cancer* 1982, 50: 1266-1272
- 54: Mountain CF: Prognostic implications of the international staging system for lung cancer. *Semin Oncol* 1988, 15: 236-245
- 55: Müller KM, Brockmann M: Lunge. In: Böcker W, Denk H, Heitz PD: Pathologie. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore 1997: 534-567
Die Rechte für die Abbildung liegen beim Urban & Fischer Verlag.
- 56: Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, Roth JA, Mountain CF: Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995, 60: 466-472
- 57: O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ, Groshen S, Trust A, Fiore JJ, Kelsen DP, Heelan RT, Golbey RB: Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1986, 4: 1604-1614
- 58: Ohlhauser C, Bülzebruck H, Ebert W, Drings P, Wannemacher M: Prognostic factors for surviving in inoperable non-small-cell lung cancer: a multivariate regression analysis of 456 patients with radiation therapy. *Onkologie* 1997, 20: 126-131
- 59: Orr ST, Aisner J: Performance status assessment among oncology patients: a review. *Cancer Treat Rep* 1986, 70: 1423-1429
- 60: Østerlind K, Hansen HH, Hansen M, Dombernowsky P, Andersen PK: Long-term disease-free survival in small-cell carcinoma of the lung: a study of clinical determinants. *J Clin Oncol* 1986, 4: 1307-1313
- 61: Østerlind K, Andersen PK: Prognostic factors in small cell lung cancer: Multivariate Model based on 778 patients treated with or without irradiation. *Cancer Res* 1986, 46: 4189-4194
- 62: Østerlind K: Factors confounding evaluation of treatment effect in lung cancer. *Lung Cancer* 1994, 10 Suppl 1: 97-103

- 63: Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, Michel J, Van Cutsem O, Sergysels R, Mommen P, Klastersky J: Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: Univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. *J Clin Oncol* 1995, 13: 1221-1230
- 64: Perez CA, Stanley K, Rubin P, Kramer S, Brady L, Perez-Tamayo R, Brown GS, Concannon J, Rotman M, Seydel HG: A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1980, 45: 2744-2753
- 65: Perez CA, Stanley K, Grundy G, Hanson W, Rubin P, Kramer S, Brady LW, Marks JE, Perez-Tamayo R, Brown GS, Concannon JP, Rotman M: Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1982, 50: 1091-1099
- 66: Perez CA, Einhorn L, Oldham RK, Greco FA, Cohen HJ, Silberman H, Krauss S, Hornback N, Comas F, Omura G, Salter M, Keller JW, McLaren J, Kellermeier R, Storaasli J, Birch R, Dandy M: Randomized trial of radiotherapy to the thorax in limited small-cell carcinoma of the lung treated with chemotherapy and elective brain irradiation: a preliminary report. *J Clin Oncol* 1984, 2: 1200-1208
- 67: Perez CA, Bauer M, Edelstein S, Gillespie BW, Birch R: Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1986, 12: 539-547
- 68: Peto R, Peto J: Asymptotically efficient rank invariant test procedures. *J R Statist Soc A* 1972, 135: 185-207
- 69: Petrovich Z, Mietlowski W, Ohanian M, Cox J: Clinical report on the treatment of locally advanced lung cancer. *Cancer* 1977, 40: 72-77
- 70: Petrovich Z, Stanley K, Cox JD, Paig C: Radiotherapy in the management of locally advanced lung cancer of all cell types. *Cancer* 1981, 48: 1335-1340
- 71: Rawson NSB, Peto J: An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1990, 61: 597-604
- 72: Sagman U, Feld R, Evans WK, Warr D, Shepherd FA, Payne D, Pringle J, Yeoh J, DeBoer G, Malkin A, Ginsberg R: The prognostic significance of pretreatment serum lactate dehydrogenase in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991, 9: 954-961
- 73: Sagman U, Maki E, Evans WK, Warr D, Shepherd FA, Sculier JP, Haddad R, Payne D, Pringle JF, Yeoh JL, Ciampi A, DeBoer G, McKinney S, Ginsberg R, Feld R: Small-cell carcinoma of the lung: derivation of a prognostic staging system. *J Clin Oncol* 1991, 9: 1639-1649

- 74: Sakurai, M, Shinkai T, Eguchi K, Sasaki Y, Tamura T, Miura K, Fujiwara Y, Otsu A, Horiuchi N, Nakano H, Nakagawa K, Hong WS, Saijo N: Prognostic factors in non-small cell lung cancer: multiregression analysis in the National Cancer Center Hospital (Japan). *J Cancer Res Clin Oncol* 1987, 113: 563-566
- 75: Salazar OM, Rubin P, Brown JC, Feldstein ML, Keller BE: Predictors of radiation response in lung cancer. *Cancer* 1976, 37: 2636-2650
- 76: Seeber S, Schmidt CG, Holfeld H, Scherer E: Integrale Behandlung (Chemo- und Radiotherapie) des inoperablen Bronchialkarzinoms. *Dtsch med Wschr* 1977, 102: 147-152
- 77: Seibel RM, Wendt BK: Immunglobuline zur Prophylaxe der Strahlenpneumonitis nach großvolumiger Bestrahlung beim Bronchialkarzinom. *Onkologie* 1986, 9: 43-47
- 78: Seifert G: Atmungsorgane - Tumoren. In: Eder M, Gedigk P: *Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*. 33. Auflage Springer, Berlin Heidelberg New York 1990: 686-693
- 79: Sherman DM, Weichselbaum R, Hellmann S: The characteristics of long-term survivors of lung cancer treated with radiation. *Cancer* 1981, 47: 2575-2580
- 80: Shinkai T, Eguchi K, Sasaki Y, Tamura T, Ohe Y, Kojima A, Oshita F, Miya T, Okamaoto H, Iemura K, Saijo N: A prognostic-factor risk index in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin-containing combination chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992, 30: 1-6
- 81: Sigmund G, Slanina J, Hinkelbein W: Diagnosis of radiation-pneumonitis. In: Hinkelbein W, Bruggmoser G, Frommhold H, Wannemacher M: *Acute and long-term side-effects of radiotherapy*. Springer, Berlin Heidelberg New York 1993: 123-131
- 82: Simon R: Importance of prognostic factors in cancer clinical trials. *Cancer Treat Rep* 1984, 68: 185-192
- 83: Slanina J, Wannemacher M, Bruggmoser G, Krüger HU: Die pulmonale Reaktion im Röntgenbild. *Radiologie* 1982, 22: 74-82
- 84: Sørensen JB, Badsberg JH, Olsen J: Prognostic factors in inoperable adenocarcinoma of the lung: a multivariate regression analysis of 259 patients. *Cancer Res* 1989, 49: 5748-5754
- 85: Souhami RL, Bradbury I, Geddes DM, Spiro S G, Harper PG, Tobias JS: Prognostic significance of laboratory parameters measured at diagnosis in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1985, 45: 2878-2882
- 86: Spiegelman D, Maurer LH, Ware JH, Perry MC, Chahinian AP, Comis R, Eaton W, Zimmer B, Green M: Prognostic factors in small-cell carcinoma of the lung: an analysis of 1,521 patients. *J Clin Oncol* 1989, 7: 344-354

- 87: Spiessl B: TNM-Atlas - Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation malignen Tumoren. 3. Auflage Springer, Berlin Heidelberg New York 1992: 140-151
- 88: Stanley KE: Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. J Natl Cancer Inst 1980, 65: 25-32
- 89: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden: Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland 1997. Metzler-Poeschel Verlag, Stuttgart 1997
- 90: Takigawa N, Segawa Y, Okahara M, Maeda Y, Takata I, Kataoka M, Fujii M: Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. Lung Cancer 1996, 15: 67-77
- 91: Thomas L: Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 4.Auflage Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg 1992: 50-66
- 92: Thüringer E, Pfeifer U: Bedeutung von Vordiagnostik und klinischer Parameter für Therapieplanung und Prognostik beim Bronchialcarcinom / Megavolttherapie des Bronchuscarcinoms unter Berücksichtigung der computeroptimierten Technik. Inaugural-Dissertation, Justus-Liebig-Universität Giessen 1980
- 93: Troß HL: Die Strahlenpneumonitis als Komplikation der Radiotherapie des Bronchialkarzinoms: Retrospektive Studie und klinische Untersuchungen. Inaugural-Dissertation, Justus-Liebig-Universität Giessen 1991
- 94: Vincent MD, Ashley SE, Smith IE: Prognostic factors in small cell lung cancer: a simple prognostic index is better than conventional staging. Eur J Cancer Clin Oncol 1987, 23: 1589-1599
- 95: WHO: The World Health Organization histological typing of lung tumours - second edition. Am J Clin Pathol 1982, 77: 123-136
- 96: Wigren T, Oksanen H, Kellolumpu-Lehtinen P: A practical prognostic index for inoperable non-small cell lung cancer. J Cancer Res Clin Oncol 1997, 123: 259-266
- 97: Weitowitz HJ: Asbeststaublungerkrankung (Asbestose) in Verbindung mit Lungenkrebs. In: Valentin H, Lehnert G, Petry H, Weber G, Wittgens H, Weitowitz HJ: Arbeitsmedizin, Band 2. 3.Auflage. Thieme, Stuttgart New York 1985: 252-261
- 98: Weitowitz HJ, Lange HJ, Rödelberger K, Ulm K, Giesen T, Weitowitz RH, Pache L: Berufskrebsstudie Asbest: Möglichkeiten und Grenzen epidemiologischer Todesursachenforschung in der Bundesrepublik Deutschland. Dtsch Med Wschr 1986, 111: 490-499

- 99: Wolf J, Patno ME, Roswit B, D'Esopo N: Controlled study of survival of patients with clinically inoperable lung cancer treated with radiation therapy. *Am J Med* 1966, 40: 360-367
- 100: Wolf M, Holle R, Hans K, Drings P, Havemann K: Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): The role of sex as a predictor for survival. *Br J Cancer* 1991, 63: 986-992
- 101: van Zandwijk N; Mooi WJ, Rodenhuis S: Prognostic factors in NSCLC. Recent experiences. *Lung Cancer* 1995, 12 Suppl 1: 27-33
- 102: Zubrod CG, Schneiderman M, Frei E III, Brindley C, Gold GL, Shnider B, Oviedo R, Gorman J, Jones R, Jonsson U, Colsky J, Chalmers T, Ferguson B, Dederick M, Holland J, Selawry O, Regelson W, Lasagna L, Owens AH: Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramidate. *J Chronic Dis* 1960, 11: 7-33

Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mir sowohl während des Studiums als auch in der Zeit danach eine ständige Unterstützung waren.

Ich danke Herrn Professor von Lieven für seine unendliche Geduld und die viele Zeit, die er sich immer wieder genommen hat.

Dank gebührt auch folgenden Personen: Frau Hermann und Herrn Dr. Bödeker (Institut für medizinische Informatik), Frau Becker, Frau Morsch, Frau Diehl (Sekretariat Prof. von Lieven), Dr. Flegel (WCR-Klinik), Herrn Fedak (Archiv Uniklinik), Herrn Lang (Archiv WCR), Prof. Morr und Mitarbeiter (Klinik Waldhof), Nancy Bitsch (DIE RHEINPFALZ, Ludwigshafen) , meinem Bruder und Philip Morris. Vielen Dank auch an Frau Jasmin Akhavan für ihre Mitarbeit und viel Glück für ihre Doktorarbeit.

Und, last, but not least, bedanke ich mich auch noch bei meinen ehemaligen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Kreiskrankenhauses Bad Hersfeld für ihre Aufmunterungen.

Lebenslauf

Name: Maurice Ulrich Eckhard Kaufmann

Geburtstag: 29. Oktober 1968

Geburtsort: Essen

Eltern: Elisabeth Kaufmann-Ritter, Richterin
Prof. Dr. Horst Kaufmann, Radiologe und Strahlentherapeut

Schulbildung:

1975-1976: Carl-Bosch-Schule, Limburgerhof (Landkreis Ludwigshafen)

1976-1979: Karl-Kreuter-Schule, Ludwigshafen/Rhein

1979-1988: Geschwister-Scholl-Gymnasium, Ludwigshafen/Rhein

Dienst:

1988-1990: Zivildienst bei der Johanniter-Unfall-Hilfe, Ludwigshafen/Rhein

Studium:

1990-1996: Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Giessen

1993-1996: Zweitstudium der Sportwissenschaften, Universität Giessen

Famulaturen:

1992: Innere Medizin, Berchtesgaden

1993: Geburtshilfe und Gynäkologie, Burnley, England

Strahlentherapie, Uniklinik Giessen

Neurologie, Minden

1994: Chirurgie, Austin/Texas, USA

Geburtshilfe und Gynäkologie, Northeim/Han.

Arbeitsmedizin, Fa. KSB, Frankenthal/Pfalz

Pädiatrie, Lörrach

HNO, Bad Lippspringe

Praktisches Jahr:

I. Tertial: Geburtshilfe und Gynäkologie, Bad Hersfeld

II. Tertial: Innere Medizin, Uniklinik Giessen

III. Tertial: Chirurgie, Richmond/Virginia, USA und Uniklinik Giessen

AiP:

1996-1998: Frauenklinik des Kreiskrankenhauses Bad Hersfeld GmbH
bis 31.7.97 unter Leitung von Prof. Dr. Dehnhard
ab 1.8.97 unter Leitung von Prof. Dr. Knitza

Assistenzarzt:

seit 1.10.1998: Frauenklinik des St. Marienkrankenhauses Ludwigshafen/Rhein
unter Leitung von PD Dr. Grillo