

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. M. Flentje

**Palliative hypofraktionierte Bestrahlung bei nicht kleinzelligem
Bronchialkarzinom**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Bernadette Assenbrunner
aus Würzburg

Würzburg, Mai 2012

Referent: Prof. Dr. med. M. Flentje
Korreferent: Prof. Dr. med. M. Schmidt
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 25.11.2013

Die Promovendin ist Ärztin

Gewidmet meinen Eltern
Alice und Franz Assenbrunner

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Fragestellung	3
3. Methoden und Definitionen.....	4
3.1. Aktenzugang und Auswertung	4
3.2. Erfasste Daten.....	5
3.3. Definitionen	6
3.3.1. TNM-Klassifikation	6
3.3.2. Stadiengruppierung nach UICC	7
3.3.3. Karnofsky-Index	7
3.3.4. HCT-CI-Score („modifizierter Charlson Score“)... ..	8
3.3.5. Common Terminology Criteria for Adverse Events	9
3.4. Statistische Methoden.....	10
4. Ergebnisse.....	12
4.1. Patientencharakteristik	12
4.1.1. Biometrie	12
4.1.2. Tumorlokalisierung.....	12
4.1.3. Histologie	12
4.1.4. Stadien	12
4.1.5. Karnofsky-Index	13
4.1.6. Begleiterkrankungen.....	13
4.1.7. Hämoglobinwert und Einsekundenkapazität	13
4.1.8. Gewichtsverlust	13
4.2. Behandlungscharakteristik.....	15
4.2.1. Gründe für die Entscheidung zum palliativen Vorgehen	15
4.2.2. Fraktionierung und Gesamtdosis	15
4.2.3. Mittlere Lungendosen.....	15
4.2.4. Größe des Planungszielvolumens (PTV).....	15

4.3. Verteilung der Patienten- und Behandlungscharakteristika	16
4.3.1. Charakteristika mit gleicher Verteilung	16
4.3.2. Charakteristika mit ungleicher Verteilung	17
4.3.3. Mediansplit	19
4.4. Gesamtüberleben	20
4.5. Einflussfaktoren auf die Gesamtüberlebenszeit	22
4.5.1. Bivariate Analyse	22
4.5.2. Multivariate Analyse	28
4.6. Überlebenszeiten bis zum tumorbedingten Tod	31
4.7. Endpunkt tumorbedingter Tod: Einflussfaktoren	32
4.7.1. Bivariate Analyse	32
4.7.2. Multivariate Analyse	33
4.8. Lokaler Progress	34
4.8.1. Häufigkeiten von Lokalrezidiven	34
4.8.2. Zeitraum bis zum lokalen Progress	34
4.8.3. Einflussfaktoren auf die lokale Kontrolle.....	35
4.8.3.1. Bivariate Analyse des Bestrahlungsvolumens.....	35
4.8.3.2. Bivariate Analyse der Gesamtdosis	36
4.8.3.3. Multivariate Analyse PTV und Gesamtdosis	39
4.9. Systemischer Progress	40
4.9.1. Häufigkeiten des systemischen Progresses.....	40
4.9.2. Zeitraum bis zum systemischen Progress	40
4.9.3. Vergleich des Zeitraums bis zum lokalen vs. systemischen Progress	41
4.10. Langzeitüberleben	43
4.11. Wirkung	45
4.11.1. Allgemeinzustand	45
4.11.2. Infektionen	45
4.12. Nebenwirkungen.....	46
4.12.1. Ösophagitis	46

4.12.2. Pneumonitis	46
5. Diskussion	48
5.1. Allgemeines	48
5.2. Charakteristika mit ungleicher Verteilung	51
5.3. Gesamtüberleben	51
5.4. Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit.....	53
5.5. Lokaler Progress	56
5.6. Einflussfaktoren auf den lokalen Progress	58
5.7. Systemischer Progress	58
5.8. Langzeitüberleben	59
5.9. Wirkung und Nebenwirkung	60
6. Zusammenfassung	63
7. Abkürzungen	65
8. Anhang	66
8.1. Anschreiben Hausärzte	66
8.2. Fragebogen Hausärzte	67
8.3. P-Werte der bivariaten Analyse, Endpunkt tumorbedingter Tod	68
9. Literaturverzeichnis	69

1. Einleitung

Weltweit stellt das Bronchialkarzinom mit 1,6 Millionen neuen Fällen pro Jahr (Hirsh et al, 2011) eine der häufigsten Tumorarten überhaupt dar und ist gleichzeitig die führende Krebstodesursache in Ländern der westlichen Welt (Maione et al, 2010; Goeckenjan et al, 2010). Die Zahl der Neuerkrankungen unter Frauen steigt noch an (Hammerschmidt et al, 2009; Goeckenjan et al, 2010). Der Anteil nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome macht 80-85% aller Lungenkarzinome aus (Julian et al, 2008; Maione et al, 2010). Da Frühsymptome fehlen, wird in 70% der Fälle die Diagnose erst in einem der fortgeschrittenen Stadien IIIB oder IV gestellt, in denen ein kurativer Therapieansatz in der Regel nicht mehr möglich ist (Budach et al, 2004; Hammerschmidt et al, 2009). Somit wird deutlich, dass der Palliativtherapie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom eine überaus große Bedeutung zukommt. Neben dem Stadium der Erkrankung sind auch die Ressourcen des Patienten (Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Vorbehandlungen) entscheidend dafür, ob dieser potentiell kurativ behandelt werden kann. Bei der Mehrzahl der Patienten ist dies nicht der Fall (Toy et al, 2003).

In der Palliativtherapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms spielt sowohl die Chemotherapie, als auch die Radiotherapie eine Rolle. Anders als beim kurativen Therapieansatz werden diese beiden Modalitäten jedoch aufgrund der hohen Toxizität nicht simultan eingesetzt (Budach et al, 2004).

Die Weiterentwicklung der palliativen Chemotherapie hin zu Substanzen mit größerer therapeutischer Breite und längeren Überlebenszeiten von bis zu 12 Monaten (Hammerschmidt et al, 2009) ließ deren Anwendung in der letzten Zeit steigen (Fairchild et al, 2008). Allerdings ist nicht jeder Patient einer solchen Behandlung zugänglich. Es gilt, wesentliche Begleiterkrankungen, Vorbehandlungen, den Allgemeinzustand und das Alter zu berücksichtigen (Hammerschmidt et al, 2009; Blanchard et al, 2011). Bis zu 40% der Patienten mit Bronchialkarzinom sind bei Diagnosestellung älter als 70 Jahre (Maione et al, 2010) und 30-40% der Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom haben einen grenzwertig bis schlechten Allgemeinzustand (Lilenbaum et al, 2009). Standardmäßig wird eine kombinierte Chemotherapie jedoch nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand unter

70 Jahren ohne wesentliche Komorbiditäten empfohlen (Hennessy et al, 2003, Hirsh et al, 2011). Einige Autoren sprechen sich daher dafür aus, ältere Patienten sowie Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand wenn chemotherapeutisch, dann nur mit einer einzelnen Substanz zu behandeln (Thatcher et al, 2008; Lilenbaum et al, 2009).

Im Gegensatz hierzu ist der Einsatz einer palliativen Radiotherapie bei etwas anderer Zielsetzung weniger limitiert. Diese Zielsetzung beinhaltet neben der Linderung von Symptomen, die durch ein lokales Tumorwachstum verursacht werden die Prophylaxe von Komplikationen, den Erhalt der Lebensqualität, eine zeitbegrenzte lokale Kontrolle, sowie einen potenziell lebensverlängernden Effekt (Oorschot et al, 2009).

Welches Bestrahlungsregime in der Praxis zur Anwendung kommt, basiert leider häufiger auf Erfahrungswerten als auf Forschungsergebnissen (Lester et al, 2009). In einzelnen Fällen kann eine Hochdosisbestrahlung mit dem Ziel einer lokalen Langzeitkontrolle eingesetzt werden, in der palliativen Situation werden jedoch meist niedrigere Gesamtdosen appliziert (Toy et al, 2003). Um die Belastungen für einen Patienten mit verkürzter Lebenserwartung möglichst gering zu halten, hat sich das Konzept der Hypofraktionierung durchgesetzt. Im Gegensatz zu konventionellen Schemata wird dabei die Einzeldosis erhöht, wodurch sich die Behandlungsdauer insgesamt verkürzt. Tägliche Transporte, Lagerungen und Zeitaufwand werden somit eingespart. Diese Vorteile müssen gegen eine mögliche Verstärkung der Akuttoxizität abgewogen werden (Kramer et al, 2005; Oorschot et al, 2009).

Die optimale Dosis und Fraktionierung einer palliativen hypofraktionierten Bestrahlung stehen allerdings noch nicht fest und über verschiedene Schemata wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Toy 2003 et al; Kramer et al, 2005).

2. Fragestellung

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Effektivität des hypofraktionierten Bestrahlungsschemas mit 13 bis 15 Fraktionen zu jeweils 3 Gy zu überprüfen.

Hierzu untersuchten wir die Überlebenszeiten, die Zeitdauer bis zum lokalen und bis zum systemischen Progress, die Häufigkeiten der Progresse, sowie Wirkung und Nebenwirkungen. Des Weiteren prüften wir verschiedene Einflussgrößen auf die Überlebenszeit.

Die genannten Untersuchungen führten wir in einem Patientengut durch, das aus zwei unterschiedlichen Gruppen bestand. Die eine Gruppe umfasste solche Patienten, die bei Therapiebeginn bereits metastasiert waren (M1), die andere Gruppe diejenigen, die zu diesem Zeitpunkt noch keine Fernmetastasen hatten (M0). Da alle Patienten bei Behandlungsbeginn aus unterschiedlichen Gründen (schwere Begleiterkrankungen, hohes Alter, schlechter Allgemeinzustand oder M1-Situation) als palliativ eingestuft worden waren, war von Interesse ob und inwiefern sich diese beiden Gruppen im Vergleich bei o.g. Untersuchungen unterscheiden.

3. Methoden und Definitionen

3.1. Aktenzugang und Auswertung

Zur Beantwortung o.g. Fragestellung untersuchten wir die Daten von 57 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchiakarzinom, die sich in der Zeit von Januar 2006 bis Dezember 2008 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg einer hypofraktionierten Bestrahlung unterzogen. Eingeschlossen wurden somit nur solche Patienten, die vor Beginn der Radiatio als palliativ eingestuft worden waren. Dazu zählten Patienten im Stadium IIIB oder IV, sowie Patienten im Stadium IB bis IIIA, die infolge eines schlechten Allgemeinzustandes oder schwerer Begleiterkrankungen nicht mehr kurativ behandelbar waren.

Die Datenerhebung erfolgte zunächst sowohl aus den Krankenakten des Archivs, als auch über das Klinikinformationssystem SAP der Universitätsklinik Würzburg. Hierbei wurden die Patienten- und Tumormerkmale, Behandlungspläne und Bestrahlungsnebenwirkungen erfasst (siehe Kapitel 3.2.). Soweit die Nachsorge der Patienten nicht universitätsklinikintern verlief, musste das follow up über eine aktive schriftliche und/oder telefonische Nachfrage bei Hausärzten, zuletzt betreuenden Fachärzten und Krankenhäusern komplettiert werden (Anschreiben und Fragebogen siehe Anhang unter 8.1. und 8.2.). Der Gewinn von verwertbaren Informationen über einen lokalen Progress, Entwicklung von Fernmetastasen und Todesursachen gestaltete sich in vielen Fällen schwierig. Auch konnten nicht alle Daten als valide gewertet werden. Daher blieb der Krankheitsverlauf nach Bestrahlung in zwei Fällen unklar. Durch Kontaktaufnahme mit Einwohnermeldeämtern konnten die Todesdaten vervollständigt werden. Das follow up wurde im August 2011 abgeschlossen. Zu diesem Zeitpunkt waren 56 von 57 Patienten verstorben.

3.2. Erfasste Daten

Aus den Krankenakten des Archivs wurden von jedem Patienten Daten sowohl zu Geburt, Geschlecht und Begleiterkrankungen, als auch zum Gewichtsverlust über 5% des Körpergewichts, dem Hämoglobingehalt im Blut, der Einsekundenkapazität und dem Karnofsky-Index vor Bestrahlung, sowie der Zeitpunkt der Primärdiagnose des Bronchialkarzinoms erhoben. Weiterhin hielten wir den Grund für die Entscheidung zum palliativen Vorgehen fest.

Als Tumormerkmale wurden der Tumorsitz, das TNM-Stadium, Histologie und Differenzierungsgrad, sowie Sitz der Fernmetastasen erfasst.

Bezüglich des Behandlungsablaufs dokumentierten wir den Zeitraum der Bestrahlung, Anzahl der Fraktionen, Höhe der Einzel- und Gesamtdosis, Größe des Planungszielvolumens, effektives Maximum im Spinalkanal, sowie die mittleren Lungendosen für die rechte, die linke und die gesamte Lunge und das Auftreten bzw. den Schweregrad von Nebenwirkungen. Hierbei konzentrierten wir uns auf Ösophagitiden, Pneumonitiden und Infektionen. Außerdem vermerkten wir den Allgemeinzustand vor und nach Bestrahlung.

Für das follow up verzeichneten wir Datum und diagnostische Methode des lokalen und systemischen Progresses. Beim systemischen Progress dokumentierten wir auch den Ort der Fernmetastasen. Zuletzt erhoben wir das Todesdatum und die Todesursache.

3.3. Definitionen

3.3.1. TNM-Klassifikation von 1998

T	Primärtumor
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)
T2	Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe oder Ausdehnung: Tumor mit mehr als 3 cm in größter Ausdehnung; Tumor mit Befall des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Karina; Tumor infiltriert viszerale Pleura; Assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T3	Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich Tumoren des Sulcus superior), Zwerchfell, mediastinale Pleura, Perikard oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Karina, aber Karina selbst nicht befallen oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina oder Tumor mit malignem Pleuraerguss
N	Regionäre Lymphknoten
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen u./o. ipsilateralen Hiluslymphknoten
N2	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen u./o. subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus u./o. supraklavikulären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Abb. 1: Stadieneinteilung nach TNM

3.3.2. Stadiengruppierung nach UICC (6. Edition)

Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
0	Tx	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1-3	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T4	N0-2	M0
	Jedes T	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Abb. 2: UICC-Stadien

3.3.3. Beurteilung des Allgemeinzustandes von Tumorpatienten mit Hilfe des Karnofsky-Indexes

100%	Normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden
90%	Geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit
80%	Deutlich verminderte Aktivität und Belastbarkeit
70%	Unfähig zu normaler Aktivität, Patient versorgt sich selbstständig
60%	Gelegentlich Hilfe erforderlich
50%	Ständige Pflege und hausärztliche Hilfe erforderlich
40%	Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich
30%	Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig
20%	Schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie
10%	Moribund

Abb.3: Karnofsky-Index

**3.3.4. Definitionen von Komorbiditäten nach dem HCT-CI-Score
(„modifizierter Charlson Score“)**

Komorbiditäten	Definition	HCT-CI Score
Arrhythmie	Vorhofflimmern, oder –Flattern, Sick Sinus Syndrom oder ventrikuläre Arrhythmien	1
Kardial	KHK	1
Entzündliche Darmerkrankung	M. Crohn oder Colitis ulcerosa	1
Diabetes	Behandlungspflichtig über Diät hinaus	1
Zerebrovaskuläre Erkrankung	TIA oder Apoplex	1
Psychiatrische Probleme	Depression oder Angstzustände, die psychiatrische Konsultation oder Behandlung bedürfen	1
Leichte Lebererkrankung	Chronische Hepatitis, Bilirubin > ULN to 1.5xULN, or GOT/GPT >ULN to 2.5 ULN	1
Adipositas	BMI >35 kg/m ²	1
Infektion	Notwendigkeit antibiotischer Behandlung	1
Rheumatologische Erkrankung	SLE, Rheumatoide Arthritis, Polymyositis, mixed CTD, Polymyalgia rheumatica	2
Ulcera	Therapiebedürftig	2
Mäßig-schwere Nierenerkrankung	Serum-Kreatinin >2 mg/dl, HD, Z.n Nierentransplantation	2
Mäßige Lungenerkrankung	DLco und/oder FEV1 66-80% oder Belastungsdyspnoe bei leichter Anstrengung	2
Tumorerkrankung	Außer Nicht-Melanom-Hautkrebs, jede Tumor-Behandlung in Vorgeschichte	3
Herzklappenerkrankung	Außer Mitralklappen-Prolaps	3
Schwere Lungenerkrankung	DLco und/oder FEV1 <65% oder Ruhedyspnoe, O2-pflichtig	3
Mäßig-schwere Lebererkrankung	Leberzirrhose, Bilirubin >1.5xULN oder GOT/GPT <2.5xULN	3

Abb. 4: HCT-CI-Score („modifizierter Charlson Score“)

3.3.5. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 von 2006

Pneumonitis

Grade	Description
1	Asymptomatic, radiographic findings only
2	Symptomatic, not interfering with ADL
3	Symptomatic, interfering with ADL, O ₂ indicated
4	Life-threatening, ventilator support indicated
5	Death

Abb. 5: Einteilung der Pneumonitis nach CTCAE v. 3.0

Ösophagitis

Grade	Description
1	Asymptomatic pathologic, radiographic, or endoscopic findings only
2	Symptomatic, altered eating/swallowing (e.g., altered dietary habits, oral supplements); IV fluids indicated < 24 hrs
3	Symptomatic and severely altered eating/swallowing (e.g. inadequate oral caloric or fluid intake); IV fluids, tube feedings, or TPN indicated ≥ 24 hrs
4	Life-threatening consequences
5	Death

Abb. 6: Einteilung der Ösophagitis nach CTCAE v. 3.0

Infektion

Grade	Description
1	
2	Localized, local intervention indicated
3	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; interventional radiology or operative intervention indicated
4	Life-threatening consequences (e.g., septic shock, hypotension, acidosis, necrosis)
5	Death

Abb. 7: Einteilung der Infektion nach CTCAE v. 3.0

3.4. Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden verschlüsselt und in einer Exceltabelle erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Softwarepaket SPSS unter Mithilfe einer Mathematikerin der studentisch statistischen Beratung des Lehrstuhl für Mathematik-VIII-Statistik der Universität Würzburg.

Zur Überprüfung von Unterschieden bezüglich Patientencharakteristika bzw. Behandlungscharakteristika zwischen beiden Gruppen (Abschnitt 4.3.) wurde für dichotome Variablen Fisher's exakter Test, für kategoriale Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen der exakte χ^2 -Test und für stetige Variablen ein t-Test (nach Überprüfung der Varianzgleichheit mittels des Levene-Tests) benutzt. War eine Gleichheit der Varianzen nicht gegeben, verwendeten wir anstatt des t-Tests den Welch-Test.

Die Schätzung der Überlebensfunktionen (Abschnitt 4.4. und 4.6.) führten wir mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode durch, zum Vergleich der Überlebenszeiten beider o.g. Gruppen wurde der Log-Rank-Test herangezogen. Als Anfang der Überlebenszeit wurde der Bestrahlungsbeginn gewählt, als Ende das Datum des Todes.

Bei der Untersuchung des Einflusses von Variablen auf die Überlebenszeit (Abschnitt 4.5. und 4.7.) wurde bei der bivariaten Analyse von kategorialen Variablen der Log-Rank-Test und bei stetigen Variablen nach Überprüfung der Annahme von proportional hazards die Cox-Regression angewandt. Die multivariate Analyse erfolgte ebenfalls mittels einer Cox-Regression. Sowohl bei der bi-, als auch bei der multivariaten Analyse konnten nicht immer alle Patienten herangezogen werden: bei kategorialen Variablen wurden Ausprägungen entfernt, wenn es dafür nur einen oder zwei Patienten gab und bei stetigen Variablen wurden solche Patienten entfernt, die sich im Boxplot als Ausreißer zeigten.

Auch die Schätzung der Überlebenszeit bis zu einem lokalen bzw. systemischen Progress (Abschnitt 4.8. und 4.9.) erfolgte mit der Kaplan-Meier-Methode. Die bivariate Untersuchung eines möglichen Einflusses der Gesamtdosis auf die Dauer der lokalen Kontrolle erfolgte mit Hilfe des Log-Rank-Tests, die der Größe des Planungszielvolumens mit Hilfe der Cox-Regression. Zur multivariaten Analyse verwendeten wir erneut die Cox-Regression.

Die Häufigkeiten der Progresse berechneten wir mittels deskriptiver Statistiken. Das gleiche Vorgehen wurde bei der Betrachtung von Wirkung und Nebenwirkungen gewählt (Abschnitt 4.11. und 4.12.).

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristik

Einen Überblick über die Verteilung der Patientencharakteristika im Hinblick auf die verschiedenen Gruppen gibt Tabelle 1. Die p-Werte sind in Abschnitt 4.3. kommentiert.

4.1.1. Biometrie

Unter den 57 Patienten befanden sich 47 Männer und 10 Frauen. Von 19 Patienten die primär nicht metastasiert waren (M0), waren 17 männlich und zwei weiblich. Von 38 Patienten mit primären Fernmetastasen (M1) waren 30 männlich und 8 weiblich.

Das mittlere Alter aller Patienten zu Behandlungsbeginn betrug 69,3 Jahre, das der M0-Patienten 77,4 und das der M1 Patienten 65,2 Jahre. Die Altersspanne reichte von 44 bis 87 Jahren.

4.1.2. Tumorlokalisation

Häufigste Lokalisation war der rechte bzw. linke Oberlappen. Zweithäufigste Lokalisation die Unterlappen, gefolgt von der zentralen Lage und dem Mittellappen.

4.1.3. Histologie

Den überwiegenden Anteil machten mit 95% (n=53) Plattenepithel- und Adenokarzinome aus. Nur 5,3% der Fälle stellten Großzellige Karzinome dar. Bei einem Patienten war eine Differenzierung des epithelialen Tumors in Adeno- oder Plattenepithelkarzinom nicht möglich.

4.1.4. Stadien

38 von 57 Patienten waren primär metastasiert und befanden sich somit im Stadium IV nach UICC. 12 Patienten hatten primär keine Fernmetastasen und waren dem UICC-Stadium IIIB zuzuordnen. 7 Patienten im Stadium IB bis IIIA waren aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes und erheblicher Begleiterkrankungen ebenfalls keinem kurativen Therapieansatz mehr zugänglich und somit Bestandteil unserer Studie (zur Stadieneinteilung siehe Kapitel 3.3.1. und 3.3.2. Abbildungen 1 und 2).

4.1.5. Karnofsky-Index

Etwa ein Viertel des Patientengesamtkollektivs (24,6%) befand sich vor Beginn der Bestrahlung in einem schlechten Allgemeinzustand (Karnofsky-Index < 70%). Bei den Patienten ohne Fernmetastasen machte dieser Anteil etwa 32% aus, bei den Patienten mit Fernmetastasen ca. 21%. Insgesamt gab es aber nur einen Patient mit einem Karnofsky-Index von weniger als 60%. Zur genauen Definition des Karnofsky-Index siehe Kapitel 3.3.3., Abb. 3, zu den Mittelwerten siehe Tabelle 1.

4.1.6. Begleiterkrankungen

Komorbiditäten wurden nach dem HCT-CI-Score nach Sorrow („modifizierter Charlson Score“, siehe Kapitel 3.3.4., Abb.4) erfasst. Der mittlere Score betrug für alle Patienten 3,4, für M0-Patienten 4,4 und für M1-Patienten 2,8.

4.1.7. Hämoglobinwert und Einsekundenkapazität

Der mittlere Hämoglobingehalt im Blut (Hb) vor Bestrahlung betrug bei den M0-Patienten 12,7 g/dl (s=1,6 g/dl), bei den M1 Patienten 12,4 g/dl (s=1,9 g/dl) und bei allen Patienten 12,5 g/dl (s=1,9 g/dl).

Die mittlere Einsekundenkapazität (FEV1) in Prozent vom Soll vor Behandlungsbeginn betrug für M0 Patienten 62,2% (s=25,1%), für M1-Patienten 74,1% (s=23,5%) und für alle Patienten 69,9%.

4.1.8. Gewichtsverlust

Ein Drittel aller Patienten entwickelte vor Behandlungsbeginn einen Gewichtsverlust von mehr als 5% des Körpergewichts. Bei zwei Drittel der Patienten trat nur ein geringerer oder gar kein Gewichtsverlust auf.

Tabelle 1: Patientencharakteristik, p-Werte der Tests auf Häufigkeitsunterschiede, signifikante Ergebnisse sind grau hinterlegt

Charakteristikum	Alle Pat.	M0-Pat.	M1-Pat.	p-Wert
Geschlecht	n=			
Männlich	47	17	30	
weiblich	10	2	8	0,469
Alter (Jahre)	Mittelwert			
	69,3	77,4	65,2	0,000
Tumorlokalisation	n=			
Oberlappen	21	12	19	
Mittellappen	2	1	1	
Unterbappen	13	4	9	-
zentral	11	2	9	
Histologie	n=			
Plattenepithel-Ca	27	13	14	
Adeno-Ca	26	5	21	
Großzelliges Ca	3	1	2	0,044
UICC-Stadium	n=			
I	2	2	0	
II	3	3	0	
III A	2	2	0	
III B	12	12	0	-
IV	38	0	38	
Karnofsky-Index (%)	Mittelwert	MW ± s		
	75,9	70,0 ±10,0	78,9 ±11,7	0,022
HCT-CI-Score	3,4	4,4 ±2,9	2,8 ±2,3	0,029
Hb (g/dl)	12,5	12,7 ±1,6	12,4 ±1,9	0,650
FEV1 (% Soll)	69,9	62,2 ±25,1	74,1 ±23,5	0,096
Gewichtsverlust >5% des Körpergewichts	n=			
	19	5	14	0,555

MW= Mittelwert, s=Standardabweichung

4.2. Behandlungscharakteristik

Einen Überblick über die Verteilung der Behandlungscharakteristika gibt Tabelle 2. Zu den p-Werten siehe Abschnitt 4.3.

4.2.1. Gründe für die Entscheidung zum palliativen Vorgehen

Neben der M1-Situation, die ja nicht bei allen Patienten vorlag, gab es einige andere Gründe, die zu der Entscheidung zum palliativen hypofraktionierten Therapieansatz der Bestrahlung führten.

Hierzu zählten in erster Linie ein reduzierter Allgemeinzustand, wesentliche Begleiterkrankungen und eine drohende obere Einflusstauung.

Weitere Gründe waren ein hohes Alter, ein Progress unter Chemotherapie, ein lokal stark fortgeschrittener Tumorbefund, sowie folglich aufgetretene thorakale Schmerzen.

4.2.2. Fraktionierung und Gesamtdosis

Unter dem palliativen Gesichtspunkt der Behandlung wurden die Patienten, wie oben bereits erwähnt, hypofraktioniert bestrahlt. Hierfür wurden 13, 14 oder 15 Fraktionen à 3 Gray gewählt, wodurch eine Gesamtdosis von 39 bis 45 Gray erreicht wurde. Zwei Patienten wurden abweichend von diesem Schema mit 3 mal 4 Gray plus 10 mal 3 Gray bzw. 9 mal 3 Gray plus 7 mal 2,5 Gray therapiert. Auch bei diesen Fraktionierungen ergab sich eine Gesamtdosis von 42 und 44,5 Gray.

4.2.3. Mittlere Lungendosen

Um das Risiko therapiebedingter Nebenwirkungen gering zu halten, wurde auf eine Schonung der nicht betroffenen Lunge geachtet. Die mittleren Lungendosen der gesunden Seite betragen unter 13 Gray (2,4 bis 12,6 Gy; Mittelwert 6,5 Gy), während auf der betroffenen Seite mittlere Dosen bis 34 Gray (6,3 bis 34,1 Gy; Mittelwert 18,3 Gy) appliziert wurden. Bei zwei Patienten fehlte die Dokumentation der diesbezüglichen Daten.

4.2.4. Größe des Planungszielvolumens (PTV)

Das mittlere Planungszielvolumen (PTV) betrug bei M1-Patienten 817,9 ccm (s=485,4 ccm) und bei M0-Patienten 648,6 ccm (s=308,2 ccm).

Tabelle 2: Verteilung der Behandlungscharakteristika

Charakteristikum	Alle Patienten	M0-Patienten	M1-Patienten	p-Wert
Gesamtdosis	n=			
≤ 39 Gy	33	11	22	
> 39 Gy	24	8	16	1
PTV (ccm)	Mittelwert	MW ± s		
	723,8	648,6 ±308,2	763,5 ±359,8	0,173

4.3. Verteilung der Patienten- und Behandlungscharakteristika

Da es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Arbeit handelt, überprüften wir nach Erhebung o.g. Daten zu Patienten, Tumor und Behandlung, ob sich diese in der Verteilung zwischen den zwei Patientengruppen M0 und M1 unterscheiden. Die p-Werte der verwendeten Testverfahren sind in Tabelle 1 und 2 aufgeführt.

4.3.1. Charakteristika mit gleicher Verteilung

Die p-Werte aus Tabelle 1 und 2 zeigen, dass sich Patienten der M1-Gruppe nicht von denen der M0 Gruppe bezüglich

- Geschlecht
- T-Stadium (p=0,19)
- Hämoglobinwert
- Einsekundenkapazität
- Häufigkeiten des Gewichtsverlustes über 5% des Körpergewichts
- der applizierten Gesamtdosis größer oder kleiner gleich 39 Gy oder
- der Größe des Planungszielvolumens

unterscheiden.

4.3.2. Charakteristika mit ungleicher Verteilung

Ungleichheiten in der Verteilung gab es hinsichtlich

- Alter
- Histologie
- N-Stadium
- Allgemeinzustand nach Karnofsky und
- Komorbiditäten.

M1-Patienten waren zu Behandlungsbeginn durchschnittlich jünger als M0-Patienten (mittleres Alter 65,2 vs. 77,4 Jahre, $p=0,000$), befanden sich in einem besseren Allgemeinzustand (mittlerer Karnofsky-Index 78,9% vs. 70%, $p=0,022$) und hatten weniger relevante Begleiterkrankungen (mittlerer HCT-CI-Score 2,8 vs. 4,4; $p=0,029$). Die Häufigkeiten der N-Stadien unterschieden sich folgendermaßen ($p=0,041$): Die Patienten der Gruppe M1 waren häufiger von den fortgeschritteneren Stadien N2 und N3 betroffen als M0-Patienten (siehe auch Tabelle 3).

Tabelle 3: Verteilung der N-Stadien in den Gruppen M0,M1 und im gesamten Kollektiv

			N-Stadium				Gesamt
			0	1	2	3	
M0/M1	M1	Anzahl	3	3	12	19	37
		% innerhalb von M0/M1	8,1%	8,1%	32,4%	51,4%	100,0%
	M0	Anzahl	4	4	4	7	19
		% innerhalb von M0/M1	21,1%	21,1%	21,1%	36,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	7	7	16	26	56
		% innerhalb von M0/M1	12,5%	12,5%	28,6%	46,4%	100,0%

Die Verteilung der Tumorhistologien war ebenfalls nicht ausgeglichen. M0-Patienten waren häufiger von Plattenepithel- als von Adeno- oder Großzelligen Karzinomen betroffen. Unter M1-Patienten waren hingegen die Adenokarzinome am häufigsten. Die absoluten und relativen Häufigkeiten sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 4: Verteilung der Tumorhistologien

			Histologie			Gesamt
			Adeno-Ca	PE-Ca	Großzelliges Ca	
M0/M1	M1	Anzahl	21	14	2	37
		% innerhalb von M0/M1	56,8%	37,8%	5,4%	100%
	M0	Anzahl	5	13	1	19
		% innerhalb von M0/M1	26,3%	68,4%	5,3%	100%
Gesamt		Anzahl	26	27	3	56
		% innerhalb von M0/M1	46,4%	48,2%	5,4%	100%

4.3.3. Mediansplit

Außerdem interessierten wir uns dafür, ob o.g. Variablen zwischen Patienten mit besserer und schlechterer Überlebenszeit (Grenze hierfür war die mediane Überlebenszeit aller Patienten von 7,6 Monaten aus Abschnitt 4.4.) unterschiedlich verteilt waren. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: p-Werte der Tests auf Unterschiede im Überleben \leq bzw. $>$ Median, signifikante Ergebnisse sind grau hinterlegt

	MW \pm s für Patienten mit Überlebenszeit \leq Median	MW \pm s für Patienten mit Überlebenszeit $>$ Median	p-Wert
Geschlecht	-	-	0,504
Gewichtsverlust	-	-	0,783
T-Stadium	-	-	0,016
N-Stadium	-	-	0,441
UICC-Stadium	-	-	0,134
Alter	66,8 \pm 12,3	71,7 \pm 11,1	0,116
Komorbiditäten	3,1 \pm 2,4	3,7 \pm 2,7	0,400
Hb	11,9 \pm 1,8	13,2 \pm 1,5	0,005
Karnofsky- Index	71,8 \pm 13,9	78,3 \pm 12	0,064
AZ nach Radiatio	-	-	0,028
Einsekundenkapazität	68,9 \pm 22,2	70,8 \pm 26,3	0,785
PTV	809,3 \pm 510	715 \pm 361,9	0,426
Gesamtdosis	-	-	0,596
Chemotherapie nach Radiatio	-	-	0,101

Es zeigte sich, dass die Gruppe mit den längeren Überlebenszeiten höhere Werte für den Hämoglobingehalt ($p=0,005$) hatte. Außerdem waren in dieser Gruppe die fortgeschritteneren T-Stadien (T3 und T4) seltener (24,1% vs. 39,3% und 37,9% vs. 50%; $p=0,016$). Des Weiteren war bei diesen Patienten der Allgemeinzustand nach Bestrahlung im Gegensatz zu dem vor der Bestrahlung häufiger gleichbleibend bzw. besser ($p=0,028$).

4.4. Gesamtüberleben

Die geschätzte mediane Gesamtüberlebenszeit für das ganze Patientenkollektiv betrug 7,6 Monate ($s=1,4$ Monate; 95% Konfidenzintervall: 4,9 bis 10,3 Monate). Die zugehörige Überlebenskurve ist in Abbildung 8 dargestellt.

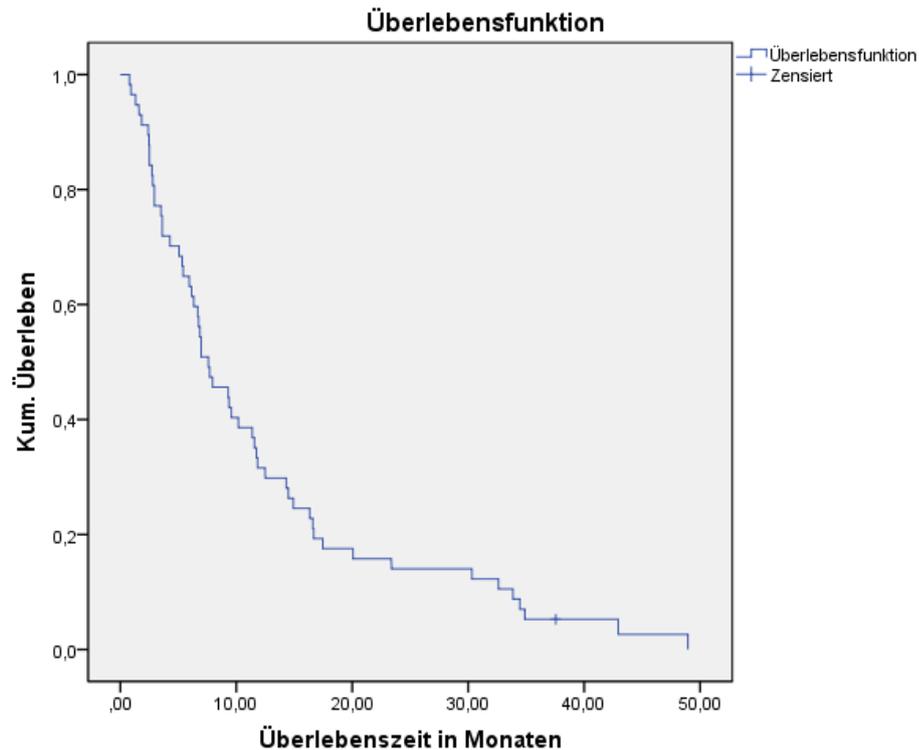


Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensfunktionen für das gesamte Patientenkollektiv

Für M0-Patienten betrug die mediane Überlebenszeit 11,7 Monate ($s=2,8$ Monate; 95% Konfidenzintervall: 6,2 bis 17,3 Monate) und für M1-Patienten 6,7 Monate ($s=0,8$ Monate; 95% Konfidenzintervall: 5,2 bis 8,3 Monate).

Ein Vergleich der Überlebenszeiten beider Patientengruppen (M0 vs. M1) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied (log-rank p-Wert: 0,047).

Patienten die zu Behandlungsbeginn nicht fernmetastasiert waren, lebten signifikant länger als solche die fernmetastasiert waren. Dies zeigt sich auch in der graphischen

Darstellung der Überlebensfunktionen. Die Kurve der M1-Gruppe verläuft deutlich unterhalb der der M0-Gruppe (siehe Abbildung 9).

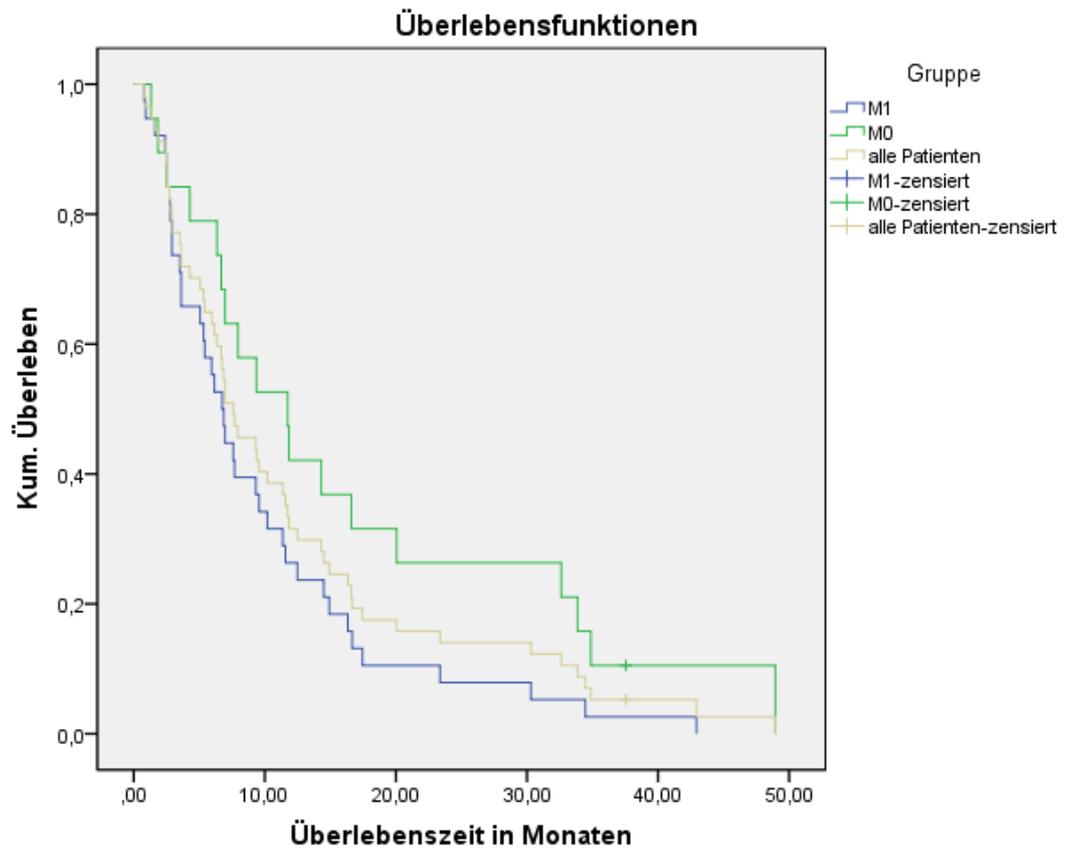


Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensfunktionen für M0-, M1-, alle Patienten

4.5. Einflussfaktoren auf die Gesamtüberlebenszeit

4.5.1. Bivariate Analyse

Faktoren, deren möglichen Einfluss wir auf das Überleben überprüften, sind in nachfolgender Tabelle 6 zusammengefasst. Diese zeigt auch die p-Werte der Kaplan-Meier-Analysen bzw. der Cox-Regressionen.

Tabelle 6: Mögliche Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben (signifikante Ergebnisse sind grau hinterlegt)

	p-Wert alle Pat.	p-Wert M0-Pat.	p-Wert M1-Pat.
Geschlecht	0,352	-	-
Alter	0,020	0,092	0,403
Komorbiditäten	0,659	0,960	0,657
Karnofsky-Index	0,051	0,648	0,001
Gewichtsverlust	0,695	0,962	0,769
Hb	0,004	0,470	0,006
UICC-Stadium	0,140	-	-
Hirnmetastasen	0,917	-	0,587
Gesamtdosis	0,961	0,398	0,155
PTV	0,624	0,537	0,813
Ösophagitis	0,153	-	-
Pneumonitis	0,814	-	-
Chemotherapie nach Radiatio	0,105	0,683	0,004
AZ nach Radiatio	0,013	-	-

Bei der bivariaten Analyse aller Patienten zeigten sich als Einflussfaktoren auf das Überleben der Hämoglobinwert, das Alter und der Allgemeinzustand nach Radiatio.

Hierbei konnte nachgewiesen werden, dass ein höherer Hämoglobingehalt im Blut mit einem für den Patienten niedrigeren Risiko zu versterben assoziiert war. In der Gruppe

der M0-Patienten war dieser Effekt im Gegensatz zur Gruppe der M1-Patienten nicht mehr nachweisbar.

Bezüglich des Alters zeigte sich ein positiver Einfluss: je älter ein Patient war, desto geringer war für ihn das Risiko zu versterben.

Patienten mit einem im Vergleich zu vor der Radiatio verschlechterten Allgemeinzustand hatten ein signifikant verkürztes Überleben im Gegensatz zu solchen Patienten, bei denen sich der Allgemeinzustand verbessert hatte oder gleichgeblieben war ($p=0,013$); siehe auch Abbildung 10.

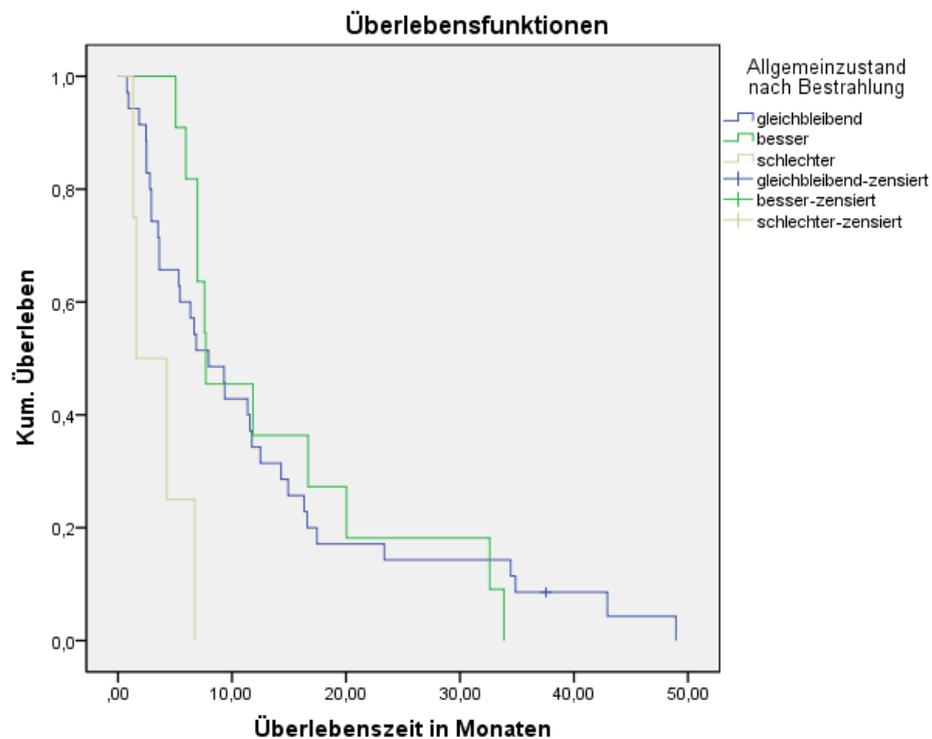


Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeiten für alle Patienten in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes nach Bestrahlung ($p=0,013$)

Für die Gruppe der M1-Patienten wurde im Gegensatz zur Gruppe der M0-Patienten nachgewiesen, dass ein höherer Karnofsky-Index und eine Chemotherapie nach Radiatio das Risiko zu versterben senkte.

Keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben aller Patienten hatten Gewichtsverlust, UICC-Stadium, Geschlecht, Chemotherapie nach Bestrahlung und Gesamtdosis. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Analysen sind in den Abbildungen 11, 12, 13, 14 und 15 gezeigt.

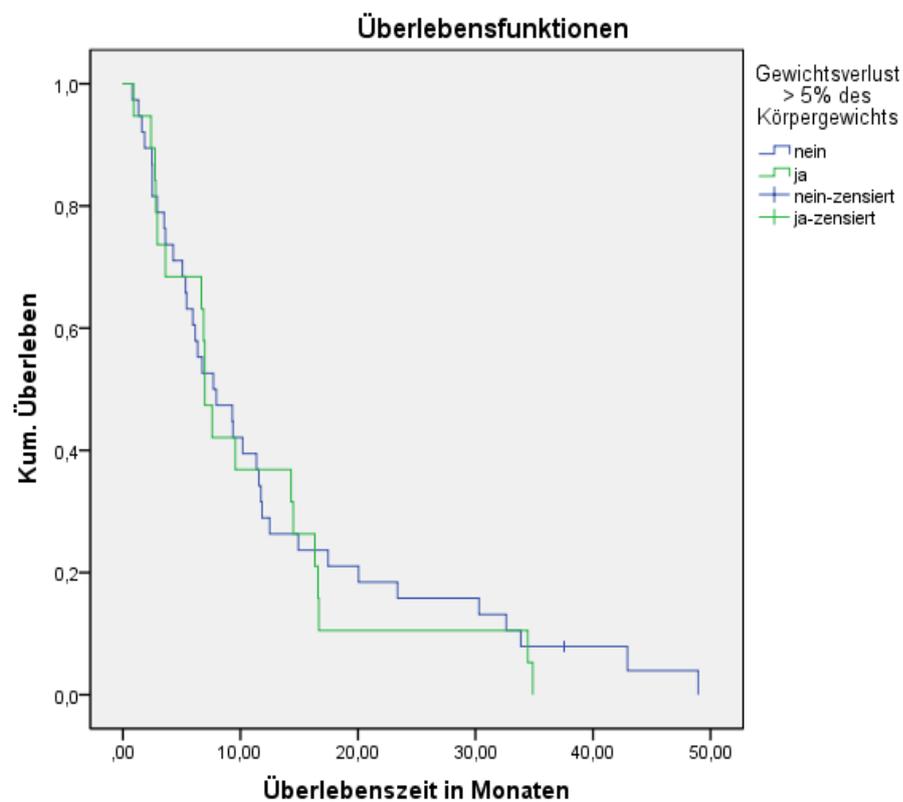


Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeiten für alle Patienten in Abhängigkeit des Gewichtsverlustes ($p=0,695$)

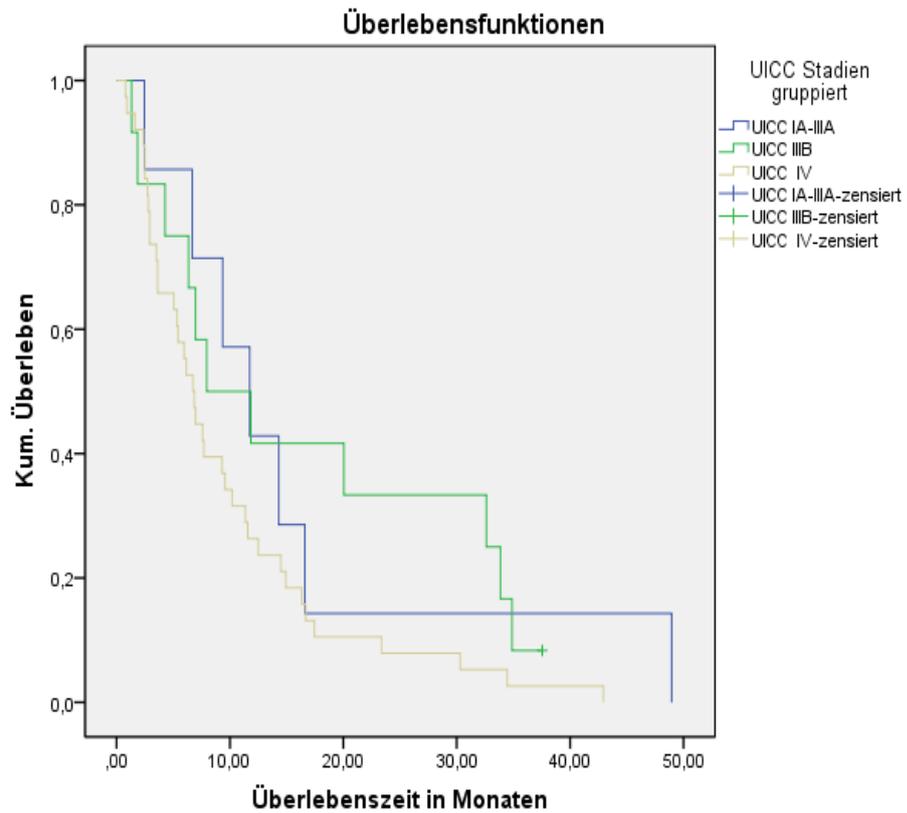


Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeiten für alle Patienten in Abhängigkeit des Stadiums ($p=0,140$)

Da es für die UICC-Stadien IB, IIB und IIIA nur wenige Vertreter innerhalb unseres Patientenkollektivs gab und es deshalb für den log-rank-Test schwierig war, Signifikanzen nachzuweisen, fassten wir die Patienten dieser drei Gruppen zu einer zusammen und verglichen diese mit den Stadien IIIB und IV. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (log-rank p-Wert: 0,140; siehe Abbildung 13).

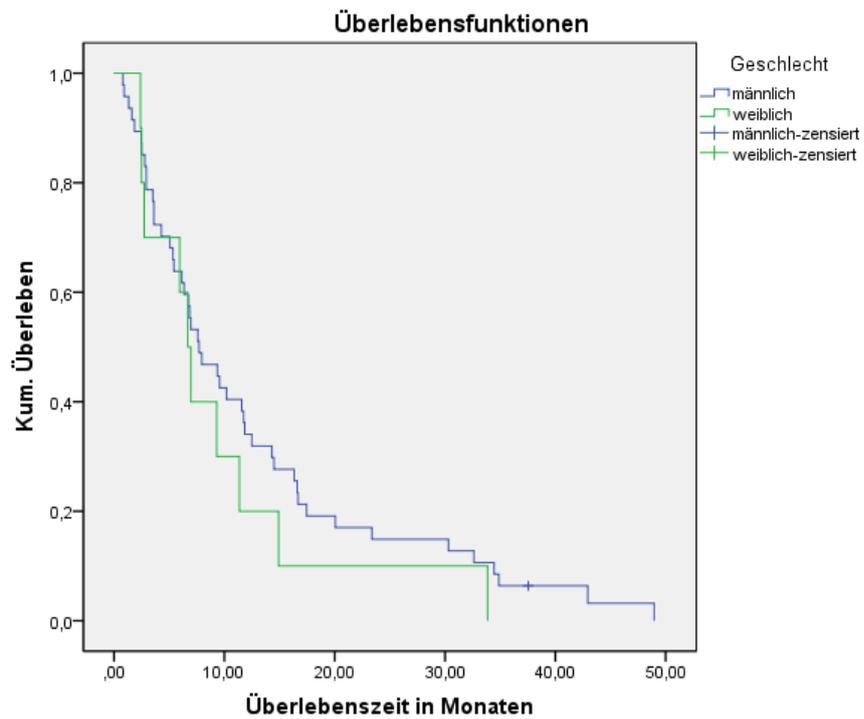


Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeiten für alle Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht ($p=0,352$)

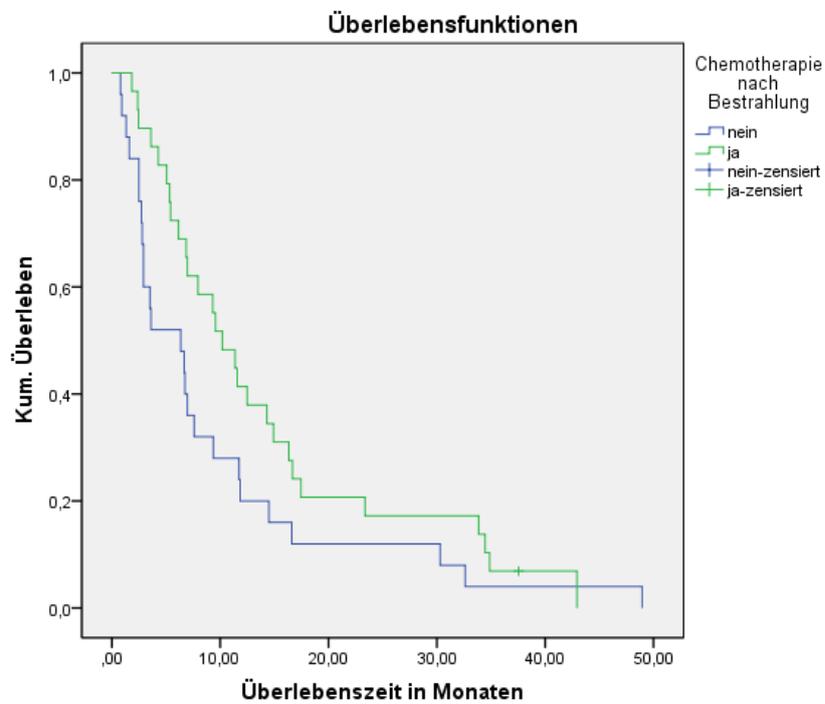


Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeiten für alle Patienten in Abhängigkeit vom Einsatz einer Chemotherapie ($p=0,105$)

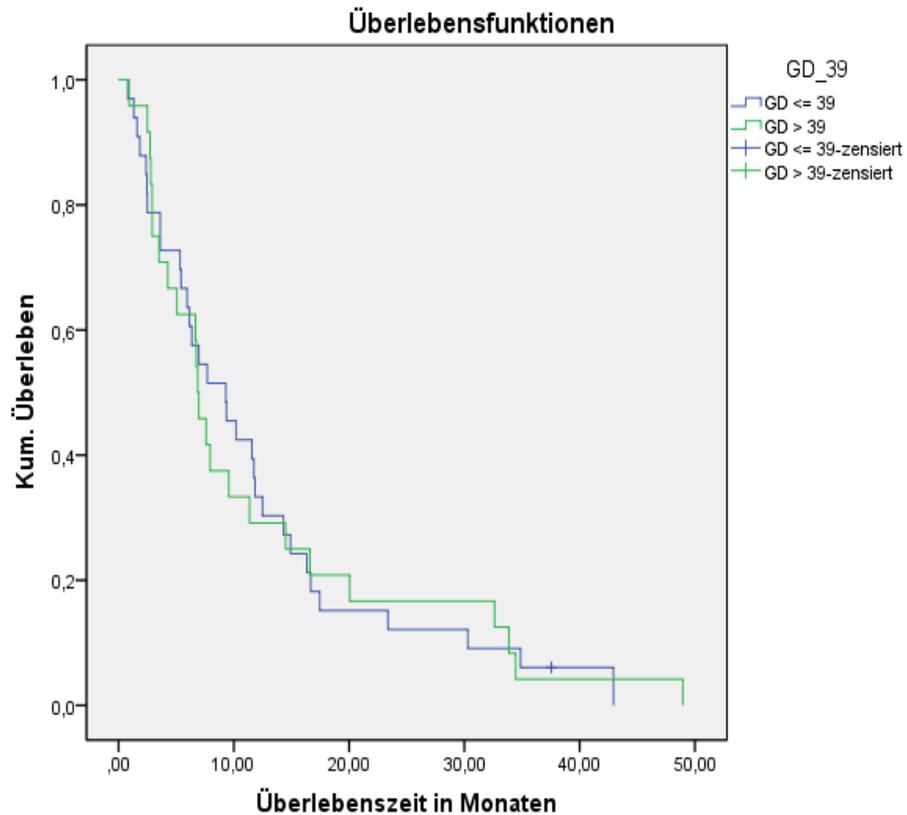


Abb. 15: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeiten für alle Patienten in Abhängigkeit von der Gesamtdosis (p=0,961)

Ebenso wenig konnte in der bivariaten Analyse aller Patienten ein Einfluss von Begleiterkrankungen, Hirnmetastasen, Nebenwirkungen oder der Größe des Bestrahlungsvolumens auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden.

Unterhalb gezeigtes Streudiagramm (Abbildung 16) verdeutlicht letztgenanntes Ergebnis. Die Punktwolke zeigt keine erkennbare Struktur, ein Zusammenhang zwischen PTV und Überlebenszeit ist somit nicht anzunehmen.

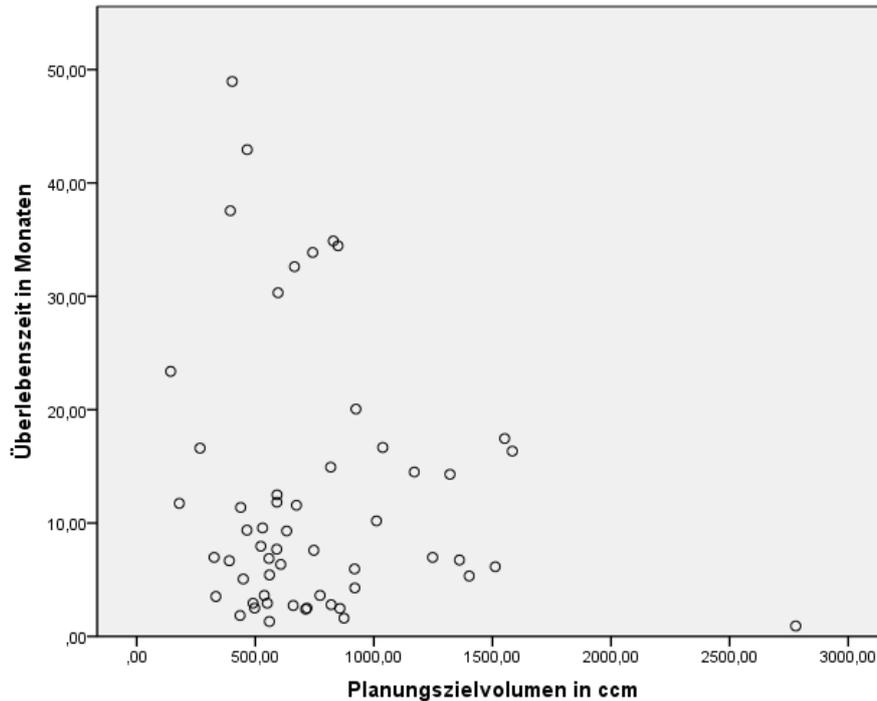


Abb. 16: Streudiagramm für Bestrahlungsvolumen (PTV) und Gesamtüberlebenszeit

4.5.2. Multivariate Analyse

Eine Zusammenfassung der in die multivariate Analyse einbezogenen Variablen zeigt Tabelle 7.

Gewichtsverlust, Alter, Höhe des HCT-CI-Scores, N- Stadium, Pneumonitiden und chemotherapeutische Behandlung nach Radiatio hatten in unserer multivariaten Untersuchung keinen Einfluss auf das Überleben des gesamten Patientenkollektivs.

Ebenso hatte die applizierte Gesamtdosis von mehr als 39 Gy vs. kleiner gleich 39 Gy und auch die Größe des Planungszielvolumens erneut keine Auswirkungen auf das Überleben.

Tabelle 7: Multivariate Analyse möglicher Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben, signifikante Ergebnisse sind grau hinterlegt

	p-Wert	Risikofaktor
Gewichtsverlust	0,559	-
T-Stadium	0,013	2,4
N-Stadium	0,116	-
Hirnmetastasen	0,018	25,8
Lungenmetastasen	0,176	-
Lebermetastasen	0,399	-
Nebennierenmetastasen	0,599	-
Skelettmetastasen	0,061	-
Alter	0,057	-
Komorbiditäten	0,080	-
Hb	0,001	0,62
Karnofsky-Index	0,021	0,93
PTV	0,434	-
Gesamtdosis	0,285	-
Ösophagitis	0,001	38,3
Pneumonitis	0,695	-
Chemotherapie nach Radiatio	0,512	-

Anders verhielt es sich mit dem T-Stadium. Je höher dieses war, desto höher war auch das Risiko für den Patienten zu versterben (Risikofaktor 2,4 pro Stufe von T).

Im Gegensatz zu allen anderen o.g. Fernmetastasen hatte das Vorliegen von Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn einen negativen Einfluss auf das Überleben. Es zeigte sich, dass Patienten mit zu Behandlungsbeginn bestehenden Hirnmetastasen gegenüber Patienten, bei denen zu Behandlungsbeginn keine Hirnmetastasen bestanden ein in etwa 26-fach erhöhtes Risiko hatten zu versterben.

Auch der positive Einfluss eines höheren Hämoglobinwertes im Blut konnte erneut nachgewiesen werden: stieg dieser um den Wert 1, so hatte der Patient ein um den Faktor 0,6 verringertes Risiko zu versterben.

Ebenso hatte ein guter Allgemeinzustand einen positiven Einfluss auf das Überleben. Je höher der Karnofsky-Index, desto geringer das Risiko für den Patienten zu versterben (stieg der Index um den Wert eins, so verringerte sich das Risiko um den Faktor 0,9).

Die Entwicklung einer Ösophagitis vom Grad 3 war für unsere Patienten im Gegensatz zu Patienten ohne Ösophagitis mit einem um das 38-fach erhöhten Risiko zu versterben assoziiert.

4.6. Überlebenszeiten bis zum tumorbedingten Tod

Die mediane Überlebenszeit bis zum tumorbedingten Tod betrug für alle Patienten 11,4 Monate ($s=1,6$; 95% Konfidenzintervall von 8,3 bis 14,4 Monate), für M0-Patienten 33,9 Monate ($s=21,9$; Konfidenzintervall von 0 bis 76,8 Monate) und für M1-Patienten 9,3 Monate ($s=1,7$; Konfidenzintervall von 5,9 bis 12,7). Unterhalb gezeigte Kurve (Abbildung 17) gibt die Kaplan-Meier-Analyse wieder.

Ein Vergleich der Überlebenszeiten der beiden Gruppen M0 und M1 ergab in Bezug auf den Endpunkt tumorbedingter Tod einen noch deutlicheren signifikanten Unterschied ($p=0,002$).

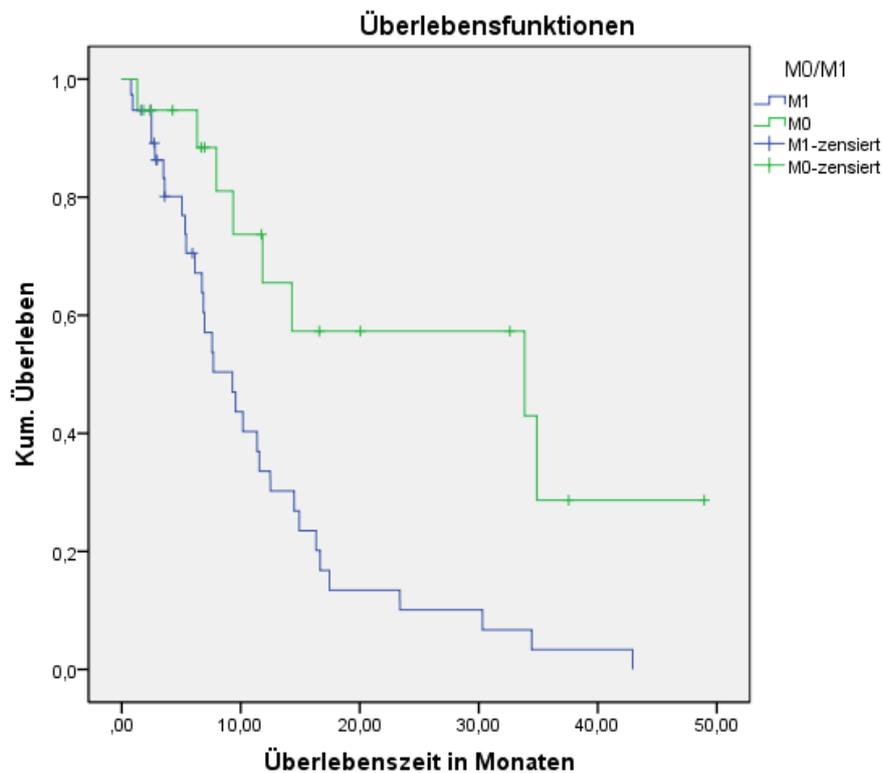


Abb. 17: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensfunktionen für M0- und M1-Patienten, Endpunkt tumorbedingter Tod

4.7. Endpunkt tumorbedingter Tod: Einflussfaktoren

4.7.1. Bivariate Analyse

Wie in der bivariaten Überprüfung mit dem Endpunkt allgemeiner Tod (siehe Abschnitt 4.5.1.) konnte auch hier kein Einfluss der Variablen Gewichtsverlust, Komorbiditäten, Karnofsky-Index, T-, N-Stadium, Gesamtdosis, PTV, Ösophagitis, Pneumonitis und Chemotherapie nach Bestrahlung, bzw. ein negativer Einfluss des Alters festgestellt werden. Eine Tabelle mit allen p-Werten befindet sich im Anhang unter 8.3. (Tabelle 16).

Im Gegensatz zur bivariaten Überprüfung mit dem Endpunkt allgemeiner Tod waren in dieser Analyse jedoch die Ergebnisse für die Stadiengruppierung signifikant ($p=0,008$). Aus unterhalb gezeigter Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 18) wird ersichtlich, dass Patienten im Stadium IV schlechtere Überlebenszeiten hatten als Patienten der Stadien IA-III A und III B.

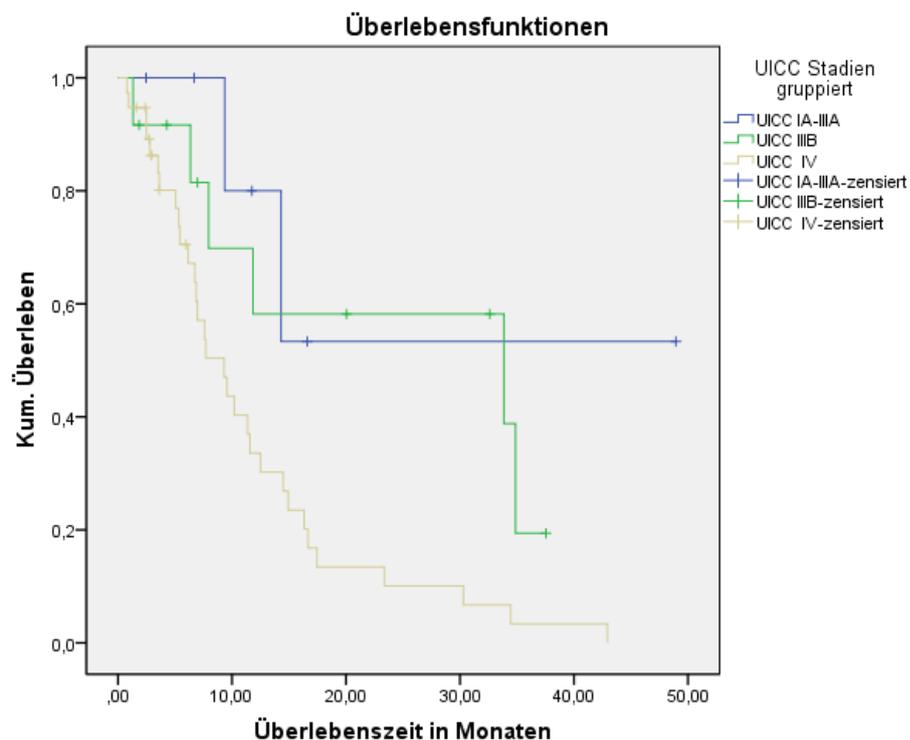


Abb. 18: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeiten für alle Patienten in Abhängigkeit des Stadiums, Endpunkt tumorbedingter Tod ($p=0,008$)

4.7.2. Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse mit dem Endpunkt tumorbedingter Tod entlarvte sich im Gegensatz zur multivariaten Prüfung mit dem Endpunkt allgemeiner Tod eine Chemotherapie nach Bestrahlung nun als signifikanter Einflussfaktor ($p=0,044$). Patienten, die sich im Anschluss an die Radiatio einer Chemotherapie unterzogen, hatten also ein geringeres Risiko zu versterben.

4.8. Lokaler Progress

4.8.1. Häufigkeiten von Lokalrezidiven

Eine verlässliche Aussage bezüglich des Auftretens eines lokalen Progresses nach Bestrahlung konnte bei 52 von 57 Patienten gemacht werden. Eine Verteilung der absoluten und relativen Häufigkeiten gibt Tabelle 8 wieder.

Ein lokaler Progress war unter den Patienten mit zu Behandlungsbeginn bestehenden Fernmetastasen (M1) häufiger als bei den M0-Patienten (63,6% vs. 47,4%). Umgekehrt erlitten Patienten der M0-Gruppe seltener einen lokalen Progress als die der M1-Gruppe.

Insgesamt waren ca. 58% der Patienten lokal progredient, 42% der Patienten blieben lokal progressionsfrei.

Tabelle 8: Häufigkeiten lokaler Progress

			Lokaler Progress		Gesamt
			nein	ja	
M0/M1	M1	Anzahl	12	21	33
		% innerhalb von M0/M1	36,4%	63,6%	100,0%
	M0	Anzahl	10	9	19
		% innerhalb von M0/M1	52,6%	47,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	22	30	52
		% innerhalb von M0/M1	42,3%	57,7%	100,0%

4.8.2. Zeitraum bis zum lokalen Progress

Die geschätzte mediane lokalprogressionsfreie Zeit betrug für alle Patienten 7,3 Monate (s=1,1; 95% Konfidenzintervall 5,1 bis 9,5 Monate).

Das mediane progressionsfreie Überleben für Patienten aus der M1-Gruppe betrug 6,2 Monate (s=0,6; 95% Konfidenzintervall 5,1 bis 7,3 Monate), für die der M0-Gruppe hingegen 11,2 Monate (s=2,3; 95% Konfidenzintervall 6,6 bis 15,8 Monate).

M0-Patienten blieben also länger lokal progressionsfrei als M1-Patienten (p=0,013). Dies veranschaulicht auch Abbildung 19: die Kurve der M1-Patienten verläuft deutlich unterhalb der für M0-Patienten.

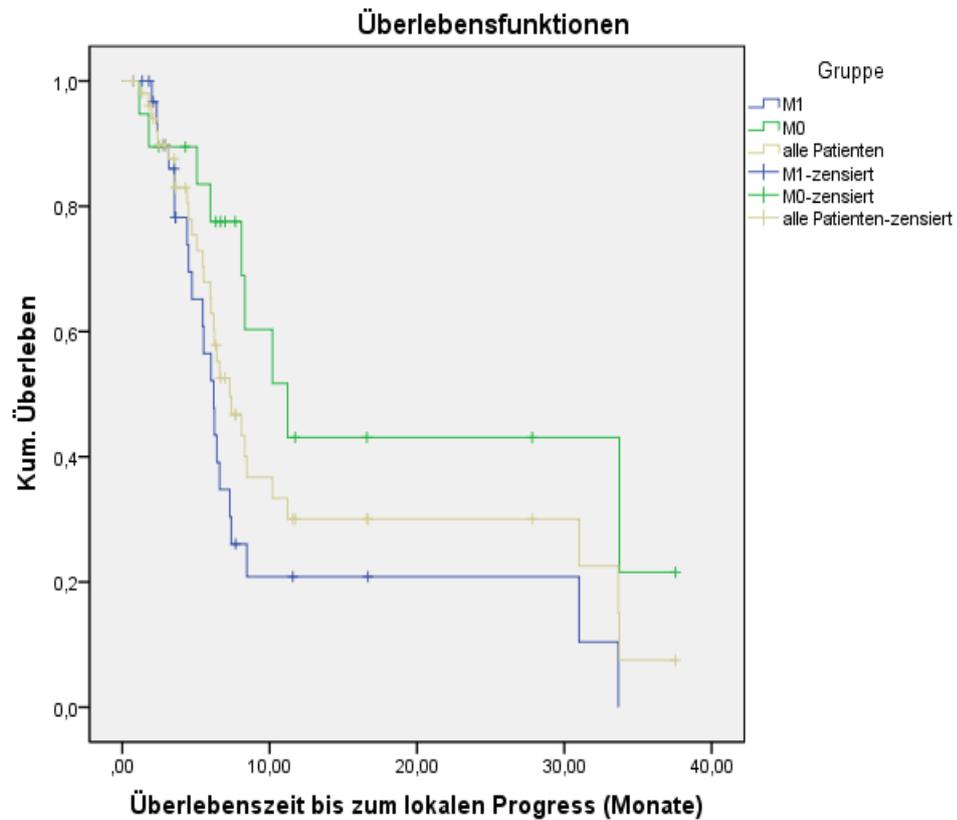


Abb. 19: Kaplan-Meier-Kurve: Zeit bis zum lokalen Progress für M0-, M1-, alle Patienten; in Monaten

4.8.3. Einflussfaktoren auf die lokale Kontrolle

4.8.3.1. Bivariate Analyse des Bestrahlungsvolumens

Interessanterweise zeigte sich bei der bivariaten Analyse des Einflusses der Größe des Planungszielvolumens auf die lokale Kontrolle kein signifikantes Ergebnis (für alle Patienten $p=0,057$, für M0-Patienten $p=0,266$, für M1-Patienten $p=0,313$).

Im unten gezeigten Streudiagramm (Abbildung 20) wird dieses Ergebnis verdeutlicht. Die Punktwolke lässt keine Struktur erkennen, die auf einen Zusammenhang zwischen Bestrahlungsvolumen und lokaler Kontrolle schließen lässt. Zwar hat die Regressionsgerade eine leicht negative Steigung (je größer das PTV, desto kürzer die

Überlebenszeit bis zum lokalen Progress), da o.g. Ergebnisse aber nicht signifikant sind und die Punktwolke keinen Rückschluss auf einen Zusammenhang zulässt, ist von einer Interpretation dieser Geraden eher abzusehen.

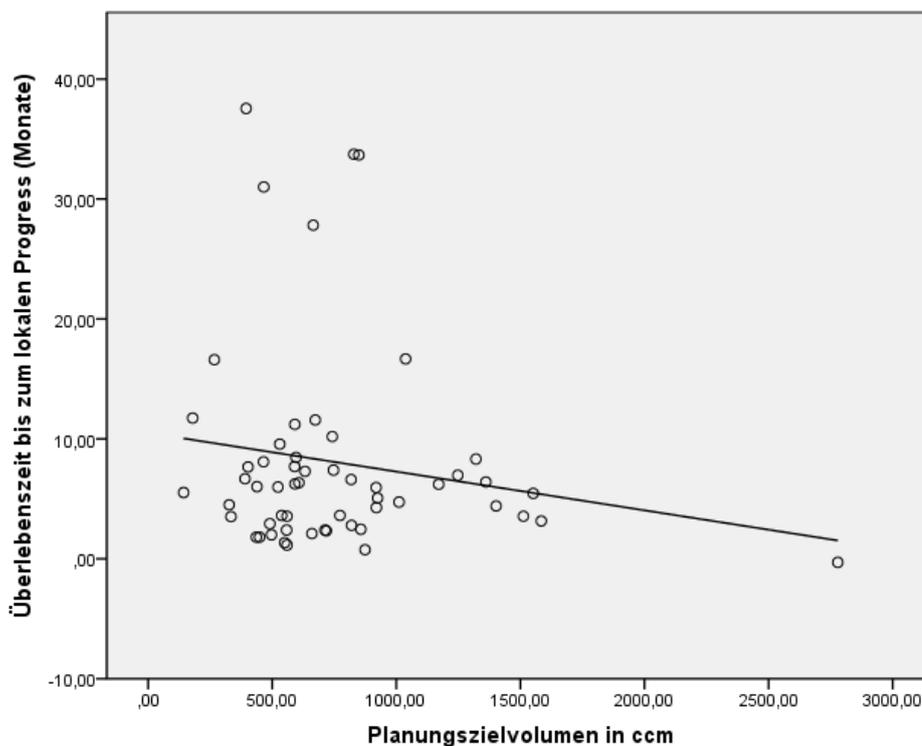


Abb. 20: Streudiagramm: Bestrahlungsvolumen (PTV) und progressionsfreie Zeit

4.8.3.2. Bivariate Analyse der Gesamtdosis

Ähnlich verhielt es sich bei der bivariaten Analyse der applizierten Gesamtdosis. Ein Vergleich der Zeiten bis zum lokalen Progress in Abhängigkeit von der Gesamtdosis zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Die Mediane der Überlebenszeiten bis zum lokalen Progress in Abhängigkeit von Gesamtdosis und Gruppenzugehörigkeit sind in nachfolgender Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Mediane Dauer bis zum lokalen Progress in Monaten in Abhängigkeit von der Gesamtdosis und Gruppenzugehörigkeit, log-rank-p-Werte für den Vergleich der Gesamtdosen (≤ 39 Gy vs. > 39 Gy)

Gesamtdosis	Alle Patienten	M0-Patienten	M1-Patienten
≤ 39 Gy	8,1	11,2	6,2
> 39 Gy	6,4	10,2	6,2
p-Wert	0,879	0,867	0,772

Ob ein Patient mehr oder weniger als 39 Gy erhielt, hatte keinen Einfluss auf die Dauer der lokalen Kontrolle, die log-rank-p-Werte waren nicht signifikant (siehe auch Abbildung 21, 22 und 23, die beiden Kaplan-Meier-Kurven verlaufen jeweils annähernd gleich).

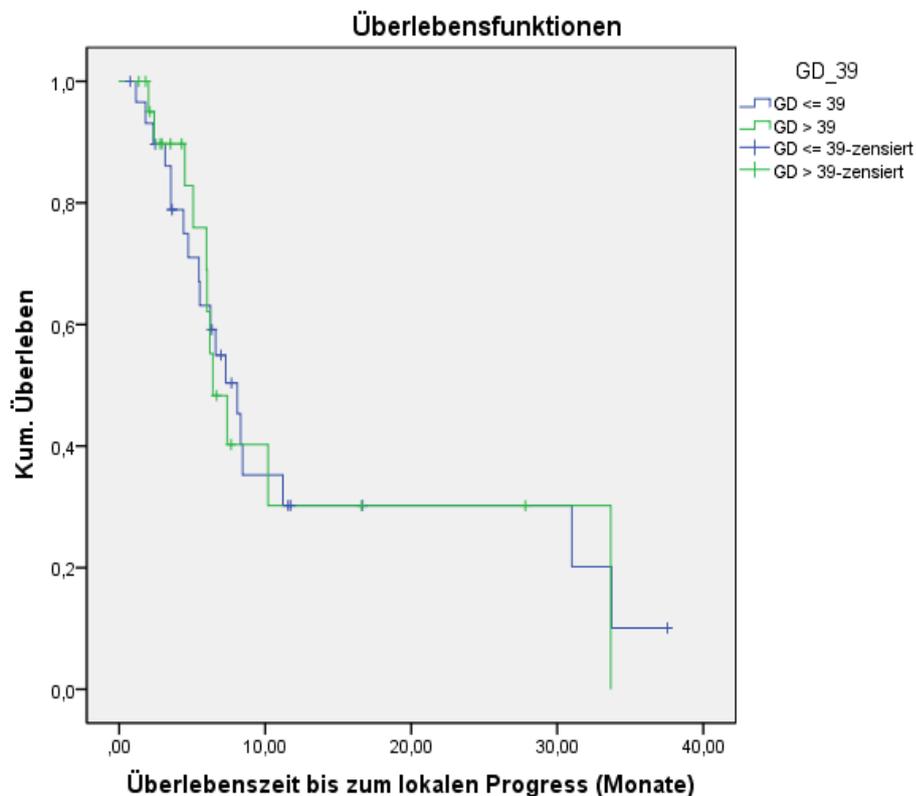


Abb. 21: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeit bis zum lokalen Progress für alle Patienten in Abhängigkeit von der Gesamtdosis (≤ 39 Gy vs. > 39 Gy; $p=0,879$)

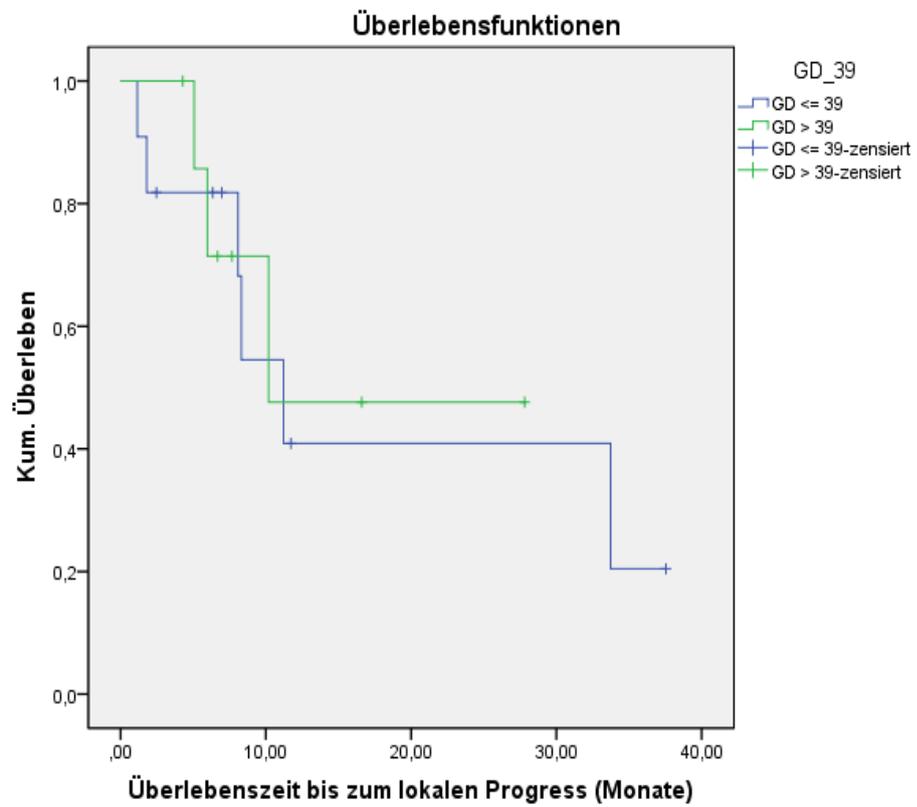


Abb. 22: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeit bis zum lokalen Progress für M0-Patienten in Abhängigkeit von der Gesamtdosis (≤ 39 Gy vs. > 39 Gy; $p=0,867$)

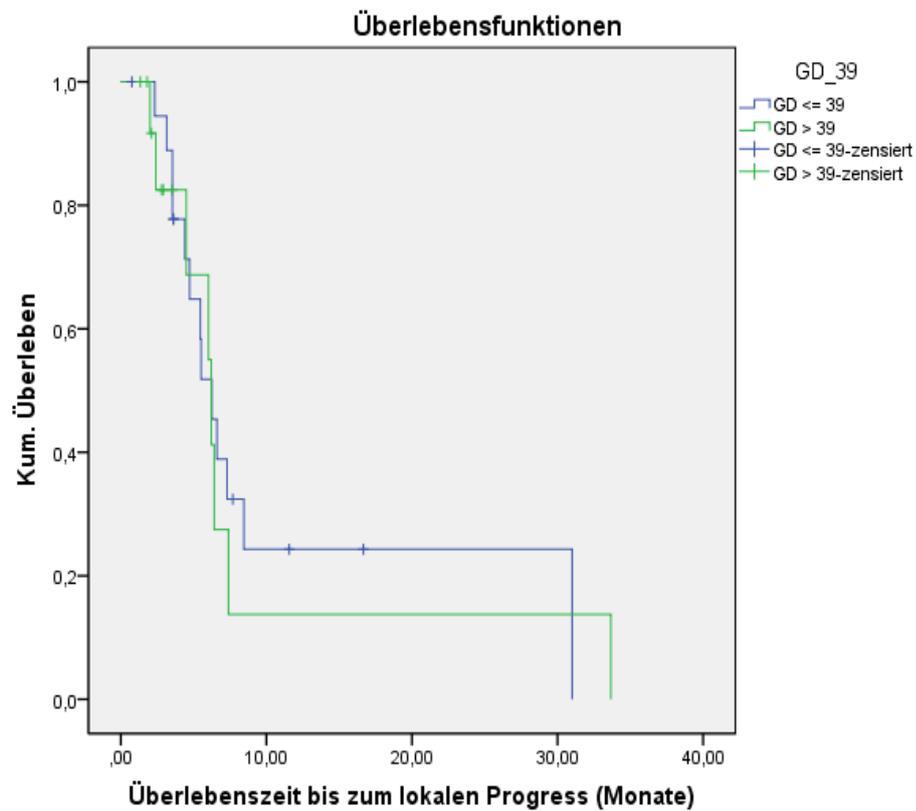


Abb. 23: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeit bis zum lokalen Progress für M1-Patienten in Abhängigkeit von der Gesamtdosis (≤ 39 Gy vs. > 39 Gy; $p=0,772$)

4.8.3.3. Multivariate Analyse PTV und Gesamtdosis

Die multivariate Analyse der beiden Variablen (PTV und Gesamtdosis) zeigte ebenfalls keine Signifikanzen (p -Wert für alle Patienten: 0,153; für M0-Patienten $p=0,531$; für M1-Patienten $p=0,594$).

4.9. Systemischer Progress

4.9.1. Häufigkeiten des systemischen Progresses

Zur diesbezüglichen Auswertung konnten die Daten von 54 Patienten herangezogen werden.

Insgesamt waren 68,5% (n=37) der Patienten nach Bestrahlung systemisch progredient. Ein systemischer Progress war ebenso wie ein lokaler Progress unter Patienten mit M1-Situation häufiger als bei den M0-Patienten (77,1% vs. 52,6%).

Tabelle 10: Häufigkeiten systemischer Progress

			Systemischer Progress		Gesamt
			Nein	ja	
M0/M1	M1	Anzahl	8	27	35
		% innerhalb von M0/M1	22,9%	77,1%	100,0%
	M0	Anzahl	9	10	19
		% innerhalb von M0/M1	47,4%	52,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	17	37	54
		% innerhalb von M0/M1	31,5%	68,5%	100,0%

4.9.2. Zeitraum bis zum systemischen Progress

Die geschätzte mediane systemprogressionsfreie Zeit betrug für alle Patienten 5,8 Monate (s=1; 95% Konfidenzintervall 3,9 bis 7,7 Monate), für M0-Patienten 11,2 Monate (s=7,8; 95% Konfidenzintervall 0 bis 26,4 Monate) und für M1-Patienten 4,4 Monate (s=0,7; 95% Konfidenzintervall 3 bis 5,8 Monate).

M1-Patienten waren also deutlich früher systemisch progredient als M0-Patienten (p=0,006), was auch in Abbildung 24 zu sehen ist.

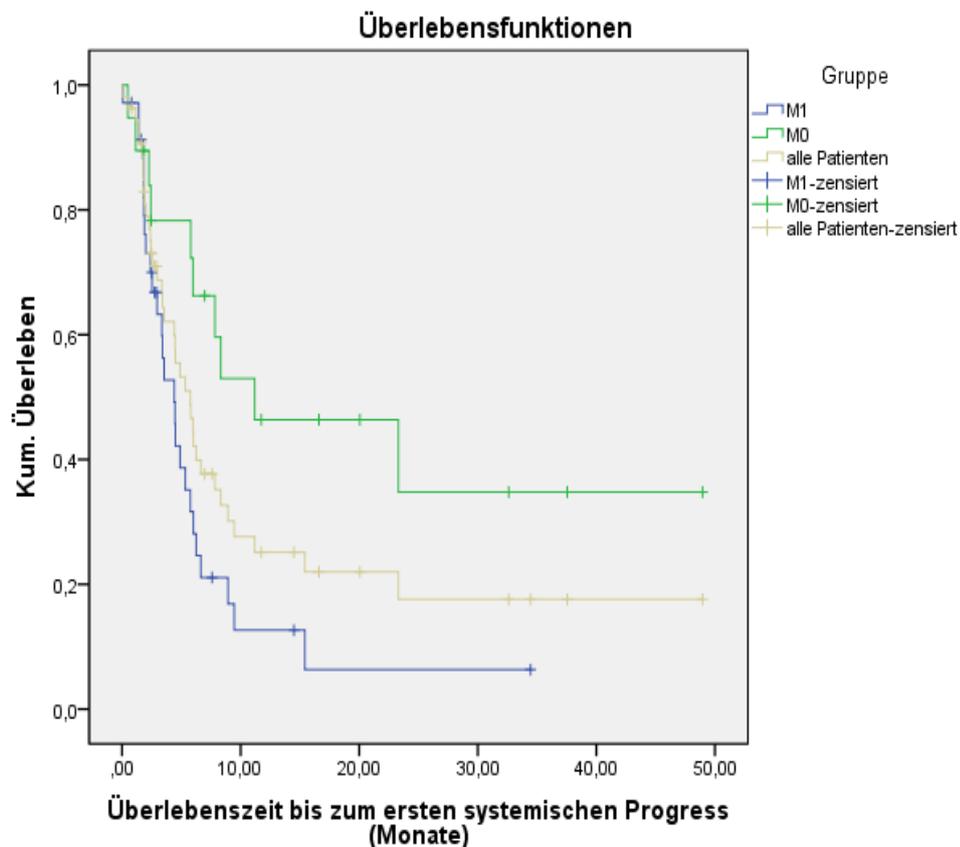


Abb. 24: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeiten bis zum ersten systemischen Progress für M0-, M1-, alle Patienten

4.9.3. Vergleich des Zeitraums bis zum lokalen vs. systemischen Progress

Ein Vergleich der Überlebenszeiten bis zu beiden Progressionsformen in unterhalb gezeigter Kaplan-Meier-Schätzung (Abbildung 25) legt die Vermutung nahe, dass in unserem Patientenkollektiv ein systemischer Progress tendenziell früher auftrat als ein lokaler. Die mediane Überlebenszeit für alle Patienten bis zum ersten systemischen Progress betrug 5,8 Monate ($s=1$; 95% Konfidenzintervall 3,9 bis 7,7 Monate), bis zum ersten lokalen Progress hingegen 7,3 Monate ($s=1,1$; 95% Konfidenzintervall 5,1 bis 9,5 Monate).

Eine Überprüfung der Signifikanz mittels des Log-Rank-Tests konnte nicht durchgeführt werden, da die beiden Variablen (lokaler und systemischer Progress) derselben Patientengruppe entstammen.

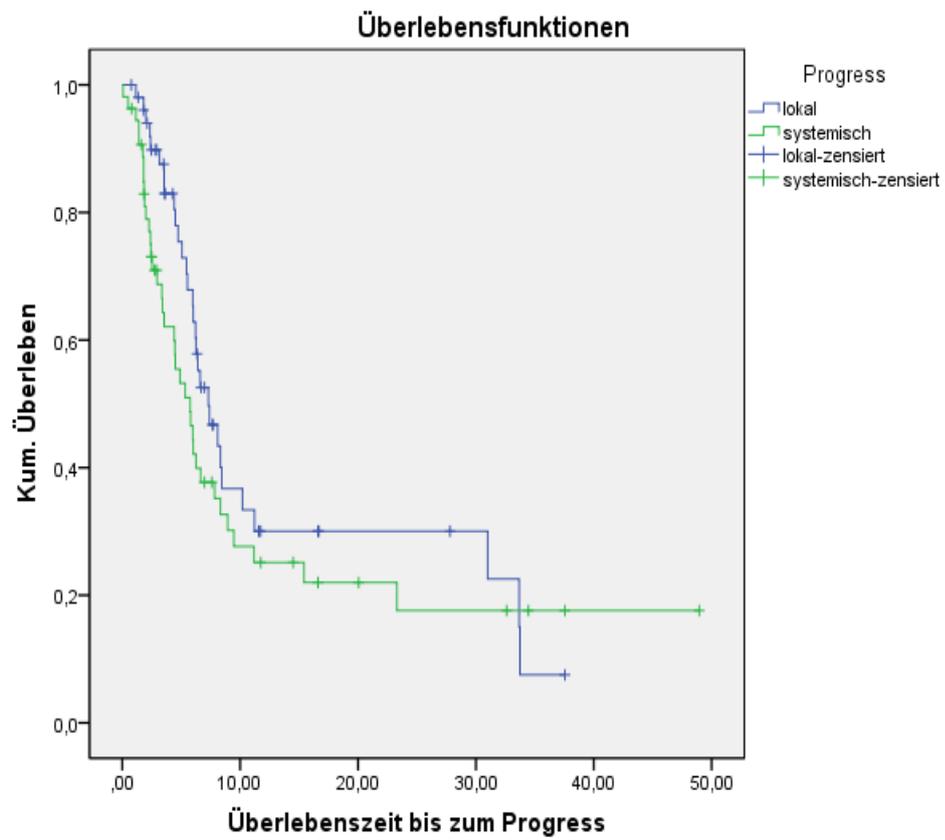


Abb. 25: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenszeiten bis zum lokalen und systemischen Progress für alle Patienten

4.10. Langzeitüberleben

In unserem Patientenkollektiv befanden sich zehn Patienten (17,5% des Gesamtkollektivs) mit einer Überlebenszeit von mindestens 18 Monaten oder länger.

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Patientencharakteristika.

Unter den zehn Patienten fanden sich neun Männer und eine Frau. Deren mittleres Alter zu Behandlungsbeginn betrug $75,2 \pm 8,3$ Jahre, im Gegensatz zu den Patienten ohne Langzeitüberleben mit einem mittleren Alter von $68 \pm 12,1$ Jahren. Am häufigsten war bei diesen Patienten nicht das Plattenepithel-, sondern das Adenokarzinom. Die meisten dieser Patienten, jedoch bei weitem nicht alle, hatten zu Behandlungsbeginn keine Fernmetastasen. Ein T4-Stadium war bei diesen Patienten am häufigsten vertreten, jedoch befand sich in dieser Gruppe auch der einzige Patient des Kollektivs mit einem T1-Stadium.

Im Mittel hatten diese Patienten einen guten Allgemeinzustand (Karnofsky-Index >70%). Der mittlere Charlson-Comorbidity-Index betrug 3,3, bei den Patienten ohne Langzeitüberleben 3,4.

Der mittlere Hämoglobingehalt betrug 12,9 g/dl, und die mittlere Einsekundenkapazität in Prozent vom Soll 76,4. Diese Werte liegen etwas höher als die für Patienten mit schlechteren Überlebenszeiten (12,4 g/dl, 68,3%).

Der Großteil dieser Patienten (80%) hatte keinen Gewichtsverlust von über 5% des Körpergewichts. Ein Gewichtsverlust unter den Patienten mit Überlebenszeiten unter 18 Monaten war wesentlich häufiger (20% vs. 36%).

60% der Patienten erhielten nach Radiatio noch eine chemotherapeutische Behandlung.

Tabelle 11: Charakteristik der Patienten mit Überlebenszeiten von mindestens 18 Monaten

Charakteristikum	Langzeitüberlebende
Geschlecht	n=
Männlich	9
weiblich	1
Alter (Jahre)	Mittelwert 75,2
Histologie	n=
Plattenepithel-Ca	4
Adeno-Ca	5
Großzelliges Ca	1
T-Stadium	n=
1	1
2	3
3	2
4	4
M-Situation	
M0	6
M1	4
Karnofsky-Index (%)	Mittelwert ± s 74 ± 11,7
HCT-CI-Score	3,3 ± 1,9
Hb (g/dl)	12,9 ± 1,4
FEV1 (% Soll)	76,4 ± 28,7
Gewichtsverlust >5% des Körpergewichts	n= 2
Chemotherapie nach Bestrahlung	n= 6

4.11. Wirkung

4.11.1. Allgemeinzustand

Wir verglichen den Allgemeinzustand der Patienten vor und nach Bestrahlung. Für diese Auswertung konnten Daten von 50 der 57 Patienten herangezogen werden.

Bei dem Großteil dieser Patienten war der Allgemeinzustand nach Radiatio derselbe (70%), bei einem kleineren Anteil hatte sich der Zustand sogar verbessert (22%), nur bei 4 Patienten (relative Häufigkeit 8%) hatte sich dieser verschlechtert.

Bei also insgesamt 92% der Patienten hatte die Radiatio keinen negativen Einfluss auf den Allgemeinzustand, sondern dieser konnte gehalten oder verbessert werden.

Tabelle 12: Allgemeinzustand nach Bestrahlung

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	gleichbleibend	35	61,4	70,0	70,0
	besser	11	19,3	22,0	92,0
	schlechter	4	7,0	8,0	100,0
	Gesamt	50	87,7	100,0	
Fehlend	System	7	12,3		
Gesamt		57	100,0		

4.11.2. Infektionen

Lediglich einer unter 57 Patienten entwickelte nach Bestrahlung eine Infektion vom Grad 3. Bei den restlichen Patienten (98,2%) trat keine Infektion auf (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Infektionen nach Bestrahlung

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Keine	56	98,2	98,2	98,2
	Grad 1	0	0	0	98,2
	Grad 2	0	0	0	98,2
	Grad 3	1	1,8	1,8	100,0
	Grad 4	0	0	0	100,0
	Grad 5	0	0	0	100,0
	Gesamt	57	100,0	100,0	

4.12. Nebenwirkungen

Die Einteilung der Nebenwirkungen erfolgte nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0 von 2006 (siehe Kapitel 3.3.5., Abb. 5, 6 und 7).

4.12.1. Ösophagitis

Die Mehrheit der Patienten erlitt keine (43,9%) oder nur eine leicht symptomatische Ösophagitis (47,4%).

Nur 7% der Fälle litten unter einer Ösophagitis Grad 3 mit Indikation zur Sondenernährung. Keiner der 57 bestrahlten Patienten entwickelte eine schwere Ösophagitis vom Grad 4 oder 5.

Tabelle 14: Ösophagitis als Nebenwirkung der Bestrahlung

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig Keine	25	43,9	43,9	43,9
Grad 1	1	1,8	1,8	45,6
Grad 2	27	47,4	47,4	93,0
Grad 3	4	7,0	7,0	100,0
Grad 4	0	0	0	100,0
Grad 5	0	0	0	100,0
Gesamt	57	100,0	100,0	

4.12.2. Pneumonitis

Auch eine schwere Pneumonitis entwickelte keiner der 57 Patienten, weder vom Grad 4 oder 5, noch vom Grad 3. Die meisten Patienten erlitten gar keine oder eine asymptomatische Pneumonitis (89,5%). Unter den Patienten mit asymptomatischer Pneumonitis bestand bei einem Fall nur der Verdacht. Das Auftreten einer Pneumonitis (15,8%) war wesentlich seltener als das einer Ösophagitis (56,1%).

Tabelle 15: Pneumonitis als Nebenwirkung der Bestrahlung

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Keine	48	84,2	84,2	84,2
	Grad 1	3	5,3	5,3	89,5
	Grad 2	6	10,5	10,5	100,0
	Grad 3	0	0	0	100,0
	Grad 4	0	0	0	100,0
	Grad 5	0	0	0	100,0
	Gesamt	57	100,0	100,0	

5. Diskussion

5.1. Allgemeines

Wie unter Abschnitt 1 bereits erwähnt, besteht in der klinischen Praxis keine Klarheit darüber, welches hypofraktionierte Bestrahlungsschema in der palliativen Behandlung des NSCLC am effektivsten ist. Im Gegensatz zur konventionellen Fraktionierung kommen höhere, sehr unterschiedliche Einzeldosen zum Einsatz, die üblicherweise zwischen 3 bis 10 Gy liegen (Lutz et al, 2006).

Für anhaltende Diskussionen sorgt auch, welche Patienten mit NSCLC überhaupt palliativ oder kurativ behandelt werden sollten. Das Ausmaß der Tumorerkrankung ist eine wichtige aber nicht alleinige Grundlage für die Entscheidungsfindung. Vielmehr sind auch andere Faktoren, sowie Ressourcen des Patienten in Betracht zu ziehen, insbesondere der Allgemeinzustand, die Lungenfunktion, ein Gewichtsverlust, das Vorhandensein von Symptomen und das Bestrahlungsvolumen (Rodrigues et al, 2011). Eine alleinige Betrachtung des Alters sollte weder zu voreiligen Entscheidungen bezüglich der Therapiemodalität noch der Therapieintensität führen (Goeckenjan et al, 2010).

Patienten im Stadium IV werden in der Regel palliativ mittels einer Chemo- oder Radiotherapie behandelt. Trotz des immer verbreiteteren Einsatzes der palliativen Chemotherapie bleibt die thorakale Radiotherapie wichtigste Behandlungsoption für Patienten, die lokale tumorassoziierte Beschwerden haben, deren Tumor nicht auf eine Chemotherapie anspricht, die einen Progress unter Chemotherapie erlitten oder Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie haben (Lester et al, 2009; Toy et al, 2003). Außerdem ist der positive Einfluss einer Chemotherapie auf das Überleben zwar gut untersucht, das Ausmaß der Symptomlinderung jedoch kaum (Numico et al, 2001). Cheruvu et al. erzielten in ihrer Studie für Patienten im Stadium IV mittels stereotaktischer Bestrahlung von Metastasen sogar ähnlich gute Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens wie für Patienten im Stadium III nach konventioneller Bestrahlung (Cheruvu et al, 2011).

Tumoren im Stadium III können abgesehen von einer Palliativtherapie auch mit einer kombinierten Radiochemotherapie (im Stadium IIIA auch operativ) in kurativer Absicht angegangen werden, wenn es der Allgemeinzustand und die Tumorausdehnung zulassen

(Goeckenjan et al, 2010). Problematisch ist hierbei u.a. die additive Lungentoxizität, die für die häufig durch Rauchen vorerkrankten Lungen der Patienten dosislimitierend ist (Lee et al, 2009). Dass eine kombinierte Radiochemotherapie auch in der Palliativsituation ein sinnvoller Therapieansatz ist, bleibt zu bezweifeln. In einer Studie von Ball et al. zeigte sich, dass die simultane Gabe von Fluorouracil zu einer Bestrahlung mit 20 Gy weder zu verlängerten Überlebenszeiten, noch zu einer besseren Symptomkontrolle, jedoch zu einem Anstieg der Akuttoxizitäten führte (Ball et al, 1997; Rodrigues et al, 2011).

In unserer Arbeit wurden bei der Therapieentscheidung im Wesentlichen der Allgemeinzustand, die Lungenfunktion, Symptome, Vorbehandlungen und Komorbiditäten berücksichtigt, sodass auf dieser Basis nicht nur Patienten im Stadium III-IV, sondern auch solche im Stadium I-II in palliativer Intention behandelt wurden. Daten aus der Literatur hierzu sind rar. Smith et al. schätzen, dass ca. 25% der NSCLC-Patienten im Stadium I und II nicht der empfohlenen chirurgischen Therapie zugänglich sind (Goeckenjan et al, 2010). Bei diesen Patienten kann eine Bestrahlung mit Gesamtdosen von > 60 Gy oder eine hyperfraktionierte akzelerierte Radiotherapie angewendet werden (Goeckenjan et al, 2010). Eine solch kurativ indizierte Radiatio sollte jedoch nur Patienten in einem entsprechend guten Allgemeinzustand mit einer ausreichend anzunehmenden Lebenserwartung angeraten werden (Smith et al, 2011). Somit stellt die palliative Radiotherapie auch in dieser Situation eine nicht unwichtige Therapieoption dar.

Die Anzahl an prospektiven Studien zur hypofraktionierten Bestrahlung beim Bronchialkarzinom wird in der Zukunft durch den immer verbreiteteren Einsatz der palliativen Chemotherapie erwartungsgemäß eher abnehmen, weswegen retrospektive Untersuchungen kein unwichtiger Baustein bei der Gewinnung weiterer Erkenntnisse sind (Lester et al, 2009).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Effektivität des hypofraktionierten Bestrahlungsschemas mit 13 bis 15 Fraktionen zu jeweils 3 Gy zu überprüfen. Ein Schwachpunkt ist sicherlich die relativ niedrige Anzahl an Patienten. Diese führt zum einen dazu, dass in den statistischen Testverfahren Signifikanzen schwerer nachzuweisen waren. Zum anderen repräsentiert ein kleiner Stichprobenumfang eine Gesamtgruppe von Patienten oft nur unzureichend, weshalb erzielte Ergebnisse kritisch

zu beleuchten und Schlussfolgerungen vorsichtig zu ziehen sind (Weiß, 2010; Goeckenjan et al, 2010).

Limitiert wurde die Patientenzahl durch Probleme bei der Erhebung der Daten zum follow up. Der Gewinn von verwertbaren Informationen mittels eines Fragebogens an die betreuenden Hausärzte gestaltete sich meist schwierig, da Angaben entweder gar nicht gemacht wurden, bzw. zu ungenau oder fehlerhaft waren. Daher wurde anschließend versucht, den jeweiligen Krankheitsverlauf schrittweise durch Anfrage bei Fachärzten und Kliniken zu reproduzieren und zu komplettieren.

Retrospektive Untersuchungen wie die vorliegende wären also leichter in einem größeren Umfang durchzuführen, wenn das follow up z.B. in der selben Klinik weitergeführt würde oder weiterbehandelnde Ärzte Befunde regelmäßig an die Klinik weiterleiteten.

In der Vergangenheit wurden in einer Reihe von prospektiv-randomisierten Studien Kurzzeitschemata wie 16 oder 17 Gy in 2 Fraktionen und 10 Gy in einer Fraktion mit hypofraktionierten Langzeitschemata wie 39 Gy in 13 Fraktionen, 30 Gy in 10 Fraktionen, 20 Gy in 5 Fraktionen oder 45 Gy in 15 oder 18 Fraktionen verglichen (Senkus-Konefka et al, 2005; MRC 1991; MRC 1996; Sundström et al, 2004; Bezjak et al, 2002; Kramer et al, 2005; Abratt et al, 1995). Rückblickend konnte keine klare Überlegenheit für eines der Schemata gezeigt werden (Senkus-Konefka et al, 2005; Lester et al, 2009; Fairchild et al, 2008; Budach et al, 2004; Toy et al, 2003). Zwar wird davon ausgegangen, dass eine höhere Gesamtdosis mit einem leichten Überlebensvorteil einhergeht, wohl aber auch zu einem Anstieg der Akuttoxizität führt (Senkus-Konefka et al, 2005; Bezjak et al, 2002; Kramer et al, 2003; Sundström et al, 2004; Lester et al, 2009; Budach et al, 2004; Toy et al, 2003). Kramer et al. berichten, dass bei der Palliation von Symptomen die Kurzzeitschemata eine früher einsetzende Linderung herbeiführen (auch MRC 1996), während die Langzeitschemata einen länger andauernden Effekt bewirken. Die meisten Autoren sehen die Bestrahlungsregime bezüglich der Palliation von Symptomen jedoch als gleichwertig an (Fairchild et al, 2008; Lutz et al, 2006; Budach et al, 2004; Toy et al, 2003). Die Ergebnisse dieser Arbeit werden im Folgenden diskutiert und mit den eben genannten Erkenntnissen in einen Vergleich gestellt.

5.2. Charakteristika mit ungleicher Verteilung

Wie unter Abschnitt 4.3.2. aufgeführt, gab es zwischen den beiden untersuchten Gruppen M0 und M1 Unterschiede im Hinblick auf die Verteilung der Patientencharakteristika. Die Patienten der M1-Gruppe waren jünger, befanden sich in einem besseren Allgemeinzustand und hatten weniger relevante Begleiterkrankungen als Patienten aus der M0-Gruppe.

Ursachen für diese Ungleichheiten sind in den Gründen für die Entscheidung zum palliativen Vorgehen zu suchen. M1-Patienten wurden ungeachtet Ihrer sonstigen Konstitution aufgrund Ihrer Fernmetastasen als palliativ eingestuft. Patienten der M0-Gruppe dagegen hatten keine Fernmetastasen, sondern wurden aufgrund ihres hohen Alters, erheblicher Komorbiditäten oder wegen eines schlechten Allgemeinzustandes in palliativer Intention behandelt.

Dass die Patienten der M1-Gruppe im Gegensatz zu denen der M0-Gruppe häufiger von höheren Lymphknotenstadien (N3) betroffen waren, erscheint nicht erstaunlich, da das Vorhandensein von Fernmetastasen mit dem Ausmaß der Tumorerkrankung insgesamt assoziiert ist.

5.3. Gesamtüberleben

Mit einem medianen Gesamtüberleben von 6,7 Monaten liegt das unserer M1-Patienten (7,6 Monate für das gesamte Kollektiv) in einem üblichen Bereich. Die Literaturangaben zu medianen Überlebenszeiten für Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom variieren zwischen ca. vier Monaten (bei alleiniger supportiver Therapie) bis hin zu neun (unter chemotherapeutischer Behandlung) bis zwölf Monaten (beim zusätzlichen Einsatz monoklonaler Antikörper), (Hammerschmidt et al., 2009; Hirsh et al., 2011; Thatcher et al., 2008; Waechter et al., 2005). Der Vergleich der medianen Überlebenszeiten zwischen Studien zur Chemotherapie im Stadium IV und zur palliativen Strahlentherapie ist allerdings nur bedingt möglich, da die Chemotherapie im allgemeinen bei Diagnosestellung eingesetzt wird, während die Strahlentherapie oft erst bei lokaler Symptomatik zum Tragen kam, bzw. bei Patienten, die nicht chemotherapiefähig waren. Goeckenjan et al. führen 8-12 Monate mediane Überlebenszeit für Patienten im Stadium IIIB-IV auf. Cheruvu et al. sehen Patienten im

Stadium IV als eine heterogene Gruppe an, die hinsichtlich Ihrer Prognose Patienten im Stadium III unter effektiver Therapie ähnlich sind.

Eine Übersichtsarbeit von Budach et al. berichtet von zehn Studien zur palliativen Bestrahlung bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in den Jahren 1985 bis 2002. Bezüglich der Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben gab es eine große Streubreite. Die Angaben schwankten zwischen 4,2 und 12 Monaten und sind somit denen unter chemotherapeutischer Behandlung sehr ähnlich (Budach et al., 2004). Ein direkter Vergleich der Studien ist schwierig, da sich Kriterien wie Stadium, Allgemeinzustand und Bestrahlungsschema unterscheiden (Lester et al., 2009). Auch ein Vergleich mit unserem Kollektiv ist daher nicht unbedingt sinnvoll. Dennoch seien hier einige ähnliche Studien erwähnt. Sundström et al. berichten von Überlebenszeiten von 7 Monaten bei Patienten im Stadium III und IV nach Bestrahlung mit 42 Gy in 15 Fraktionen, Abratt et al. von 8,5 Monaten bei Patienten im Stadium III nach 45 Gy in 15 Fraktionen. In einer Studie der MRC Lung Cancer Working Party von 1991 überlebten Patienten mit inoperablem, nicht mehr kurativ bestrahlbarem NSCLC im Median 177 Tage nach Bestrahlung mit 30 Gy in 10 Fraktionen. Die MRC Studie von 1996 zeigte ein medianes Überleben von 9 Monaten bei Patienten mit inoperablem NSCLC nach 39 Gy in 13 Fraktionen. Allerdings wurden in dieser Studie Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG 3 und 4) im Gegensatz zu unserer Arbeit ausgeschlossen.

Deutlich wird jedenfalls, dass sich eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 6,7 Monaten für die M1-Patienten im mittleren Bereich der o.g. Spannweite befindet.

Smith et al. ermittelten in Ihrer Studie eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 0,8 Jahren für Patienten im Stadium I und II nach hypofraktionierter Bestrahlung mit verschiedenen Schemata (20 Gy in 4-5 Fraktionen, 30 Gy in 10 Fraktionen, 8-10 Gy in einer Fraktion, 40 Gy in 15 Fraktionen). Dieses Ergebnis liegt etwas unterhalb des unseren für M0-Patienten von 11,7 Monaten. Wisnivesky et al. hingegen ermittelten eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 14 Monaten für Patienten im Stadium I und 9 Monaten für Patienten im Stadium II, die weder chirurgisch noch radiotherapeutisch behandelt wurden.

In Abschnitt 4.4. konnten wir einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten ohne Fernmetastasen (M0) im Gegensatz zu Patienten mit Fernmetastasen (M1) zeigen, der

in Bezug auf das tumorspezifische Überleben noch deutlicher zu Tage trat (Abschnitt 4.6.). Dieses Ergebnis unterstreicht die Wichtigkeit des Stadiums als Prognosefaktor (siehe auch Abschnitt 5.4.). Zwar wurden die Patienten mit den besseren Überlebenszeiten im Stadium I-III (also die Gruppe der M0-Patienten) auch als palliativ eingestuft, eine Palliativsituation definiert sich aber eben nicht über die Überlebenszeit an sich, sondern besagt lediglich, dass ein kurativer Therapieansatz nicht möglich ist.

5.4. Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit

Einflussfaktoren für die Überlebenszeit sind insofern von Interesse, als diese eine individuellere Prognoseabschätzung zulassen und somit, wie unter 1. besprochen, die Auswahl der Therapieform und -intensität mitbestimmen sollten.

Publikationen zum Thema Prognosefaktoren beim Bronchialkarzinom sind zahlreich, allein in den Jahren 1990-2000 stieg deren Anzahl von 50 auf 150 pro Jahr (Berghmans et al. 2011).

Zu den am häufigsten genannten Prognosefaktoren beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom gehört in erster Linie das Stadium der Erkrankung (Sculier et al, 2008; Berghmans et al, 2011; Choi et al, 2001; Stanley et al, 1980; Hilsenbeck et al, 1993; Jacot et al, 2008; Tammemagi et al, 2003), gefolgt vom Allgemeinzustand (Hespanhol et al, 1995; Sculier et al, 2008; Albain et al, 1991; Choi et al, 2001; Brundage et al, 2002; Berghmans et al, 2011, Stanley et al, 1980; Martins et al, 1999; Jacot et al, 2008; MRC 1996).

In unseren Untersuchungen zeigte sich ein Einfluss des UICC-Stadiums auf das Überleben nur in der bi- und multivariaten Analyse mit dem Endpunkt tumorbedingter Tod. In der bivariaten Analyse mit dem Endpunkt allgemeiner Tod hingegen konnte dieser Einfluss nicht nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass der Einfluss der Stadien auf das Gesamtüberleben durch den Einfluss von Komorbiditäten - die ja bei den M0-Patienten häufiger waren - überlagert wurde.

Der Allgemeinzustand konnte zwar nicht in den bivariaten, aber in unseren multivariaten Analysen als Prognosefaktor detektiert werden, was die o.g. Ergebnisse aus der Literatur bekräftigt. Außerdem zeigte sich bereits in der bivariaten Analyse, dass der Allgemeinzustand nach Bestrahlung einen signifikanten Einfluss auf das Überleben

hatte. Patienten deren Allgemeinzustand sich im Vergleich zu vor der Bestrahlung verbessert hatte oder gleichbleibend war, lebten länger als solche, bei denen sich der Allgemeinzustand verschlechtert hatte.

Von einem Einfluss des Geschlechts oder des Alters wird weniger häufig berichtet, vermutlich aufgrund einer geringeren Ausprägung (Sculier et al, 2008). Das könnte auch der Grund dafür sein, dass sich das Geschlecht in unseren Analysen nicht als Prognosefaktor zeigte. Außerdem sollte bedacht werden, dass nicht allein das chronologische Alter, sondern vielmehr auch das biologische Alter Einflussfaktor für das Überleben sein könnte (Bayman et al, 2010).

Bezüglich des Alters widersprechen unsere Ergebnisse aus der bivariaten Überprüfung (je höher das Alter, desto geringer das Risiko allgemein bzw. tumorbedingt zu versterben) denen aus der Literatur und dem logischen Verständnis. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis ist, dass M0-Patienten, die signifikant älter waren als M1-Patienten auch ein signifikant längeres Überleben hatten und daher die bivariate Analyse verzerren. Dafür spricht auch, dass der Einfluss in der multivariaten Untersuchung nicht mehr nachweisbar war. Welche Ursache letztendlich verantwortlich ist, bleibt jedoch unklar.

Ein weiterhin häufig erwähnter Prognosefaktor ist der Hämoglobingehalt (Berghmans et al, 2011; Albain et al, 1991; Brundage et al, 2012), der sich auch in unseren Studien als deutlich signifikant zeigte. Unterstrichen wird dieses Ergebnis im Mediansplit, bei dem Patienten mit längeren Überlebenszeiten höhere Werte für den Hämoglobingehalt hatten.

Bezüglich des Einflusses von Begleiterkrankungen auf das Überleben findet man in der Literatur unterschiedliche Angaben. Im Gegensatz zu anderen Tumorarten ist dieser beim Bronchialkarzinom noch nicht gut untersucht (Tammemagi et al, 2003). Da Risikofaktoren des Bronchialkarzinoms, wie Rauchen und Alter, stark mit verschiedenen Komorbiditäten (pulmonal, kardial, renal) assoziiert sind, liegt die Bedeutung von Begleiterkrankungen für betroffene Patienten auf der Hand (Tammemagi et al, 2003; Lee et al, 2009; Goeckenjan et al, 2010). Viele Autoren nennen Komorbiditäten als Prognosefaktoren (Asmis et al, 2008; Berghmans et al, 2011; Choi et al, 2001; Jacot et al, 2008; Tammemagi et al, 2003). Choi et al. sehen

Komorbiditäten (insbesondere kardiale und pulmonale) als wichtige Prognosefaktoren in der Strahlentherapie des NSCLC an.

Speziell im Hinblick auf den Charlson comorbidity score berichten Phernambucq et al., dass dieser keinen Einfluss auf das Überleben von Patienten im Stadium III nach Radiochemotherapie hatte. Asmis et al. dagegen berichten explizit von einem Einfluss des Charlson comorbidity Index ≥ 1 für Patienten mit NSCLC und palliativer/adjuvanter chemotherapeutischer Behandlung. Dessen prognostischer Wert konnte auch für Patienten im Stadium IA bis IIIB mit NSCLC bei operativer Behandlung nachgewiesen werden (Birim et al, 2003). Diese Studien sind mit der unseren jedoch nicht direkt vergleichbar. In unserer Arbeit konnte kein Einfluss für den modifizierten Charlson Score gezeigt werden. Im palliativen Setting der Strahlentherapie ist dieser möglicherweise nicht spezifisch genug. Zum einen ist es möglich, dass die Patienten zu kurze Überlebenszeiten hatten, als dass sich die im modifizierten Charlsonscore erfassten Komorbiditäten negativ auf das Überleben hätten auswirken können. Zum anderen könnte es sein, dass prognosebestimmende Begleiterkrankungen des NSCLC vom HCCT-CI Score nicht erfasst werden, bzw. erfasste Komorbiditäten für palliative NSCLC-Patienten prognostisch nicht so wichtig sind.

Für weitere Faktoren wie z.B. Gewichtsverlust konnte in unseren Untersuchungen kein Einfluss auf die Überlebenszeit nachgewiesen werden. In der Literatur wird dieser jedoch des Öfteren als Prognosefaktor genannt (Hespanhol et al, 1995; Brundage et al, 2002; Berghmans et al, 2011; Choi et al, 2001; Stanley et al, 1980; Hilsenbeck et al, 1993; Martins et al, 1999; Jacot et al, 2008). Es ist daher in Betracht zu ziehen, dass der Einfluss moderat ist und daher in unserer Arbeit wegen zu geringer Patientenzahlen statistisch nicht nachweisbar war.

In Abschnitt 4.3.1. wurde aufgeführt, dass Patienten, die ein Gesamtüberleben hatten, das die mediane Überlebenszeit des Gesamtkollektivs überschritt, niedrigere T-Stadien zeigten. Auch in den unter 4.3.2. ermittelten Einflussfaktoren auf das Überleben spielt die Höhe des T-Stadiums eine negative Rolle. In der Literatur findet man hierzu vergleichbare Angaben (Brundage et al, 2002; Berghmans et al, 2011; Choi et al, 2001). Auch die Tumorgröße gehört zu den bekannten Prognosefaktoren bei NSCLC (Berghmans et al, 2011; Choi et al, 2001; Stanley et al, 1980).

Für das Planungszielvolumen, das einen indirekten Parameter für die Größe des Tumors darstellt, wurde in unserer Arbeit kein Einfluss auf das Überleben nachgewiesen. Allerdings liegt der p-Wert sehr nah am signifikanten Bereich, sodass auch hier daran zu denken war, dass ein Einfluss wie anderweitig berichtet, besteht (Phernambucq et al, 2011), dieser aber nicht nachweisbar war. Das in Abschnitt 4.5.1. gezeigte Streudiagramm (Abbildung 16) widerlegt diese Annahme jedoch. Ein Zusammenhang der beiden Variablen Überleben und PTV war in unserem Patientenkollektiv nicht gegeben.

Weder in den bi- noch in den multivariaten Analysen hatte die Höhe der Gesamtdosis (≤ 39 Gy vs. >39 Gy) einen Einfluss auf das Überleben. In der Literatur wird dies unterschiedlich diskutiert. Vielen Autoren zufolge ist der Einfluss höherer Dosen auf das Überleben moderat und beschränkt sich auf Patienten in gutem Allgemeinzustand (Lester et al, 2009; Fairchild et al, 2008; Budach et al, 2004; Toy et al, 2003). Da unser Kollektiv zu etwa einem Viertel aus Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (Karnofsky-Index <70) bestand, ist es möglich, dass ein nur moderater Einfluss in der statistischen Analyse nicht zur Ausprägung kam.

Ein Einfluss einer Chemotherapie nach Bestrahlung konnte in der bivariaten Analyse mit dem Endpunkt allgemeiner Tod nur für M1-Patienten nachgewiesen werden. In der multivariaten Analyse mit dem Endpunkt tumorbedingter Tod zeigte sich aber ein Überlebensvorteil für alle Patienten. Dafür, dass der Einfluss in der bivariaten Analyse nicht nachweisbar war (bzw. nur für M1-Patienten), könnte verantwortlich sein, dass eher solche Patienten eine Chemotherapie erhielten, die sich in einem besseren Allgemeinzustand befanden (was für die Patienten aus dem M1-Kollektiv auch zutrifft, siehe Abschnitt 4.3.2.).

Andere bekannte Einflussfaktoren wie Laborparameter (z.B. Hyperkalzämie, LDH), Patientencharakteristika (Raucheranamnese, Ethnizität) und Tumorcharakteristika (Histologie, Anzahl der Fernmetastasen, tumorassoziierte Symptome, Pleurakarzinose), (Berghmans et al, 2011) wurden in dieser Arbeit nicht untersucht.

5.5. Lokaler Progress

Da es sich bei den Angaben zum lokalen Progress (Abschnitt 4.6.) eigentlich um zensierte Daten handelt, muss die Interpretation der errechneten Häufigkeiten mit

Vorsicht erfolgen. Die Häufigkeiten der Progression könnten in Wahrheit höher liegen, weil diese nicht detektiert wurden, wenn ein konkurrierendes Ereignis (der Tod) früher eintrat.

Der Einfluss einer Strahlentherapie auf den natürlichen Verlauf des NSCLC ist weitgehend unklar (Numico et al, 2001). Unsere deskriptiven Statistiken ergaben, dass etwa 58% der Patienten unseres Kollektivs vor Ihrem Tod lokal progredient waren. Da in den meisten vergleichbaren Studien keine Untersuchungen zur lokalen Kontrolle gemacht wurden, sondern sich eher Angaben zum Remissionsgrad finden, ist es schwierig, dieses Ergebnis in einen Zusammenhang zu setzen.

In der MRC-Studie von 1996 liegen die mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzten Häufigkeiten für einen lokalen Progress nach 13 mal 3 Gray bei 42% nach 6 Monaten, 71% nach 12 Monaten und 82% nach 24 Monaten und unterschieden sich nicht von denen unter 2 mal 8,5 Gy. Nestle et al. berichten von einer Progressionsrate von 70% nach 9 Monaten unter einer Gesamtdosis von 32 Gy; Sundström et al. von einer symptomprogressionsfreien Rate von 42% unter 42 Gy, wiederum ohne signifikanten Unterschied zu den jeweils verglichenen Bestrahlungsschemata.

In Abschnitt 4.6. wurde gezeigt, dass ein lokaler Progress unter den M1-Patienten häufiger als unter den M0-Patienten war und im Median früher auftrat (6,2 vs. 11,2 Monate). Dieses Ergebnis gibt Anlass zu Verwunderung. Erwartungsgemäß sollte ein Erfolg der Strahlentherapie - also die Dauer der lokalen Kontrolle - beide Patientengruppen gleichermaßen betreffen. Vielleicht litten die M1-Patienten unter Tumoren mit einem aggressiveren Wachstumspotenzial. Wenn M1-Patienten von einer lokalen Radiatio weniger profitierten, ist auch fraglich, ob und inwiefern eine Bestrahlung bei diesen Patienten überhaupt sinnvoll ist. Insbesondere, da ein systemischer Progress wie in 4.7.3. aufgeführt tendenziell früher eintrat als ein lokaler und hierbei Chemotherapeutika die sinnvollere Ansatzmethode darstellen. Im Falle von Beschwerden durch ein lokales Tumorwachstum bliebe jedoch die Strahlentherapie die überlegenere Methode zur Palliation der Symptome (Budach et al., 2004; Toy et al., 2003).

Phernambucq et al. berichteten von einer mittleren lokalprogressionsfreien Zeit von zehn Monaten bei Patienten im Stadium III nach simultaner Radiochemotherapie mit 46 bis 60 Gy. Unsere lokalprogressionsfreie Zeit von 11,2 Monaten für M0-Patienten nach

palliativer Radiatio ist im Vergleich als durchaus positiv zu werten. Zwar beinhaltet die M0-Gruppe auch Patienten der niedrigeren Stadien IA-IIB, jedoch erhielten unsere Patienten auch eine weniger aggressive Therapie.

5.6. Einflussfaktoren auf den lokalen Progress

Im Abschnitt 4.6.3. wurde gezeigt, dass die Höhe der applizierten Gesamtdosis (>39 Gy vs. \leq 39 Gy) bei unserem Patientenkollektiv keinen Einfluss auf die Dauer der lokalen Kontrolle hatte.

In den Studien von Sundström et al. (17 Gy vs. 42 Gy vs. 50 Gy), Nestle et al. (60 Gy vs. 32 Gy) und der MRC Lung Cancer Working Party von 1996 (17 Gy vs. 39 Gy) zeigte sich ebenfalls kein Einfluss der Höhe der applizierten Dosis auf die lokale Kontrolle.

Auch im Hinblick auf die Tumoransprechrates scheint die Höhe der Gesamtdosis palliativer Schemata keinen Unterschied zu machen (Abratt et al, 1995; MRC 1991; Nestle et al, 2000; Simpson et al, 1985; Teo et al, 1988; Senkus-Konefka et al, 2005). Reinfuss et al. beschreiben zwar eine Verbesserung der lokalen Kontrolle unter höheren Gesamtdosen (50 Gy vs 20 Gy), führten allerdings keinen Test auf Überprüfung der Signifikanz durch (Lester et al, 2009).

Der Einsatz von mehr als 39 Gy war also weder für die Dauer der lokalen Kontrolle, noch, wie im Voraus dargestellt, für das Gesamtüberleben von Vorteil. Da im Allgemeinen, wie aus der Literatur bekannt, auch kein verbesserter Einfluss auf die Symptomkontrolle angenommen wird (Fairchild et al, 2008), könnte darauf in Zukunft evtl. verzichtet werden. Nichts desto trotz sind weitere Studien nötig, um Ergebnisse, die gegen diese Annahme sprechen (Kramer et al, 2005) besser beurteilen zu können.

5.7. Systemischer Progress

Da durch eine gute lokale Kontrolle sekundär die Streuung von Tumorzellen und somit die Ausbildung von Fernmetastasen gehemmt werden könnte, interessierten wir uns auch für den systemischen Progress nach Bestrahlung.

Es zeigte sich, dass ein systemischer Progress ebenso wie ein lokaler Progress unter M1-Patienten häufiger war und früher eintrat. Dies ließe sich damit erklären, dass M1-

Patienten bereits vorher häufiger okkulte Metastasen hatten, die dann in den Nachuntersuchungen zu Tage traten. Des Weiteren ist in Betracht zu ziehen, dass M1-Patienten, wie in Abschnitt 5.2. erwähnt, häufiger von höheren Lymphknotenstadien betroffen waren und somit früher von einer hämatogenen Metastasierung ereilt werden konnten.

In unserem Patientenkollektiv trat ein systemischer Progress tendenziell früher auf als ein lokaler Progress. Dies erlaubt die Vermutung, dass ein lokaler Progress mit all seinen Komplikationen wie der Entwicklung von Symptomen, der Beeinträchtigung der Lebensqualität und einer vermutlichen Verkürzung des Überlebens für die Patienten eine geringere Bedeutung hatte als ein systemischer Progress.

Ebenso könnte man dieses Ergebnis als Erfolg der Strahlentherapie (im Sinne einer lokalen Kontrolle) werten, bei der durch die lokale Bestrahlung eine Verzögerung des lokalen Progresses erreicht wurde.

Ein deutlicheres Ergebnis bezüglich des zeitlichen Vergleichs trat deshalb nicht zutage, da die Patienten meist in größeren Abständen zeitgleich auf beide Progressionsformen hin untersucht wurden und somit häufig auch beide Progressionsformen zeitgleich diagnostiziert wurden.

5.8. Langzeitüberleben

In der Literatur findet man nur wenige Publikationen zum Thema Langzeitüberleben nach palliativer Radiotherapie beim NSCLC. In unserer Arbeit betrachteten wir hierzu Patienten aller Stadien mit einem Überleben von mindestens 18 Monaten oder länger. Dies wurde von 17,5% der Patienten unseres Kollektivs erreicht.

Hinsichtlich der Charakteristika dieser Patienten konnten wir keine wesentlichen Besonderheiten feststellen. Die Mehrheit hatte zu Behandlungsbeginn keine Fernmetastasen. Außerdem befanden sich die Patienten im Mittel in einem guten Allgemeinzustand und hatten im Mittel höhere Werte für die Einsekundenkapazität und den Hämoglobingehalt, sowie seltener einen Gewichtsverlust als Patienten, die nicht so lange überlebten.

Autoren wie Mac Manus et al. und Quddus et al. untersuchten solche Patienten, die fünf Jahre oder länger nach einer palliativen Radiatio überlebten. Dies scheint bei in etwa

1% der Patienten der Fall zu sein (Mac Manus et al, 2006; Quddus et al, 2001). Auch sie konnten hinsichtlich der Patientencharakteristika keine herausstechenden Merkmale identifizieren. Mac Manus et al. vermuten jedoch, dass das Fehlen von Fernmetastasen sowie ein guter Allgemeinzustand wesentliche Faktoren für ein Langzeitüberleben sein könnten. Quddus et al. gehen davon aus, dass es bei den von Ihnen untersuchten Patienten ohne den Einsatz einer palliativen Radiotherapie nicht zum Erreichen eines Langzeitüberlebens gekommen wäre. Auch an eine erhöhte Radiosensitivität, sowie ein niedrigeres Wachstumspotenzial der Tumoren dieser Patienten muss gedacht werden. Ebenso erscheint ein niedrigeres Potential zur hämatogenen Streuung wahrscheinlich (Mac Manus et al, 2006). Welche Ursachen jedoch genau dahinterstehen, konnte bislang noch nicht aufgedeckt werden. Dies wäre ein interessanter Ansatzpunkt für weitere Studien zu biologischen Eigenschaften dieser Tumoren (Mac Manus et al, 2006).

5.9. Wirkung und Nebenwirkung

Das wesentliche Ziel einer palliativen Bestrahlung sollte, wie in Abschnitt 1 bereits erwähnt, neben einer lokalen Kontrolle und einem potenziell lebensverlängernden Effekt die Linderung von tumorassoziierten Beschwerden, der Erhalt der Lebensqualität und die Prophylaxe von Komplikationen sein (Oorschot et al, 2009).

Leider konnte in dieser Arbeit eine Symptombeeinflussung durch die Bestrahlung nicht untersucht werden, da diese in den Krankenakten nicht regelmäßig und nicht einheitlich dokumentiert war. Um dies in Zukunft besser überprüfen zu können, könnten den Patienten beispielsweise vor und nach Bestrahlung Fragebögen ausgehändigt werden, in denen die wichtigsten Symptome auf einer Skala gewichtet werden. Viele Studien belegen aber bereits, dass die Radiatio eine effektive Methode zur Linderung von Symptomen ist, die durch das lokale Tumorwachstum hervorgerufen werden (Lester et al, 2009; Budach et al, 2004). Bei etwa zwei Drittel aller Patienten kommt es zu einer Palliation der Beschwerden (Budach et al, 2004). Thoraxschmerzen und Hämoptysen bessern sich in ca. 60-80% der Fälle, Dyspnoe und Husten in ca. 50 bis 70% (Numico et al, 2001).

Hinsichtlich des Erhalts der Lebensqualität war es uns möglich den Allgemeinzustand der Patienten vor und nach Bestrahlung auszuwerten. Bei den meisten Patienten war

dieser gleichbleibend (70%). In einigen Fällen (22%) wurde er sogar verbessert. Im Gegensatz zur Chemotherapie, bei der durch häufige systemische Nebenwirkungen auch der Allgemeinzustand beeinträchtigt werden kann, sind diese Ergebnisse als durchaus positiv zu werten (Lutz et al, 2009). Zwar sind auch in der Radiotherapie systemische Nebenwirkungen, wie z.B. Müdigkeit bekannt, jedoch dauern diese in der Regel nicht lang an, während sich solche bei einer Chemotherapie durch die mehrfachen Zyklen wiederholen und somit über einen längeren Zeitraum Beeinträchtigungen hervorrufen können (Lutz et al, 2009).

Hinsichtlich der lokalen Nebenwirkungen stellen einige Autoren fest, dass es unter den hypofraktionierten Langzeitschemata wie dem unseren zu einem Anstieg der Akuttoxizität, insbesondere der Ösophagitis kommt (Senkus-Konefka et al, 2005; Bezjak et al, 2002; Kramer et al, 2003; Sundström et al, 2004; Lester et al, 2009; Budach et al, 2004; Toy et al, 2003).

In unserem Patientenkollektiv erlitten 56,1% der Patienten eine Ösophagitis, die somit tatsächlich sehr häufig war. Es ist zudem möglich, dass sich unter den Patienten, die klinisch keinen Hinweis auf eine Ösophagitis hatten, einige mit einer Ausprägung vom Grad 1 befanden, da dies in der Regel nicht radiologisch oder endoskopisch nachuntersucht wurde.

In den meisten Fällen war der Schweregrad, wie auch in der Literatur berichtet, nur leicht (Grad 1 oder 2), (Lester et al, 2009). 7% der Patienten erlitten jedoch eine Ösophagitis vom Grad 3, die eine parenterale Flüssigkeits- bzw. Ernährungszufuhr notwendig machte. Die MRC Lung Cancer Working Party berichtet in Ihrer Studie von 1996, dass nur 42% der Patienten nach der Bestrahlung mit 13 mal 3 Gy unter einer Dysphagie litten, und in Ihrer Studie von 1991 von 40% nach 10 mal 3 Gy, Abratt et al. von 41% nach 15 mal 3 Gy. Unsere Prozentzahlen liegen sogar noch über diesen Werten.

Pneumonitiden stellten in unserem Patientenkollektiv kein größeres Problem dar. Zum einen war ihr Auftreten relativ selten und zum anderen die Ausprägung der Schweregrade nur mild (Grad 1 bei 5,3%; Grad 2 bei 10,5%). Auch prospektive Studien zur hypofraktionierten Bestrahlung zeigen ein seltenes Auftreten von Pneumonitiden von in etwa 3% (Fairchild et al, 2008; Goeckanjan et al, 2010). Außerdem dürfte die Entwicklung einer asymptomatischen Pneumonitis in der Palliativsituation eine geringe

Rolle spielen, da diese bei den Patienten keine Beschwerden verursacht und Folgeresiduen, wie Lungenfibrosen, die sich in der Regel frühestens nach 6 Monaten manifestieren, häufig nicht mehr erlebt werden (Oorschot et al, 2009).

In der Kurativtherapie besteht ein erhöhtes Pneumonitisrisiko für Patienten, die rauchen, sich in einem schlechten Allgemeinzustand befinden oder eine schlechte Lungenfunktion aufweisen (Goeckenjan et al, 2010; Monson et al, 1998). Ob diese Faktoren auch beim Einsatz niedrigerer Dosen in der Palliativtherapie eine Bedeutung haben, bleibt zu überlegen.

Devereux et al. berichten von weiteren akuten Nebenwirkungen wie Brustschmerzen, Rigor, Schwitzen und Fieber, die bei 50% der Patienten nach hypofraktionierter Bestrahlung auftreten. Im Gegensatz zur Ösophagitis scheinen diese unter den Langzeitschemata nicht zuzunehmen (Devereux et al, 1997). Es handelt sich in der Regel um harmlose, vorübergehende Begleiterscheinungen, die durch entsprechende Medikation gut beherrscht werden können und in vorliegender Arbeit nicht nachuntersucht wurden (Lester et al, 2009).

Nur einer der 57 Patienten erlitt nach Bestrahlung eine Infektion, was im Sinne einer Prophylaxe von Komplikationen als Erfolg der Radiotherapie anzusehen ist, da größere Tumoren zu poststenotischen Pneumonien prädisponieren, die die Sterblichkeit erhöhen (Fairchild et al, 2008).

6. Zusammenfassung

Für die palliative Bestrahlung des NSCLC stehen mehrere, sehr unterschiedliche hypofraktionierte Behandlungsschemata zur Verfügung. Prospektive Studien in der Vergangenheit konnten keine Überlegenheit für eines dieser Regime zeigen. Ziel vorliegender retrospektiver Arbeit war es, die Effektivität der Radiatio mit 13 bis 15 Fraktionen zu 3 Gy zu überprüfen. Hierzu untersuchten wir die Daten von 57 Patienten, die sich in den Jahren 2006 bis 2008 in der Strahlentherapie der Universitätsklinik Würzburg einer solchen Therapie unterzogen. Das Patientengut unterteilten wir für die Untersuchung in zwei Gruppen M0 und M1, deren Prognose wir unterschiedlich einschätzten. Der Einteilung lag das Vorhandensein von Fernmetastasen zu Behandlungsbeginn zugrunde.

Die Verteilung der Patientencharakteristika war zwischen den beiden Gruppen M0 und M1 nicht ganz ausgeglichen, was bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen war.

Das Gesamtüberleben war für Patienten der M0-Gruppe signifikant besser und lag für M1-Patienten in einem zu erwartenden Bereich. 17,5% unserer Patienten lebten 18 Monate oder länger. Welche Ursachen hinter diesem prolongierten Überleben stehen könnten, blieb jedoch weitgehend unklar.

Für das Gesamtüberleben zeigten sich verschiedene u.a. aus der Literatur bekannte Prognosefaktoren wie das UICC-Stadium, der Allgemeinzustand und eine chemotherapeutische Behandlung. Andere Faktoren, deren Einfluss wir vermuteten, führten zu keinen signifikanten bzw. widersprüchlichen Ergebnissen. Hierzu zählten insbesondere der Charlson comorbidity score und das Alter. Für die Höhe der Gesamtdosis und die Größe des PTV wurde interessanterweise kein Einfluss auf das Überleben nachgewiesen. Die lokale Kontrolle war von diesen beiden Variablen ebenfalls unabhängig, gelang bei den M0-Patienten besser und wurde bis kurz vor Todeszeitpunkt erreicht.

Ein systemischer Progress trat bei unseren Patienten tendenziell früher auf als ein lokaler Progress.

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde von der Bestrahlung im Wesentlichen nicht negativ beeinflusst, Infektionen traten so gut wie gar nicht auf. Wie bereits aus

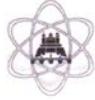
prospektiven Studien zur hypofraktionierten Bestrahlung bekannt, waren Akuttoxizitäten, insbesondere Ösophagitiden, relativ häufig.

7. Abkürzungen

s	Standardabweichung
MW	Mittelwert
PTV	planning target volume (Planungszielvolumen)
Hb	Hämoglobingehalt im Blut in g/dl
FEV1	Einsekundenkapazität in Litern bzw. in % vom Soll
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
AZ	Allgemeinzustand

8. Anhang

8.1. Anschreiben Hausärzte

Universitätsklinikum Würzburg Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität			
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie Direktor: Prof. Dr. M. Flentje			
<small>Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie · Josef-Schneider-Str. 11 · 97080 Würzburg</small>			
Fallnummer:	Dr. Fl./Ja	Telefon: (09 31) 2 01 – 2 88 91 Telefax: (09 31) 2 01 – 2 83 96	Würzburg, 04.02.2012
Anschrift Hausarzt			
Betr.:	Patientenname		
	Geb.:		
Diagnose:	Z. n. Bestrahlung eines Bronchial - Ca		
Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,			
der oben genannte Patient/in wurde bei uns von ...bis ...palliativ bei einem Bronchialkarzinom behandelt mit dem Ziel, bestehende Atemnot zu mindern bzw. die Atmungssituation für die verbleibende Lebenszeit zu stabilisieren.			
Zurzeit prüfen wir nach, inwieweit dieses Ziel erreicht wurde und sammeln zu diesem Zweck Daten über den weiteren Krankheitsverlauf:			
<ul style="list-style-type: none">- Dauer der lokalen Kontrolle im Thorax- Auftreten von Fernmetastasen- Überlebenszeit.			
Da nicht alle Patienten bei uns bzw. anderen Abteilungen der Universitätsklinik weiter betreut wurden bitten wir um Ihre Mithilfe.			
Wir wären Ihnen sehr dankbar, wenn Sie uns das beiliegende Informationsblatt, die Ihnen vorliegende Arztbriefe und CT-Befunde zukommen lassen.			
Für Ihre Mithilfe bedanken wir uns bereits im Voraus.			
Mit freundlichen Grüßen			
Prof. Dr. med. M. Flentje		Dr. med. G. Beckmann	
			

8.2. Fragebogen Hausärzte

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
z. H.: Dr. Gabriele Beckmann
Josef-Schneider Straße 11
97080 Würzburg

Betr.:

Geb.:

Diagnose: Bestrahlung eines Bronchial – Ca von ... bis ...

Patient/in lebt? ja nein

Falls nein: Sterbedatum: _____

Todesursache: Tumorbedingt ja / nein

Metastasen-bedingt ja / nein _____

Infolge Begleiterkrankungen ja / nein

Lokaler Progress des Primärtumors nach Bestrahlung aufgetreten?

ja: _____ nein: _____

Festgestellt mittels: CT: Datum: _____

Röntgen: Datum: _____

Klinische Diagnose: Datum: _____

Systemischer Progress (Fernmetastasen) nach Bestrahlung aufgetreten?

ja: _____ nein: _____

Datum: _____ festgestellt mittels: _____

Falls ja, wo: Hirn – Lunge – Leber – Nebenniere – Skelett

Andere: _____

Bestrahlungsnebenwirkungen aufgetreten? ja: _____ nein: _____

Falls ja, welche?

Ösophagitis	
Reizhusten	Infektion
Fieber	pulmonale Insuffizienz
Atemnot	Pneumonitis

Bitte im beiliegenden Rückumschlag zurückschicken

8.3. P-Werte der bivariaten Analyse, Endpunkt tumorbedingter Tod

Tabelle 16: Mögliche Einflussfaktoren für das Überleben bis zum tumorbedingten Tod (signifikante Ergebnisse sind grau hinterlegt)

	p-Wert alle Patienten
Geschlecht	0,682
Alter	0,014
Komorbiditäten	0,237
Karnofsky-Index	0,326
Gewichtsverlust	0,841
Hb	0,138
T-Stadium	0,240
N-Stadium	0,767
UICC-Stadium	0,008
Hirnmetastasen	0,846
Gesamtdosis	0,789
PTV	0,388
Ösophagitis	0,459
Pneumonitis	0,664
Chemotherapie nach Radiatio	0,765
AZ nach Radiatio	0,200

9. Literaturverzeichnis

Abratt R., Shepherd L., Salton D.: Palliative radiation for stage 3 non-small cell lung cancer - A prospective study of two moderately high dose regimens. In: Lung Cancer, 1995: (13) 137-143

Albain, KS., Crowley JJ., LeBlanc M., Livingston RB.: Survival Determinants in Extensive-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: The Southwest Oncology Group Experience. In: Journal of Clinical Oncology, 1991: 1618-1626

Asmis TR., Ding K., Seymour L., Shepherd FA., Leighl NB., Winton TL., Whitehead M., Spaans JN., Graham BC., Goss GD.: Age and comorbidity as Independent Factors in the treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trials. In: Journal of Clinical Oncology, 2008: 26: 54-59

Ball D., Smith J., Bishop J., Olver I., Davis S., O'Brien P., Bernshaw D., Ryan G., Millward M.: A phase III study of radiotherapy with and without continuous-infusion fluorouracil as palliation for non-small-cell lung cancer. In: British Journal of Cancer, 1997: 75 (5): 690-697

Bayman, N., Alam N., Faivre-Finn C.: Radiotherapy for lung cancer in the elderly. In: Lung cancer, 2010: 68:129-136

Berghmans T., Paesmans M. Sculier JP.: Prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer: a review of conventional, metabolic and new biological variables. In: Therapeutic Advances in Medical Oncology, 2011: 3(3): 127-138

Bezjak A., Dixon P., Brundage M., Tu D., Palmer M., Blood P., Grafton C., Lochrin C., Leong C., Mulroy L., Smith C., Wright J., Pater J.: Randomized phase III trial of single versus fractionated thoracic radiation in the palliation of patients with lung cancer. In: International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2002: 54 (3) 719-728

Birim O., Maat AP., Kappetein AP.: Validation of the Charlson comorbidity index in patients with operated primary non-small cell lung cancer. In: *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2003; 23: 30-34

Blanchard EM., Moon J., Hesketh PJ., Kelly K., Wozniak AJ., Crowley J., Gandara D.: Comparison of platinum-based chemotherapy in patients older and younger than 70 years: an analysis of Southwest Oncology Group Trials 9308 and 9509. In: *Journal of Thoracic Oncology*, 2011 Jan; 6 (1): 115-120

Brundage MD., Davies D., Mackillop WJ.: Prognostic Factors in Non-small Cell lung cancer, A Decade of Progress. In: *Chest*, 2002; 122: 1037-1057

Budach W., Belka C.: Palliative percutaneous radiotherapy in non-small-cell lung cancer. In: *Lung Cancer*, 2004; 45 (Suppl. 2): 239-245

Cheruvu P., Metcalfe SK., Metcalfe J., Chen Y., Okunieff P., Milano MT.: Comparison of outcomes in patients with stage III versus limited stage IV non-small cell lung cancer. In: *Radiation Oncology*, 2011; 6:80

Choi N., Baumann M., Flentje M., Kellokumpu-Lehtinen P., Senan S., Zamboglou N, Kosmidis P.: Predictive factors in radiotherapy for non-small cell lung cancer: present status. In: *Lung Cancer*, 2001; 31: 43-56

Devereux S., Haaton MQ., Macbeth FR.: Immediate side effects of large fractionation radiotherapy. In: *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 1997; 9 (2): 96-99

Fairchild A., Harris K., Barnes E., Wong R., Lutz S., Bezjak A., Cheung P., Chow E.: Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. In: *Journal of Clinical Oncology*, 2008;26: 4001-4011

Goeckenjan G., Sitter H., Thomas M., et al.: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. In: Pneumologie, 2010; 64: Supplement 2: 1-164

Hammerschmidt S., Wirtz H.: Lung Cancer: Current Diagnosis and Treatment. In: Deutsches Ärzteblatt International, 2009; 106(49):809-820#

Hennessy BT., Hanrahan EO., Breathnach OS.: Chemotherapy Options for the Elderly Patient with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. In: The Oncologist, 2003; 8:270-277

Hespanhol V., Queiroga H., Magalhaes A., Santos A.R., Coelho M., Marques A.: Survival predictors in advanced non-small cell lung cancer. In: Lung Cancer, 1995; (13) 253-267

Hilsenbeck, SG., Raub WA. Jr., Sridhar KS.: Prognostic Factors in Lung Cancer Based on Multivariate Analysis. In: American Journal of Clinical Oncology, 1993; 16(4): 301-309

Hirsch V.: Review of the treatment of metastatic non small cell lung carcinoma: A practical approach. In: World Journal of Clinical Oncology, 2011; 2(6): 262-271

Jacot W., Colinet B., Bertrand D., Lacombe S, Bozonnat MC., Daurès JP., Pujol JL.; OncoLR health network.: Quality of life and comorbidity score as prognostic determinants in non-small lung cancer patients. In: Annals of Oncology, 2008; 19: 1458-1464

Jett JR., Schild SE., Keith RL., Kesler KA.; American College of Chest Physicians: Treatment of Non-small Cell Lung Cancer, Stage IIIB: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). In: Chest, 2007; 132: 266-276

Julian R., Molina J., Yang P., Cassivi SD., Schild SE.: Non-Small Cell Lung cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. In: Mayo Clinic Proceedings, 2008; 83(5): 584-594

Kramer G., Stofferinus L., Noordijk W., Vonk EJ., van Houwelingen HC., van den Hout WB., Geskus RB., Scholten M., Leer JW.: Results of the Dutch national study of the palliative effect of irradiation using two different treatment schemes for non-small-cell lung cancer. In: Journal of Clinical Oncology, 2005; 23: 2962-2970

Lester JF., MacBeth F., Toy E., Coles B.: Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer (review). In: Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006, Issue 4. Art. No.: CD002143.

Lilenbaum R., Skarin A., Ross M.: Systemic therapy for poor performance status patients with advanced non-small cell lung cancer. www.uptodate.com, last literature review version 17.3: september 2009

Lilenbaum R., Skarin A., Ross M.: Initial systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. www.uptodate.com, last literature review version 17.3: september 2009

Lilenbaum R., Skarin A., Ross M.: Systemic therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. www.uptodate.com, last literature review version 17.3: september 2009

Lilenbaum R., Skarin A., Ross M.: Targeted agents in the initial systemic treatment of advanced non-small cell lung cancer. www.uptodate.com, last literature review version 17.3: september 2009

Lee IH, Hayman JA., Landrum MB., Tepper J., Tao ML., Goodman KA., Keating NL.: Treatment Recommendations for Locally Advanced, Non-small Cell Lung Cancer: The

Influence of Physician and Patient Factors. In: International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2009; 74(5): 1376-1384

Lutz ST., Chow EL., Hartsell WF., Konski AA.: A review of hypofractionated palliative radiotherapy. In: Cancer, 2007; 109(8):1462-70

Macbeth F.R., Abratt R.P., Cho K.H., Stephens R.J., Jeremic B., International Atomic Energy Agency: Lung cancer management in limited resource settings: guidelines for appropriate good care. In: Radiotherapy and Oncology, 2007; 82(2): 123-131

Mac Manus M., Matthews JP., Wada M., Wirth A., Worotniuk V., Ball DL.: Unexpected Long-term Survival after Low-Dose Palliative Radiotherapy for Non-small Cell Lung Cancer. In: Cancer, 2006; 106 (5): 1110-1116

Maione P., Rossi A., Sacco P.C., Bareschino MA., Schettino C., Ferrara ML., Falanga M., Ambrosio R., Gridelli C.: Treating advanced non-small cell lung cancer in the elderly. In: Therapeutic Advances in Medical Oncology, 2010; 2(4): 251-260

Martins SJ., Pereira JR.: Clinical Factors and Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. In: American Journal of Clinical Oncology, 1999; 22(5) p 453

Medical Research Council Lung Cancer Working Party: Bleehen MN., Girling DJ., Fayers PM., Aber VR., Stephens R.J.: Inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC): a medical research council randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or ten fractions. In: British Journal of Cancer, 1991; 63, 265-270

Medical Research Council Lung Cancer Working Party: Machbeth FR., Bolger JJ., Hopwood P., Bleehen NM., Cartmell J., Girling DJ., Machin D., Stephens RJ., Bailey AJ.: Randomized Trial of Palliative Two-Fraction versus More Intensive 13-Fraction Radiotherapy for Patients with Inoperable Non-small Cell Lung Cancer and Good Performance. In: Clinical Oncology, 1996; 8: 167-175

Monson JM., Stark P., Reilly JJ.: Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma. In: *Cancer*, 1998; 82:842-850

Nestle U., Nieder C., Walter K., Abel U., Ukena D., Sybrecht GW., Schnabel K.: A palliative accelerated irradiation regimen for advanced non-small-cell lung cancer vs. conventionally fractionated 60 Gy: results of a randomized equivalence study. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 200; 48(1): 95-103

Numico G., Russi E., Merlano M.: Best supportive care in non-small cell lung cancer: is there a role for radiotherapy and chemotherapy? In: *Lung Cancer*, 2001; 32: 213-226

Phernambucq EC., Spoelestra FO., Verbakel WF., Postmus PE., Melissant CF., Maassen van den Brink KI., Frings V., van de Ven PM., Smit EF., Senan S.: Lokal fortgeschrittenes inoperables NSCLC, Radiochemotherapie auch bei erhöhter Komorbidität? In: *INFO Onkologie*, 2011; 14(7):20-22

Quddus AMMZ., Kerr GR., Price A., Gregor A.: Long-term survival in patients with non-small cell lung cancer treated with palliative radiotherapy. In: *Clinical Oncology*, 2001; 13: 95-98

Reinfuss M., Glinski B., Kowalska T., Kulpa J., Zawila K., Reinfuss K., Dymek P., Herman K., Skolyszewski J.: Radiothérapie du cancer bronchique non à petites cellules de stade III, inoperable, asymptomatique. Résultats définitifs d'un essai prospectif randomisé (240 patients). In: *Cancer/Radiothérapie*, 1999; 3: 475-479

Rodrigues G., Machbeth F., Burmeister B., Kelly K.-L., Bezjak A., Langer C., Hahn C., Movsas B.. Consensus Statement on Palliative Lung Radiotherapy: Third International Consensus Workshop on Palliative Radiotherapy and Symptom Control. In: *Clinical Lung Cancer*, 2012 Jan; 13(1):1-5

Sculier J.P., Chansky K., Crowley J., Van Meerbeeck J., Goldstraw P.: The Impact of Additional Prognostic Factors on Survival and their Relationship with the Anatomical Extent of Disease Expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the Proposals for the 7th Edition. In: *Journal of Thoracic Oncology*, 2008; 3: 457-466

Senkus-Konefka E., Dziadziuszko R., Bednaruk-Mlinsky E., Pliszka A., Kubrak J., Lewandowska A., Malachowski K., Wierzchowski M., Matecka-Nowak M., Jassem J.: A prospective, randomised study to compare two palliative radiotherapy schedules for non-small-cell lung cancer (NSCLC). In: *British Journal of Cancer*, 2005; 92, 1038-1045

Simpson JR., Francis ME., Perez-Tamayo R., Marks RD., Rao DV.: Palliative radiotherapy for inoperable carcinoma of the lung: Final report of a RTOG multi-institutional trial. In: *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1985; 11: 751-758

Smith SL., Palma D., Parhar T., Alexander CS., Wai ES.: Inoperable early stage non-small cell lung cancer: Comorbidity, patterns of care and survival. In: *Lung Cancer*, 2011; 72: 39-44

Stanley KE.: Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. In: *Journal of the National Cancer Institute*, 1980; 65(1): 25-32

Sundstrom S., Bremnes R., Aasebo U., Aamdal S., Hatlevoll R., Brunsvig P., Johannessen DC., Klepp O., Fayers PM., Kaasa S.: Hypofractionated Palliative Radiotherapy (17 Gy per two fractions) in Advanced Non-Small-Cell Lung Carcinoma Is Comparable to Standard Fractionation for Symptom Control and Survival: A National Phase III Trial. In: *Journal of Clinical Oncology*, 2004; 22: 801-810

Tammemagi CM., Neslund -Dudas C., Simoff M., Kvale P.: Impact of comorbidity on lung cancer survival. In: *International Journal of Cancer*, 103: 792-802

Teo P., Tai TH., Choy D., Tsui KH.: A randomized study on palliative radiation therapy for inoperable non small cell cancer of the lung. In: International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 1988; 14: 867-871

Thatcher N.: First and second-line treatment of advanced metastatic non-small lung cancer: a global view. In: BMC Proceedings, 2008; 2(Suppl2):S3

Toy E., Macbeth F., Coles B., Eastwood A.: Palliative thoracic radiotherapy for non-small-cell lung cancer. In: American Journal of Clinical Oncology, 2003; 26 (2): 112-120

Van Oorshot B., Rades D., Schulze W., Feyer P., Beckmann G.: Palliative Strahlentherapie. In: Z Palliativmedizin, 2009; 10: 1-19

Waechter F., Passweg J., Tamm M.: Significant Progress in Palliative Treatment of Non-small Cell Lung Cancer in the Past Decade. In: Chest, 2005; 127:738-747

Weiß, Christel: Basiswissen medizinische Statistik. Springer Verlag, 2010, 5. Auflage

Wisnivesky J.P., Bonomi M., Henschke C., Iannuzzi M., McGinn C.: Radiation Therapy for the Treatment of Unresected Stage I-II Non-small Cell Lung Cancer. In: Chest, 2005; 128: 1461-1467

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. M. Flentje für die Überlassung des Themas, sowie für die Unterstützung, die er mir in allen Phasen dieser Arbeit gewährte.

Frau Dr. med. G. Beckmann, die für meine Fragen und Anliegen jederzeit erreichbar war, danke ich für die Betreuung während der Entstehung dieser Arbeit.

Mein Dank geht auch an die Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg für die unkomplizierte Unterstützung beim Zugang zu den Krankenakten.

Insbesondere danke ich Frau Frink, Frau Laupheimer und Frau Steigerwald, die meinen Belangen stets mit Herzlichkeit und Hilfsbereitschaft begegneten.