Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wilfried Budach

Prognoseeinschätzung in der Palliativtherapie – ein evidenzbasierter Ansatz

Dissertation

zur Erlangung des Grades des Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Sibylle Möller

2007

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf"

gez. Univ.-Prof.Dr.med.Dr.rer.nat. Bernd Nürnberg
Dekan

Referent: PD Dr.med.Dipl.Phys. Stephan Gripp
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie

Koreferent: Univ.-Prof.Dr.med. Matthias Franz
Klinisches Institut für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Personen bedanken, durch deren Unterstützung und Hilfe diese Dissertation entstanden ist.

Als Erstes möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. Stephan Gripp für das interessante Thema, die gute Betreuung und Geduld in allen Phasen meiner Arbeit bedanken.

Ein weiteres Dankeschön gilt Dr. Reinhard Willers und seiner umfangreichen Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Meiner Familie, besonders meinem Verlobten René Mjartan danke ich für die Geduld und Hilfe.

All denen, die nicht namentlich erwähnt wurden und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, soll an dieser Stelle ebenfalls gedankt werden.

Solingen, den 05.09.2007

Sibylle Möller

Abstract

**Prognoseeinschätzung in der Palliativtherapie –
ein evidenzbasierter Ansatz**

„Prognose" bezeichnet die Vorhersage des Krankheitsverlaufes. Eine exakte Prognose ist für eine Vielzahl von medizinischen Entscheidungen von ausschlaggebender Bedeutung. In der Palliativmedizin bezieht sich Prognose hauptsächlich auf die Lebenserwartung. Üblicherweise wird die Prognose aufgrund klinischer Erfahrung in einem nicht formalisierten Entscheidungsverfahren persönlich geschätzt.

In der vorliegenden prospektiven Studie wird die Richtigkeit klinischer ärztlicher Prognosen geprüft. Über einen Zeitraum von 6 Monaten wurden 216 Palliativpatienten der Klinik für Strahlentherapie des UKD rekrutiert. Durch den Vergleich verschiedener Ärztegruppen (Facharzt, Assistenzärzte, Tumorkonferenz) wurde untersucht, ob die Prognosegenauigkeit durch klinische Erfahrung beeinflußt wird. Die Korrelation klinischer Symptome, psychischer Störungen (Angst und Depressivität), serologisch-hämatologischer Parameter und tumorassoziierter Faktoren mit der Prognose wurde analysiert.

Im Ergebnis überschätzten die Ärzte im Allgemeinen die Prognose der Palliativpatienten. Nur 60% der Prognosen waren korrekt. Besonders die Lebenserwartung von Patienten, die innerhalb eines Monats verstarben, wurde drastisch überschätzt. Berufserfahrung hatte in dieser Studie keinen signifikanten Effekt auf die Prognoserichtigkeit.

Allgemeinzustand (Karnofsky-Index oder ECOG Score) und Ruhedyspnoe stellten sich als signifikante Prognosefaktoren heraus, ebenso Hirnmetastasen und der Bedarf an starken Opioiden. Psychische Faktoren (Angst und Depression) stellen einen neuen Aspekt der Prognoseeinschätzung dar. Eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) und Leukozytose sind die stärksten prognostischen Faktoren unter den Laborparametern. Das Mammakarzinom und kolorektale Primärtumore haben dagegen eine relativ günstige Prognose.

PD Dr.med. Stephan Gripp/ Sibylle Möller

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis ..... ***III***

Tabellenverzeichnis ..... ***IV***

Abkürzungsverzeichnis ..... ***V***

1 Einleitung ***1***

2 Materialien und Methoden ***4***

2.1 Patientenauswahl *4*

2.1.1 Ein-/Ausschlusskriterien *4*

2.1.2 Untersuchungsprogramm *5*

2.1.3 Ärztliche Prognose *5*

2.2 Erfasste patientenbezogene Daten *7*

2.2.1 Allgemeinzustand *7*

2.2.2 Primärtumor und Stadium *7*

2.2.3 Symptome und Beschwerden *7*

2.2.4 Psychische Faktoren *8*

2.2.5 Serologische und Hämatologische Parameter *9*

2.3 Statistische Methoden *9*

3 Ergebnisse ***12***

3.1 Allgemeines *12*

3.2 Univariate Analyse *13*

3.3 Multivariate Analyse *24*

3.4 Ärztliche Prognose *25*

4 Diskussion ***31***

4.1 Ärztliche Prognose *35*

4.2 Psychische Faktoren *37*

4.3 Serologische und hämatologische Parameter *40*

4.4 Klinische Parameter *42*

4.4.1 Performance Status *42*

4.4.2 Konstitutionelle Symptome *44*

4.5 Tumorassoziierte Parameter *47*

4.6 Grenzen der Studie *48*

4.7 Zusammenfassung *48*

Anhang A - Aufnahmebogen ***50***

Anhang B - HADS-Fragebogen ***53***

Anhang C - Einzelheiten der statistischen Auswertung 55

Anhang C1: Ergebnisse der univariaten Analyse.....55

Anhang C2: Ärztliche Prognose 56

Anhang C3: Prognosevergleich bzgl. des Allgemeinzustandes 59

Anhang D - Erläuterungen zu den verwendeten Skalen 61

Anhang E - Patientendaten 63

Literaturverzeichnis..... 72

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 : Überlebenskurve des gesamten Patientenkollektivs, bei 180 Tagen zensiert 12
Abbildung 2: Überlebenswahrscheinlichkeit und Angst 16
Abbildung 3: Überlebenswahrscheinlichkeit und Depression 16
Abbildung 4: Überlebenswahrscheinlichkeit und Allgemeinzustand (KPI) 17
Abbildung 5: Überlebenswahrscheinlichkeit und Allgemeinzustand (ECOG) 17
Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit und Laktatdehydrogenase 18
Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit und Leukozytenzahl 18
Abbildung 8: Überlebenswahrscheinlichkeit und Dyspnoe 19
Abbildung 9: Überlebenswahrscheinlichkeit und Müdigkeit 19
Abbildung 10: Überlebenswahrscheinlichkeit und Hirnmetastasen 20
Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeit und Primärtumor 20
Abbildung 12: Überlebenswahrscheinlichkeit und Morphinbedarf 21
Abbildung 13: Verteilung der Hazard Ratios 25
Abbildung 14: Prognose und Überleben 28
Abbildung 15: Vergleich der Prognoseübereinstimmungen unter den einzelnen Gruppen 29
Abbildung 16: Prognose in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand 30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Normalwerte der Laborparameter 9
Tabelle 2: Häufigkeiten der Primärtumore.....12
Tabelle 3: Ergebnisse der univariaten Analyse: signifikante Parameter 15
Tabelle 4: Ergebnisse der univariaten Analyse: nicht signifikante Parameter 23
Tabelle 5: Ergebnisse der multivariaten Analyse 24
Tabelle 6: Nach multivariater Analyse nicht signifikante Parameter 25
Tabelle 7: Ärztliche Prognose und Überlebenszeit.....26
Tabelle 8: Ärztliche Prognose bei unterschiedlichem Allgemeinzustand 30
Tabelle 9: Übersicht über bisherige Studien 34
Tabelle 10: Ergebnisse der univariaten Analyse nach p-Werten sortiert 55
Tabelle 11: Kreuztabelle und Statistik für Prognose A.....56
Tabelle 12: Kreuztabelle und Statistik für Prognose B.....57
Tabelle 13: Kreuztabelle und Statistik für Prognose C.....58
Tabelle 14: Vergleich der Prognosegenauigkeit von Prognose A nach KPI.....59
Tabelle 15: Vergleich der Prognosegenauigkeit von Prognose A nach ECOG.....59
Tabelle 16: Vergleich der Prognosegenauigkeit von Prognose B nach KPI.....59
Tabelle 17: Vergleich der Prognosegenauigkeit von Prognose B nach ECOG.....60
Tabelle 18: Vergleich der Prognosegenauigkeit von Prognose C nach KPI.....60
Tabelle 19: Vergleich der Prognosegenauigkeit von Prognose C nach ECOG.....60
Tabelle 20: WHO Definition, Stand 3. Januar 2006.....62
Tabelle 21: Patientendaten 70
Tabelle 22: Erläuterungen zu den Patientendaten 71

Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase
BMI	Body Mass Index
CEA	Carcino -Embryonales Antigen
CRP	C-reaktives Protein
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESAS	Edmonton Symptom Assessment Scale
FA	Facharzt
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
KPI	Karnofksy Performance Index
LDH	Laktatdehydrogenase
NRS	Numeric Rating Scale
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PSA	Prostataspezifisches Antigen
VAS	Visuelle Analog Skala
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

Prognose bezeichnet allgemein die Vorhersage eines Ereignisses, Zustands oder einer Entwicklung. Speziell in der Medizin beschreibt sie die Vorhersage über den weiteren Verlauf einer Erkrankung. Die Prognose gehört zu den drei grundlegenden Aufgaben eines Mediziners (Diagnose, Prognose, Therapie) und hat ähnlich weitreichende Konsequenzen wie Diagnose und Therapie [1]. In der Palliativmedizin bezieht sich Prognose hauptsächlich auf die Einschätzung der Lebenserwartung, wobei dies ein komplexer, nicht scharf definierter Prozess ist.

Üblicherweise wird die Prognose von den behandelnden Klinikärzten aufgrund ihrer „klinischen Erfahrung" in einem nicht formalisierten Entscheidungsverfahren geschätzt. Zwar ziehen Ärzte auch spezifische Krankheitsdaten wie z.B Tumorstadium, histologische Befunde, Tumormarker, genetische Veranlagung und Laborparameter hinzu, diese krankheitsspezifischen Prognosesysteme wurden jedoch für die Prävention, Früherkennung oder frühe Krankheitsstadien entwickelt. In diesen Stadien spricht man noch von Prognosefaktoren, die mit dem Überleben vor der Anwendung systemischer Therapien assoziiert sind. Ab einem bestimmten Krankheitsstadium (z.B. Fernmetastasierung, zu ausgedehnter Lokalbefund, verstärkte Progression der Erkrankung) kann eine kurative Therapie nicht mehr möglich sein, sodass ein palliativer Therapieansatz verfolgt wird, d.h. Maßnahmen zur Linderung oder Beseitigung krankheitsbedingter Symptome ohne die zugrunde liegende Erkrankung tatsächlich beseitigen zu können.

Ärzte werden immer wieder mit der Frage nach dem Überleben konfrontiert [2]. In dieser Situation ist die möglichst genaue Schätzung der verbleibenden Lebenszeit sowohl für Patienten und Angehörige als auch für die behandelnden Ärzte in mehrfacher Hinsicht von Bedeutung:

- Für Patienten und ihr soziales Umfeld ist die genaue Prognose im Hinblick auf Entscheidungen, Festlegen von Prioritäten und Erwartungen an die weiterführende Behandlung und Pflege wichtig [3].
- Die Wahl der Therapie und damit auch die Bereitschaft, gravierende Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen, hängt entscheidend von der Erwartungshaltung bzw. dem eigenen Empfinden des Patienten bezüglich der Prognose ab [4].
- Die Kommunikation zwischen Arzt, Patient und Angehörigen über Informationen zur aktuellen Situation, Therapiemöglichkeiten und vor allem zur Prognose ist sehr wichtig [5], da fehlendes Verständnis der eigenen Situation zu ungünstigen Entscheidungen führen kann.

- Bei Ärzten beeinflusst die Prognose Art und Umfang der Therapiemaßnahmen, bei denen zwischen Belastung durch Nebenwirkungen und Erhalt einer möglichst guten Lebensqualität abgewogen werden muss [6]. Im Bereich der Strahlentherapie bieten hypofraktionierte Konzepte, z.B. einmalig 8 Gy, einen schnelleren Wirkungseintritt und eine kürzere Gesamtbehandlungsdauer, bergen aber im Vergleich zu normfraktionierten Bestrahlungen, z.B. 10x30 Gy [7], ein höheres Spättoxizitätsrisiko wie das einer radiogenen Myelitis. Das Risiko von Spätkomplikationen hängt von der verbleibenden Lebensspanne ab. Die radiogene Myelitis, die Jahre nach einer Behandlung zu einer Querschnittslähmung führen kann, verliert bei der palliativen Bestrahlung einer Wirbelkörpermetastase eines Patienten mit einer Lebenserwartung unter 6 Monaten an Bedeutung. Bei einer palliativen Chemotherapie müssen die Schwere und die zeitliche Abfolge der unerwünschten Wirkungen und der angestrebten Palliation in einem angemessenen Verhältnis zur Lebensspanne stehen. Obwohl bei Patienten mit geringer Lebenserwartung von stark belastenden Therapiekonzepten Abstand genommen werden sollte, wird die Therapie gegen Lebensende oft aggressiver [8].
- Eine limitierte Lebenserwartung (z.B. < 6 Monate) stellt eine Voraussetzung für die Pflege in Hospizen dar. Eine zu optimistische Einschätzung kann die Betreuung im Hospiz und somit eine angemessene Versorgung verzögern.
- Eine realistische Prognoseeinschätzung könnte zu einem effektiveren Einsatz der Ressourcen führen, indem z.B. eine unangemessene intensivmedizinische Behandlung oder diagnostische Maßnahmen vermieden werden. Der finanzielle Aufwand in den letzten Lebenswochen steht oft in einem starken Missverhältnis zum Therapieergebnis [9].
- Eine Lebenserwartung von unter 6 Monaten stellt bei vielen klinischen Studien ein Ausschlusskriterium dar. Falsche Prognosen führen zu einer Patientenselektion, was Studienergebnisse beeinflussen kann.

Die Verlässlichkeit ärztlicher Prognose wurde in mehreren Untersuchungen [10], [11], [12], [13], [14] überprüft. Die meisten Studien belegen eine Überschätzung der Prognose durch die behandelnden Ärzte. Im Gegensatz zu diesen subjektiven Prognosen beruhen objektivere Entscheidungsverfahren auf quantifizierten klinischen Symptomen [14;15], serologischen Parametern [15;16], demografischen [17], sozioökonomischen [18], psychischen [19] und psychosozialen Faktoren [20]. Sie stellen einen ersten Ansatz zu einer formalisierten und nachvollziehba-

ren Prognoseabschätzung dar und kommen damit wesentlichen Forderungen einer modernen evidenzbasierten Medizin nach.

Ziel dieser Studie war es zum einen zu prüfen, ob mit Hilfe von klar definierten Faktoren wie serologischen und hämatologischen Parametern, klinischen Symptomen, durch psychometrische Fragebögen erfasste psychische Parameter und einige tumorassoziierte Faktoren eine genaue Prognoseabschätzung möglich ist, zum anderen, ob die klinische Einschätzung durch Ärzte eine zuverlässige Prognose ist. Hinsichtlich der Beurteilung durch Ärzte sollte weiter durch den Vergleich verschiedener Gruppen geprüft werden, ob Erfahrung oder der Austausch mit anderen Ärzten bei der Prognose eine Rolle spielt.

2 Materialien und Methoden

2.1 Patientenauswahl

Im Rekrutierungszeitraum vom 15.12.2003 bis zum 22.07.2004 wurden 228 Patienten, die sich in der strahlentherapeutischen Abteilung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vorstellten, zur Studienteilnahme eingeladen. 12 Patienten verweigerten die Teilnahme, sodass 216 Patienten in die Studie aufgenommen wurden.

Die Abteilung besteht aus der strahlentherapeutischen Ambulanz, in der ca. 1200 Patienten jährlich aus den einzelnen Kliniken der Universität oder aus anderen Krankenhäusern der Umgebung vorgestellt werden, und der radioonkologischen Station mit ca. 30 Betten, in der Patienten betreut werden, die nicht ambulant behandelt werden können oder z.B. eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten.

Der Rekrutierungszeitraum wurde prospektiv auf ca. 6 Monate festgelegt, um mindestens 200 Patienten in die Studie aufzunehmen. Die Nachbeobachtung erstreckte sich über weitere 6 Monate. Überlebten die Patienten 6 Monate, wurde die Nachbeobachtung bei 6 Monaten zensiert.

Das GCP (Good Clinical Practice)- konforme Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Heinrich-Heine Universität vorgelegt und genehmigt. Vor Aufnahme in die Studie gaben die Patienten ihr schriftliches Einverständnis. Nicht einwilligungsfähige Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen.

2.1.1 Ein-/Ausschlusskriterien

Es wurden Patienten von mindestens 18 Jahren mit einem gesicherten Tumorleiden und palliativer Behandlungsindikation untersucht. Eine palliative Situation war bei folgenden Krankheitscharakteristika gegeben:

- Eine Fernmetastasierung, im Sinne des TNM Stadiums M1 (ausgenommen noch operable solitäre Metastasen)
- Rezidivtumore, besonders nach mehrfachem Rezidiv und bei Therapieresistenz
- Patienten mit inoperablem Lokalbefund (z.B. ein Endometriumkarzinom mit Stadium T4 und Lymphknotenmetastasen)
- therapieresistente progrediente Tumorerkrankungen

In wenigen Zweifelsfällen, bei denen die Einschlusskriterien nicht eindeutig waren, wurde der Fall vor Aufnahme mit der Studienleitung besprochen und von dieser beurteilt.

Verwirrte, somnolente und komatöse Patienten wurden ausgeschlossen, ebenso Patienten, mit denen eine Verständigung aufgrund sprachlicher Barrieren nicht möglich war.

2.1.2 Untersuchungsprogramm

Unmittelbar nach der Einwilligung zur Studienteilnahme wurden die Patienten von der Studienbetreuung (S.M.) oder von über den Studienaufbau instruierten Ärzten untersucht und eine ausführliche Anamnese erhoben. Der psychometrische Fragebogen (vgl. Anhang B) wurde vom Patienten selbst oder mit Hilfe des Untersuchers ausgefüllt, falls der Patient, z.B. aufgrund einer Sehbehinderung, dazu nicht in der Lage war. Für die Bestimmung der serologischen und hämatologischen Parameter wurden ggf. vorhandene Werte herangezogen, sofern diese nicht älter als vier Wochen waren und in diesem Zeitraum keine wesentliche Änderung des Allgemeinzustandes stattgefunden hatte. Ansonsten wurde im Rahmen des Interviews eine Blutprobe entnommen.

2.1.3 Ärztliche Prognose

Die ärztliche Prognose wurde unverzüglich nach der Aufnahme in die Studie vom Studienleiter (S.G., Prognose B), einem Facharzt für Strahlentherapie, einem weiteren, den Patienten betreuenden Assistenz- oder Facharzt in der Strahlentherapie (Prognose A/ Ärztepool), und der täglichen Tumorkonferenz (Prognose C) abgegeben. Letztere ist eine abteilungsinterne Tumorkonferenz in wechselnder Zusammensetzung aus Assistenz- und Fachärzten der Strahlentherapie. Neue, in der Ambulanz vorgestellte Patienten und spezielle Fälle werden dort besprochen. Die Prognose wurde entweder direkt bei der Erstvorstellung der Patienten abgegeben, sofern sie schon als geeignet für die Studie erkannt wurden, oder nach Aufnahme der Patienten durch eine erneute Fallvorstellung. Die zuvor befragten Ärzte (Prognose A oder B) nahmen an diesem Urteil nicht teil.

Die ärztlichen Urteile entstanden auf unterschiedliche Weise: persönliche Kenntnis des Patienten und Aktenstudium (Prognose A, B), Fallvorstellung und Diskussion (Prognose C).

Die Prognose sollte in drei Kategorien abgeben werden: < 1 Monat, 1-6 Monate und > 6 Monate. Die klinische Prognose ist genauer, wenn Bereiche zur Auswahl angegeben werden [21]. Wenn sie über 6 Monate liegt, hat die Prognose nur noch wenig Vorhersagekraft [22]. Die Variabilität des tatsächlichen Überlebens ist in diesem Bereich zu groß. Daher wurde die höchste Grenze der Prognose bei 6 Monaten angelegt.

Das Sterbedatum wurde nach 6 Monaten durch telefonische Nachfrage bei Angehörigen oder den Hausärzten ermittelt. Wenn dadurch keine verlässliche Auskunft möglich war, wurde bei den entsprechenden Einwohnermeldeämtern nachgefragt.

2.2 Erfasste patientenbezogene Daten

Die erfassten Variablen sind im Aufnahmebogen (siehe Anhang A) aufgeführt und werden in den folgenden Abschnitten erklärt.

2.2.1 Allgemeinzustand

Der Allgemeinzustand wurde vom Untersucher mittels Karnofsky Perfomance Index (KPI) [23] und einer Skala der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [24] erfasst (siehe Anhang D). Der Karnofsky Index wurde dichotomisiert: KPI < 50 vs. ≥ 50, ebenso auch der ECOG-Score in 0-1 vs. 3-4.

2.2.2 Primärtumor und Stadium

Als tumorassoziierte Parameter wurden verschiedene Faktoren erhoben: Primärtumor, bei Doppelneoplasien die führende Tumorentität, Metastasenlokalisationen, Anzahl an Metastasenlokalisationen und damit die Tumorlast. Diese Variablen wurden für die Auswertung in verschiedene Untergruppen eingeteilt:

- Primärtumor: Lunge (1), Mamma (2), Kopf-Hals-Tumore (KHT) (3), Lymphome (4), Kolorektale Tumore (5), Sonstige (6)
- Metastasen: multipel, solitär, keine.
  Patienten mit lymphatischen und hämatologischen Systemerkrankungen wurden zu der gleichen Gruppe gezählt wie Patienten ohne Metastasennachweis.
- Metastasenlokalisation: Hirn, Skelett, Lunge, Leber, Sonstige

Doppelneoplasien (11 Patienten (5 %)) wurden nicht ausgewertet.

2.2.3 Symptome und Beschwerden

Die Schmerzintensität wurde mittels einer numerischen Schmerzskala erfasst. Hierbei sind die Patienten aufgefordert, ihre Schmerzen auf einer Skala von 0 bis 10 einzuschätzen, wobei 0 keine Schmerzen und 10 stärkste Schmerzen bedeuten. Diese Skala ist validiert und zeichnet sich durch ihre Sensitivität und Einfachheit aus [25]. Die Antworten wurden wiederum in Kategorien von keine bzw. milde bis moderate Schmerzen (0 bis 6) und stärkste Schmerzen (7 bis 10) eingeteilt [26], [27].

Die aktuelle Analgetikamedikation wurde entsprechend dem WHO-Stufenschema eingeteilt:

1. Antipyretische/Antiphlogistische Analgetika
2. Schwache Opioide
3. Starke Opioide

Stufe 1 und 2 wurden in dieser Studie zusammengefasst. Es ergaben sich somit die Untergruppen:

- Keine Schmerzmedikation
- NSAR oder schwache Opioide
- Starke Opioide

Die Dyspnoe wurde in vier auf die Belastung bezogene Untergruppen unterteilt:

- Keine Dyspnoe
- Dyspnoe nur unter starker Belastung
- Dyspnoe schon bei geringer Belastung
- Ruhedyspnoe

Tracheotomierte Patienten wurden bei subjektiver Beschwerdefreiheit in die Gruppe „keine Dyspnoe" eingeteilt. In der Auswertung wurden die ersten drei Stufen gegenüber der Ruhedyspnoe zusammengefasst.

Der Body-Mass-Index wurde mit

$$BMI = \frac{Körpergewicht[kg]}{Größe[m]^2}$$

berechnet und zur Erfassung von Mangelernährung bzw. Kachexie nach der WHO-Definition in BMI < 18,5 = Untergewicht vs. ≥ 18,5 Normalgewicht dichotomisiert (siehe Anhang D). Ein Gewichtsverlust von mehr als 10 % in den letzten 6 Monaten wurde als signifikant angesehen.

Weiterhin wurde das Vorliegen von Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Müdigkeit ohne Berücksichtigung des Ausprägungsgrades durch einfache Ja/Nein-Antworten erfasst. Die Variablen Übelkeit und Erbrechen wurden hierbei zu einem Faktor Übelkeit und/oder Erbrechen zusammengefasst.

2.2.4 Psychische Faktoren

Der HADS-Fragebogen (Hospital Anxiety and Depression Scale) ist ein etablierter und validierter [28] psychometrischer Test zur Erfassung von Angst und Depression bei verschiedenen Erkrankungen [29], [30], speziell auch bei Tumorpatienten [31], [32], [33]. Der Fragebogen besteht aus 14 Fragen, je 7 zu Angst und Depression (Anhang B). Ausgewertet wurde nach dem validierten Schema von Zigmond und Snaith [34]. Die Ergebnisse wurden anhand der Punktwerte in jeweils 2 Kategorien gruppiert: keine bis mäßige Angst bzw. Depression (0-10 Punkte) gegenüber starker Angst bzw. Depression (11-21 Punkte) [34], [28]. Der HADS-Fragebogen zeichnet sich gegenüber anderen vielfach verwende-

ten Fragebögen dadurch aus, dass er die somatischen Symptome von Angst und Depression, die bei Tumorpatienten auch durch die Grunderkrankung selbst entstehen können, nicht berücksichtigt und somit Angst und Depression differenzierter erfasst.

2.2.5 Serologische und Hämatologische Parameter

Falls zum Zeitpunkt des Interviews aktuelle Blutwerte vorlagen, d.h. nicht älter als vier Wochen ohne schwerwiegende Änderung im Krankheitsverlauf in diesem Zeitraum (keine Infektionen, keine Krankheitsprogression), wurde auf diese zurückgegriffen. Ansonsten wurde im Rahmen des Patienteninterviews eine Blutprobe entnommen. Folgende serologische und hämatologische Parameter wurden erfasst:

	Minimalwert	**Maximalwert**	**Pathologisch**
Bilirubin gesamt		0,9 mg/dl	> 0,9 mg/dl
Kreatinin		1,10 mg/dl	> 1,1 mg/dl
Alkalische Phosphatase		160 U/l	> 160 mg/dl
Laktatdehydrogenase	120 U/l	240 U/l	> 240 mg/dl
Hämoglobin	W: 12 g/dl M: 14 g/dl	W: 14 g/dl M: 18 g/dl	W: < 12 g/dl M: < 18 g/dl
Leukozyten	4000/µl	11000/µl	< 4000/µl bzw. > 11000/µl
Thrombozyten	150 000/µl	400 000/µl	< 150 000/µl bzw. > 400 000/µl
Glucose	70 mg/dl	160 mg/dl	> 160 mg/dl
C-reaktives Protein		0,5 mg/dl	> 0,5 mg/dl

Tabelle 1: Normalwerte der Laborparameter

Es wurden 27 Variablen untersucht, darunter 9 serologische bzw. hämatologische und 17 klinische Faktoren, und die unterschiedlichen Prognoseeinschätzungen (siehe Tabelle 3 und 4).

2.3 Statistische Methoden

Überlebenszeit

Beobachtungsendpunkt ist der Tod des Patienten unabhängig von der Todesursache. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung nach 180 Tagen noch lebten, wurde der Tag des Telefongesprächs oder der Einwohnermeldeamt-

auskunft als Endpunkt definiert und als zensiert gekennzeichnet. Als erster Tag des Beobachtungszeitraumes gilt der Tag der Aufnahme in die Studie.

Fehlende Daten

Fehlende Daten finden sich bei Laborparametern, der ärztlichen Prognose und den psychischen Faktoren. Aus verschiedenen, nicht zufälligen Gründen konnte der HADS-Fragebogen bei 62 Patienten (28,7 %) nicht ausgefüllt werden, sodass für diese Patienten eine eigene Kategorie „nicht ausgefüllt" eingefügt wurde. Die Prognose konnte nur in 71,8 % der Fälle (155 von 216 Patienten) von drei Ärzten erhoben werden. Die einzelnen Prognosegruppen wurden mit unterschiedlicher Gruppengröße getrennt ausgewertet. In die univariate Analyse wurden alle Patienten trotz eventuell fehlender Werte mit einbezogen. In der multivariaten Analyse dagegen wurden nur die Fälle untersucht, bei denen vollständige Daten bezüglich der univariat signifikanten Parameter vorlagen (205 Patienten, ca. 95 %). Limitierend waren dabei die Laborparameter. Bei drei Patienten (1,4 %) fehlte die Leukozytenzahl bzw. bei 11 Patienten (5,1 %) die LDH. Insgesamt waren alle initial untersuchten Laborparameter bei 198 Patienten (92 %) vollständig vorhanden.

Univariate Analyse

Die einzelnen Variablen wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven [35] und vergleichenden Logrank-Tests auf ihre Korrelation zum Überleben hin getestet. Die univariate Analyse nutzte den Chi-Quadrat-Test (χ^2). Um eine Signifikantniveau von 0,05 trotz multipler Tests zu wahren, mussten die Signifikanzniveaus der einzelnen Variablen nach Bonferoni angepasst werden.

Multivariate Analyse

Variablen mit einem Schwellenwert von $p < 0,05$ in der univariaten Analyse wurden im Cox-Regressionsmodell zusammengefasst [36] und mittels der rückwärtsgerichteten, schrittweisen Coxregression multivariat untersucht. In jedem Schritt wurde die signifikanteste Variable in das Modell aufgenommen, die verbleibenden wurden nochmals mittels Chi-Quadrat-Test analysiert. Die Coxregression wurde solange fortgeführt bis der $Pr > \chi^2$ nicht mehr unter 0,05 lag. Für jede signifikante Variable wurde die Hazard Ratio als Maß des relativen Risikos mit Standardabweichungen und Konfidenzintervallen ermittelt.

Untersuchung der Prognose

Zum Vergleich der drei ärztlichen Prognosen (A bis C) mit dem tatsächlichen Überleben diente der Vorzeichentest von McNemar und die Darstellung in Kreuztabellen, um ebenfalls Abweichungen ins Positive oder Negative beurteilen zu

können. Als Maß der Übereinstimmung diente der Konkordanzindex Kappa (κ). K gibt den Übereinstimmungsüberschuss über der zu erwartenden zufälligen Übereinstimmung an. K kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen:

- κ=1 bedeutet vollständige Übereinstimmung und
- κ=0 zufällige Übereinstimmung.

K-Werte können folgendermaßen interpretiert werden [37]:

- < 0,2 schlechte Übereinstimmung,
- < 0,4 zufriedenstellende,
- < 0,6 mäßige,
- < 0,8 gute Übereinstimmung.

Die gewichteten K-Werte berücksichtigen zusätzlich das Ausmaß der Diskrepanz [38]. Zur Beurteilung der Abweichungstendenzen der Aussagen wurde mit der Nullhypothese, dass die Abweichungen symmetrisch sind, ein Chi-Quadrat-Test auf Symmetrie durchgeführt. In einer weiteren Untersuchung wurde die Prognosegenauigkeit in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand gemessen mittels KPI und ECOG untersucht. Die Übereinstimmungen wurden ebenfalls mit Hilfe von Kreuztabellen dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeines

Insgesamt wurden 216 Patienten in die Studie aufgenommen, darunter 110 Männer und 116 Frauen. Die einzelnen Tumorentitäten sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Primärtumor	Patientenzahl (%)	Primärtumor	Patientenzahl (%)
Lunge	55 (25)	**Pankreas/Leber***	6 (3)
Mamma	52 (24)	**Uterus/Cervix***	6 (3)
Kopf-Hals-Tumore	19 (9)	**Schilddrüse***	4 (2)
Lymphat.System	15 (7)	**Vulva/Vagina***	3 (1)
Kolorektale Tumore	10 (5)	**CUP***	3 (1)
Genitourethrale Tumore*	13 (6)	**Hirn***	3 (1)
Prostata*	8 (4)	**Sarkom***	2 (1)
Ösophagus/Magen*	6 (3)	**Nicht näher bezeichnet***	5 (2)
Melanom*	6 (3)		

* Kategorie „Sonstige"

Tabelle 2: Häufigkeiten der Primärtumore

Das mittlere Patientenalter beträgt 63 Jahre (21 bis 96 Jahre). Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren 111 Patienten verstorben, 105 lebten länger als 6 Monate. Das Überleben ist in Abbildung 1 dargestellt. Alle Patienten wurden nach 180 Tagen zensiert. Bei allen Patienten lagen für den Zeitraum von 180 Tagen vollständige Beobachtungen vor.

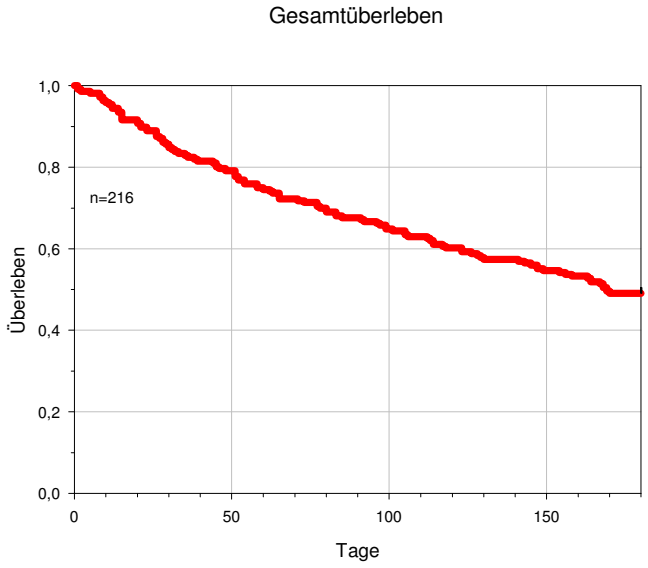

Abbildung 1 : Überlebenskurve des gesamten Patientenkollektivs, bei 180 Tagen zensiert

Alle Laborparameter waren bei 198 Patienten (92 %) vorhanden. Den psychometrischen HADS-Fragebogen füllten 154 Patienten (71 %) aus, die restlichen 62 Patienten (29 %) verweigerten entweder das Bearbeiten der Fragen oder konnten den Fragebogen aufgrund ihres Allgemeinzustandes oder zu großer psychischer Belastung nicht beantworten. Die klinischen Symptome und die tumorassoziierten Parameter wurden bei allen 216 Patienten vollständig erfasst. Die Häufigkeiten der einzelnen Faktoren sind in den Tabellen 3 und 4 dargestellt.

3.2 Univariate Analyse

In der univariaten Analyse mittels Kaplan-Meier-Kurven und Logrank-Tests zeigten sich bei einem Signifikanzniveau von 0,05 folgende 11 der 27 untersuchten Parameter signifikant zum Überleben korreliert und damit für die anschließende multivariate Analyse geeignet: KPI, ECOG-Score, erhöhtes LDH, Dyspnoe, Primärtumore, Leukozytose, Depression (adjustierte p-Werte mit jeweils $< 0{,}001$), der Gebrauch von starken Opioiden (0,001), Vorliegen von Hirnmetastasen (0,004), Angst (0,006), Müdigkeit (0,01). Die wichtigsten Daten zu den univariat signifikanten Faktoren sind in Tabelle 3 dargestellt. Die jeweiligen Kaplan-Meier Überlebenskurven sind in den Abbildungen 2 bis 12 aufgezeichnet, wobei alle Kurven bei 180 Tagen zensiert wurden.

Variable	*Einteilung*	*Anzahl*	*Verstorben (%)*	*Fehlende Werte*	*p-Wert*	*Adj. p-Wert*	*Relative Überlebenswahrscheinlichkeit bei 30 Tagen*	*95% Konfidenz-Intervall*	*Relative Überlebenswahrscheinlichkeit bei 180 Tagen*	*95% Konfidenz-Intervall*
Allgemeinzustand und Symptome										
KPI				0%	<0,0001	<0,0001				
	> 50	119	40 (33,61)				0,98	0,92-0,99	0,66	0,57-0,74
	≤ 50	97	71 (73,2)				0,69	0,59-0,77	0,27	0,18-0,36
ECOG				0%	<0,0001	<0,0001				
	0-2	169	72 (42,6)				0,92	0,86-0,95	0,57	0,50-0,64
	3-4	47	39 (82,98)				0,60	0,44-0,72	0,17	0,08-0,29
Müdigkeit				0%	0,0006	0,01				
	Nein	100	39 (39)				0,92	0,85-0,96	0,61	0,51-0,70
	Ja	116	72 (62,07)				0,78	0,70-0,85	0,38	0,29-0,47
Dyspnoe				0%	<0,0001	<0,0001				
	Keine/ Belastung	183	83 (45,36)				0,88	0,83-0,92	0,55	0,47-0,62
	Ruhedyspnoe	33	28 (84,85)				0,64	0,45-0,77	0,15	0,06-0,29
Starke Opioide				0%	<0,0001	0,0011				
	Nein	161	72 (44,72)						0,55	0,47-0,63
	Ja	55	39 (70,91)						0,29	0,18-0,41
Tumorassoziierte Parameter										
Primärtumor				0%	<0,0001	0,0001				
	Lunge	55	44 (80)				0,76	0,63 - 0,85	0,20	0,11 - 0,31
	Mamma	52	17 (32,69)				0,88	0,76 - 0,95	0,67	0,53 - 0,78
	KHT	19	8 (42,11)				0,89	0,64 - 0,97	0,58	0,33 - 0,76
	Lymphatisch	15	8 (53,33)				0,80	0,50 – 0,93	0,47	0,21 - 0,69
	Kolorektal	10	2 (20)				1,00		0,80	0,41 - 0,95
	Sonstige	65	32 (49,23)				0,86	0.75 - 0,92	0,51	0,38 - 0,62
Hirnmetastasen				0%	0,0002	0,004				
	Nein	169	77 (45,56)				0,88	0,82 - 0,92	0,54	0,47 - 0,62
	Ja	47	34 (72,34)				0,75	0,59 - 0,85	0,28	0,16 - 0,41
Psychische Parameter										
Depression				0%	<0,0001	0,0006				
	Keine/mäßige	110	40 (36,36)				0,92	0,85 - 0,96	0,64	0,54 – 0,72
	Starke	44	32 (72,73)				0,84	0,69 - 0,92	0,27	0,15 - 0,41
	Keine Angabe	62	39 (62,9)				0,73	0,60 - 0,82	0,37	0,25 - 0,49
Angst				0%	0,0003	0,0056				
	Keine/mäßige ≤ 10	124	50 (40,32)				0,91	0,85 - 0,95	0,60	0,51 - 0,68
	Starke >10	30	22 (73,33)				0,83	0,65 - 0,93	0,27	0,13 - 0,43
	Keine Angabe	62	39 (62,9)				0.73	0,60 - 0,82	0,37	0,25 - 0,49

Variable	*Einteilung*	*Anzahl*	*Verstorben (%)*	*Fehlende Werte*	*p-Wert*	*Adj. p-Wert*	*Relative Überlebenswahrscheinlichkeit bei 30 Tagen*	*95% Konfidenz-Intervall*	*Relative Überlebenswahrscheinlichkeit bei 180 Tagen*	*95% Konfidenz-Intervall*
Serologische und Hämatologische Parameter										
Leukozyten				1,4%	<0,0001	0,0003				
	< 4000/µl	28	16 (57,14)				1,00		0,43	0,25 - 0,60
	4000-11000/µl	135	57 (42,22)				0,86	0,79 - 0,91	0,58	0,49 – 0,66
	> 11000/µl	50	38 (76)				0,72	0,57 - 0,82	0,24	0,13 - 0,36
LDH				5,1%	<0,0001	<0,0001				
	≤ 240 U/l	130	52 (40)				0,91	0,84 - 0,95	0,60	0,51 - 0,68
	> 240 U/l	75	56 (74,67)				0,73	0,62 - 0,82	0,25	0,16 - 0,36

Tabelle 3: Ergebnisse der univariaten Analyse: signifikante Parameter

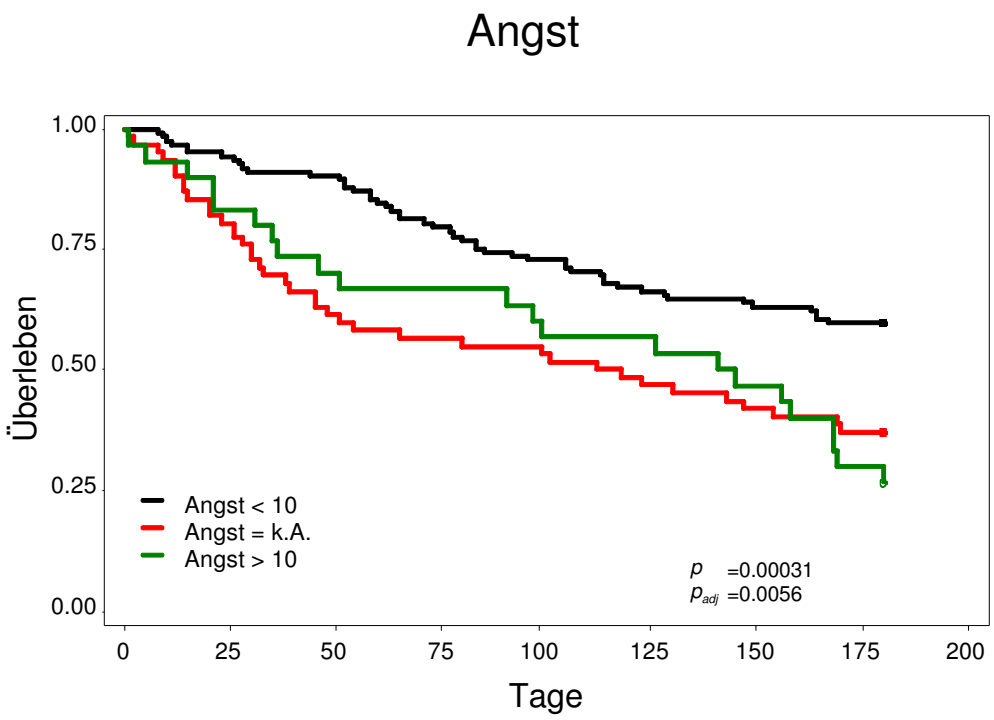

Abbildung 2: Überlebenswahrscheinlichkeit und Angst

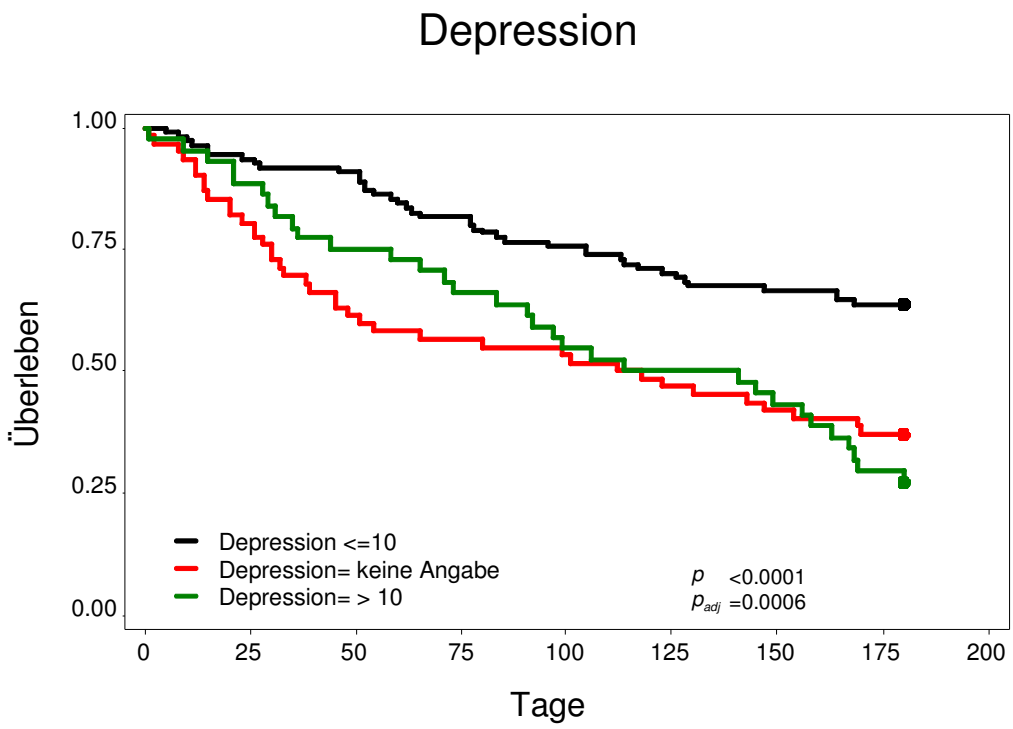

Abbildung 3: Überlebenswahrscheinlichkeit und Depression

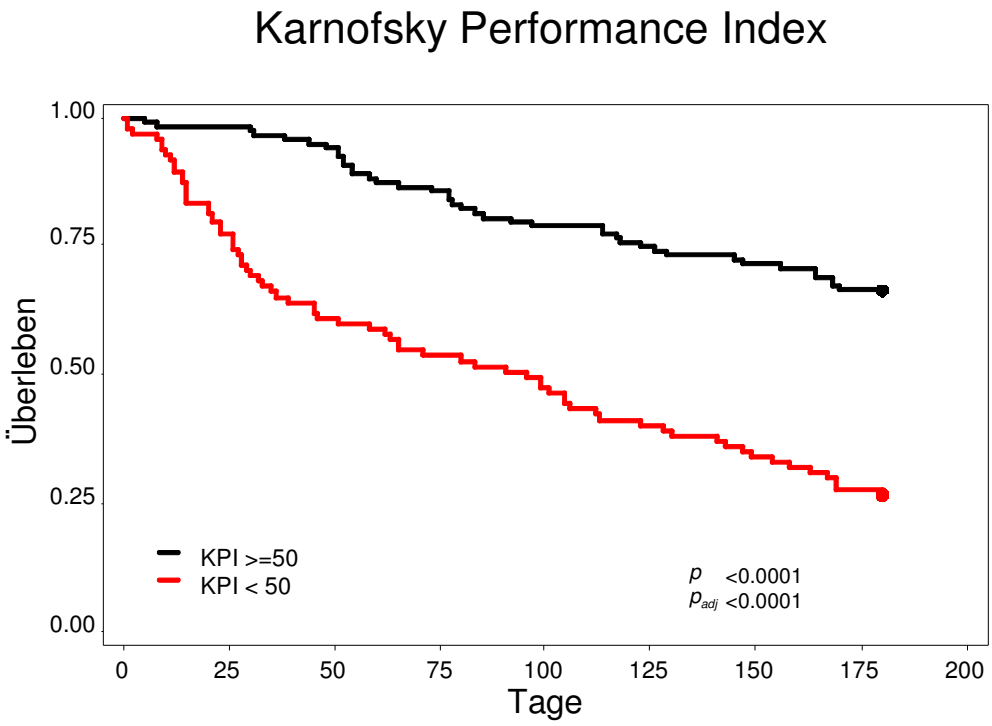

Abbildung 4: Überlebenswahrscheinlichkeit und Allgemeinzustand (KPI)

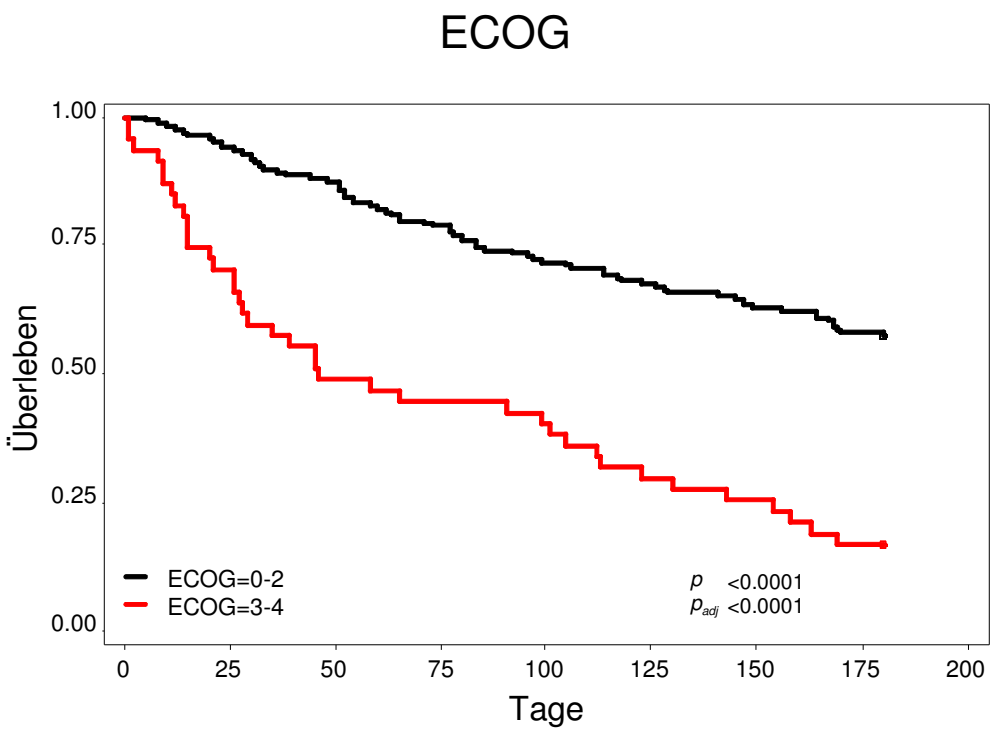

Abbildung 5: Überlebenswahrscheinlichkeit und Allgemeinzustand (ECOG)

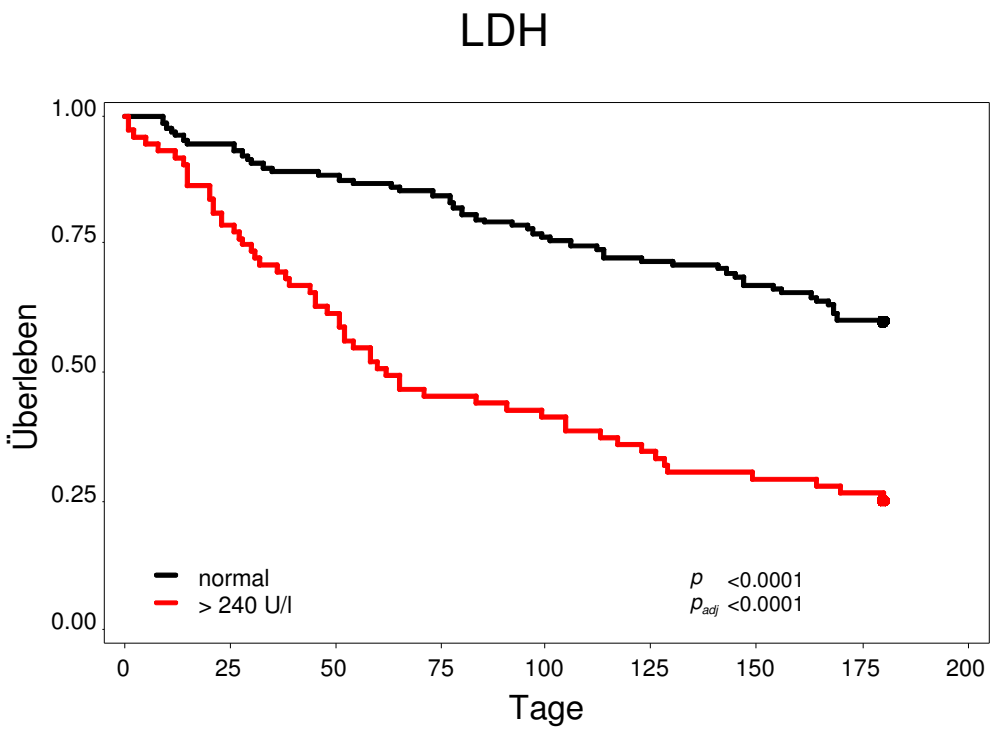

Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit und Laktatdehydrogenase

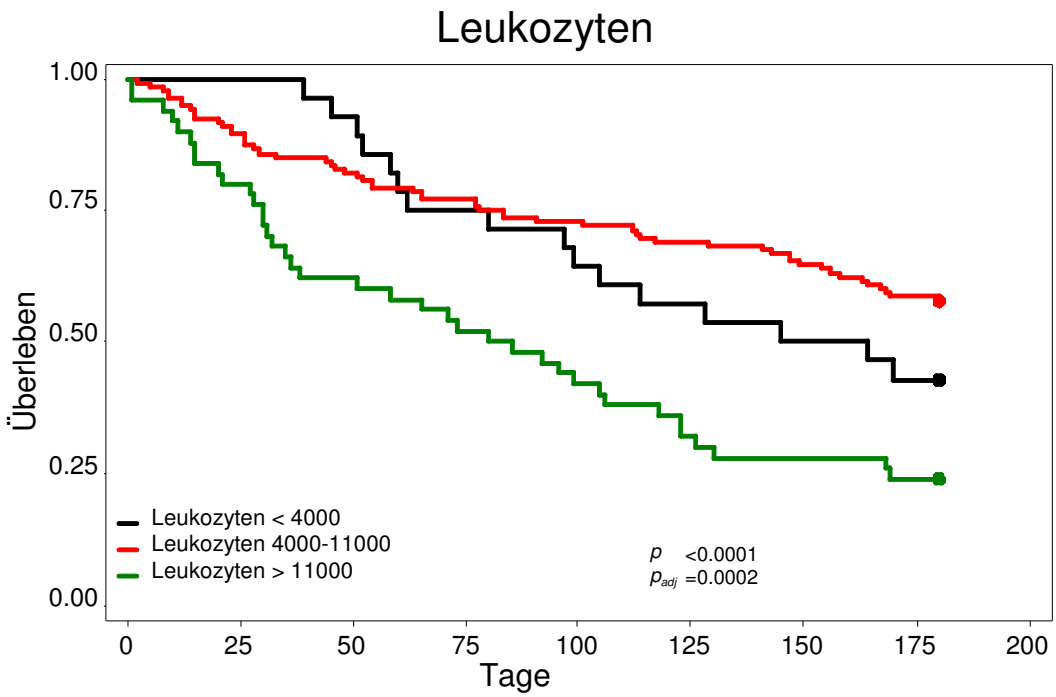

Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit und Leukozytenzahl

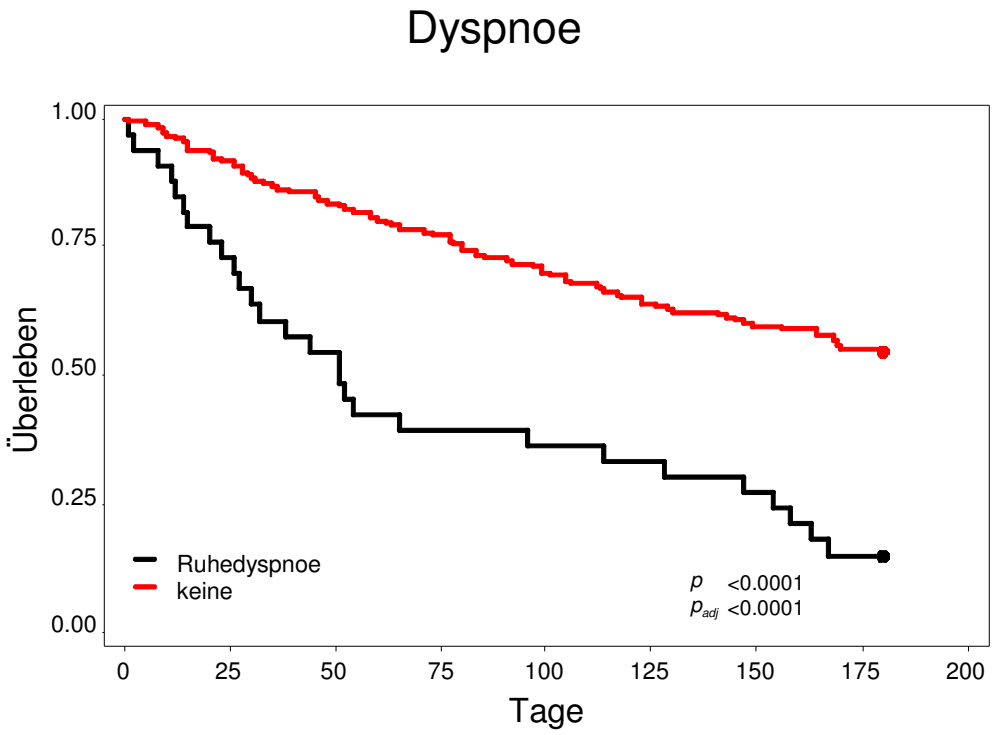

Abbildung 8: Überlebenswahrscheinlichkeit und Dyspnoe

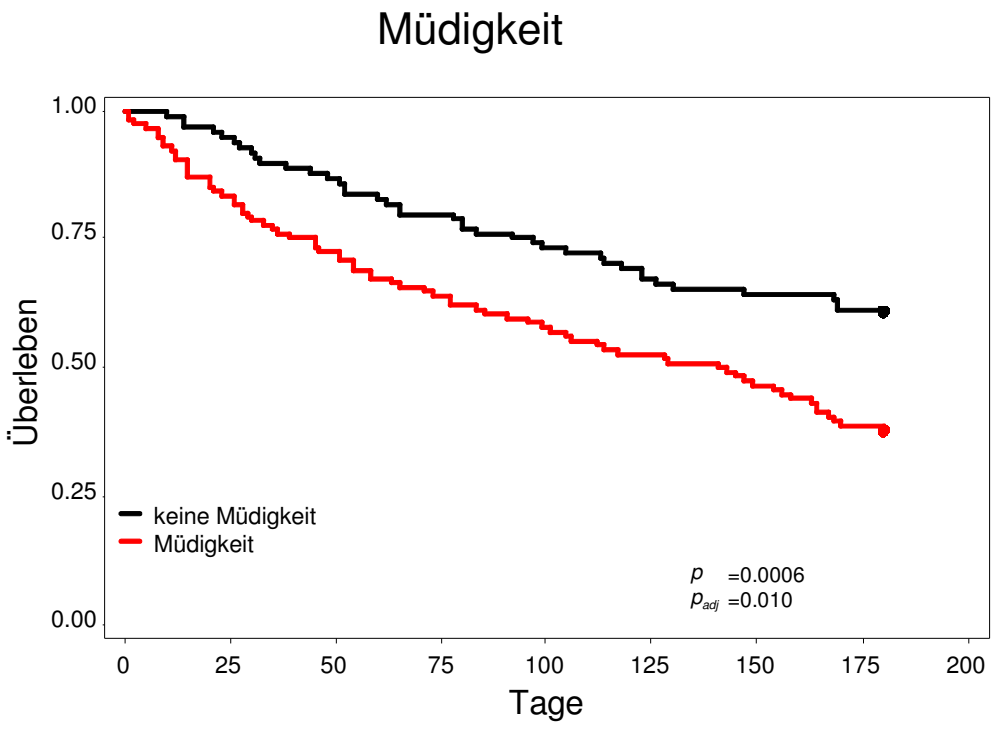

Abbildung 9: Überlebenswahrscheinlichkeit und Müdigkeit

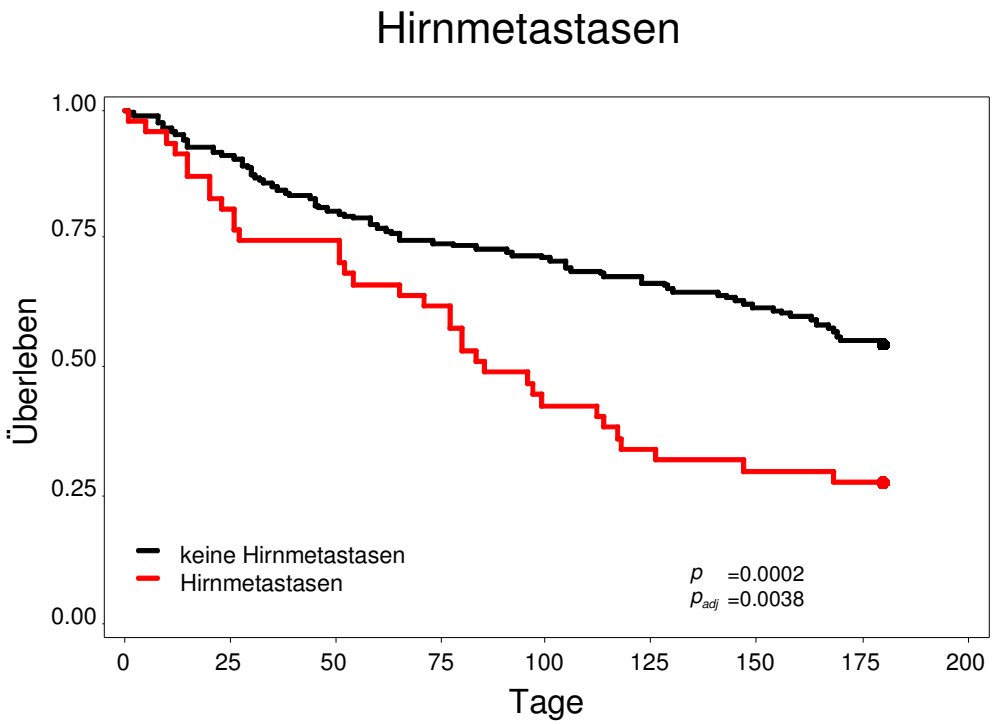

Abbildung 10: Überlebenswahrscheinlichkeit und Hirnmetastasen

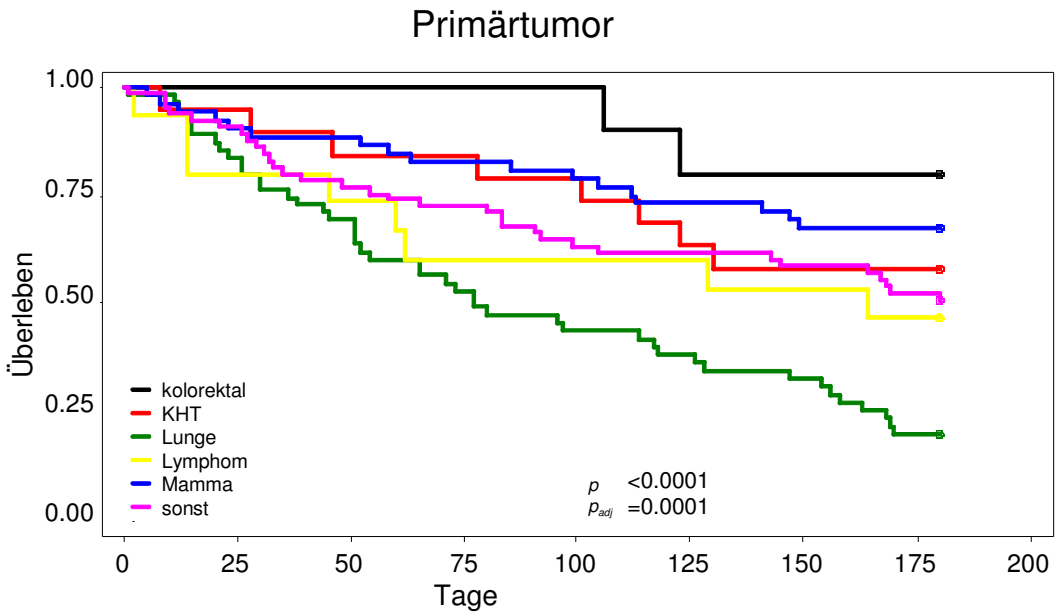

Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeit und Primärtumor

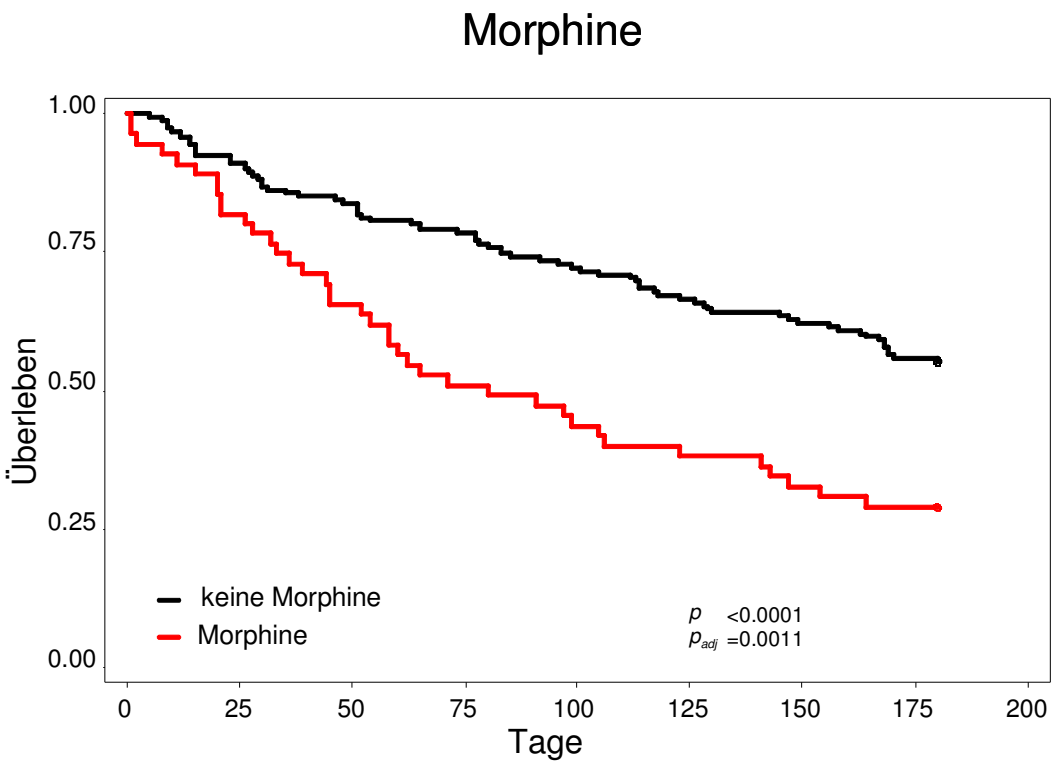

Abbildung 12: Überlebenswahrscheinlichkeit und Morphinbedarf

Alle weiteren untersuchten Faktoren wie Appetitlosigkeit (adjustierter p-Wert 0,053), Schmerzen, Gewichtsverlust und der Body Mass Index (adjustierter p-Wert jeweils 1,00) als klinische Faktoren und der HB-Wert, Kreatinin, Bilirubin, Alkalische Phosphatase (jeweils 1,00), C-reaktives Protein (0,33), die Thombozytenzahl (0,053) und der Blutzuckerwert (0,053) als Laborparameter korrelieren nach univariater Analyse mit p-Werten über 0,05 nicht signifikant mit dem Überleben. Auch andere tumorassoziierte Faktoren, wie die Anzahl an Metastasen (keine, solitär und multipel) als Marker der Tumorausbreitung (1,00) und die Metastasenlokalisationen Skelett (0,49), Leber (1,00), Lunge (1,00) sind in univariater Analyse nicht signifikant. Die Häufigkeitsverteilungen und genaue p-Werte dieser Parameter sind in Tabelle 4 dargestellt.

Variable	Einteilung	Anzahl	Verstorben (%)	Fehlende Werte	p-Wert	Adj. p-Wert	Relative Überlebenswahrscheinlichkeit bei 30 Tagen	95% Konfidenzintervall	Relative Überlebenswahrscheinlichkeit bei 180 Tagen	95% Konfidenzintervall
Klinische Symptome										
Gewichtsverlust				0%	0,1314	1,000				
	< 10% in letzten 6 Mo	122	57 (46,7)				0,85	0,78 - 0,90	0,533	0,441-0,617
	> 10% in letzten 6 Mo	94	54 (57,5)				0,84	0,75 - 0,90	0,426	0,325-0,523
Appetitlosigkeit				0%	0,0034	0,0528				
	Nein	144	64 (44,4)				0,85	0,78 - 0,90	0,556	0,471-0,632
	Ja	72	47 (65,3)				0,83	0,72 - 0,90	0,347	0,240-0,457
Schmerzen (NRS)				0%	0,2212	1,000				
	0-3	114	55 (48,3)				0,86	0,80 - 0,90		
	3-7 (0-7)	60	30 (50)				0.79	0,63 - 0,88	0,511	0,435-0,583
	7-10	42	26 (61,9)						0,381	0,237-0,523
BMI				0%	0,6579	1,000				
	≤ 18,5	23	13 (56,5)				0,91	0,69 - 0,98	0,553	0,467-0,631
	> 18,5	193	98 (50,8)				0,84	0,78 - 0,88	0,492	0,420-0,560
Übelkeit/ Erbrechen				0%	0,0277	0,3326				
	Nein	174	83 (47,7)				0,86	0,79 - 0,90	0,523	0,446-0,594
	Ja	72	28 (38,9)				0,81	0,65 - 0,90	0,333	0,198-0,475
Tumorassoziierte Parameter										
Skelettmetastasen				0%	0,0447	0,4915				
	Nein	134	76 (56,7)				0,81	0,74 - 0,87	0,433	0,348-0,515
	Ja	82	35 (42,7)				0,90	0,81 - 0,95	0,537	0,459-0,672
Lungenmetastasen				0%	0,5275	1,000				
	Nein	180	91 (50,6)				0,85	0,79 - 0,89	0,494	0,420-0,565
	Ja	36	20 (50,6)				0,83	0,67 - 0,92	0,444	0,280-0,596
Lebermetastasen				0%	0,3457	1,000				
	Nein	187	94 (50,3)				0,84	0,78 - 0,88	0,497	0,424-0,566
	Ja	29	17 (58,6)				0,90	0,71 - 0,96	0,414	0,237-0,583
Metastasenanzahl				0%	0,1572	1,000				
	Keine	36	15 (41,7)				0,86	0,70 - 0,94	0,583	0,407-0,724
	Solitär	19	7 (36,8)				0,79	0,53 - 0,91	0,632	0,379-0,804
	multipel	161	89 (55,3)				0,85	0,79 - 0,90	0,447	0,369-0,522

Variable	*Einteilung*	*Anzahl*	*Verstorben (%)*	*Fehlende Werte*	*p-Wert*	*Adj. p-Wert*	*Relative Überlebenswahrscheinlichkeit bei 30 Tagen*	*95% Konfidenzintervall*	*Relative Überlebenswahrscheinlichkeit bei 180 Tagen*	*95% Konfidenzintervall*
Serologische und Hämatologische Parameter										
Thrombozyten				1,4%	0,0033	0,0528				
	< 150000/µl	22	18 (81,8)				0,77	0,54 - 0,90	0,182	0,057 - 0,363
	150000-400000/µl	162	76 (46,9)				0,85	0,79 - 0,90	0,531	0,451 - 0,604
	> 400000/µl	29	17 (58,6)				0,86	0,67 - 0,95	0,414	0,237 - 0,583
Hämoglobin	w/m				0,1609	1,000				
	< 12 / 14 g/dl	142	81 (57,0)	1,4%			0,85	0,78 - 0,90	0,430	0,347 - 0,509
	12-16/ 14-18 g/dl	70	30 (42,9)				0,83	0,72 - 0,90	0,571	0,447 - 0,677
	> 16/ 18 g/dl	1	0 (0)				1,00		1,000	
C-reaktives Protein				4,6%	0,0248	0,3227				
	≤ 0,5 mg/dl	57	22 (38,6)				0,88	0,76 - 0,94	0,614	0,475 - 0,726
	> 0,5 mg/dl	149	85 (57,1)				0,84	0,77 - 0,90	0,430	0,349 - 0,507
Glucose				2,3%	0,0034	0,0528				
	< 70 mg/dl	1	1 (100)				1,00		1,000	
	70-160 mg/dl	168	80 (47,6)				0,87	0,81 - 0,92	0,524	0,446 - 0,596
	> 160 mg/dl	42	30 (71,4)				0,71	0,55 - 0,83	0,286	0,16 - 0,425
Kreatinin				2,3%	0,2678	1,000				
	≤ 1,1 mg/dl	163	89 (54,6)				0,83	0,76 - 0,88	0,454	0,376 - 0,528
	> 1,1 mg/dl	48	22 (45,8)				0,90	0,77 - 0,95	0,542	0,392 - 0,670
Alkalische Phosphatase				5,6%	0,2861	1,000				
	≤ 160 U/l	122	61 (50)				0,85	0,78 - 0,90	0,500	0,408 - 0,585
	> 160 U/l	82	47 (57,3)				0,83	0,73 - 0,89	0,427	0,319 - 0,530
Bilirubin				4,6%	0,5052	1,000				
	≤ 0,9 mg/dl	200	103 (51,5)				0,85	0,79 - 0,89	0,485	0,414 - 0,552
	> 0,9 mg/dl	6	4 (66,7)				0,83	0,27 - 0,97	0,333	0,046 - 0,676

Tabelle 4: Ergebnisse der univariaten Analyse: nicht signifikante Parameter

3.3 Multivariate Analyse

In das Modell der Cox-Regression gingen von den 27 untersuchten Variablen die in Tabelle 3 dargestellten 11 Parameter in die multivariate Analyse mit ein: zwei Laborparameter (LDH, Leukozyten), fünf klinische Symptome (KPI, ECOG, Müdigkeit, starke Opioide, Dyspnoe), zwei tumorassoziierte Faktoren (Primärtumore, Hirnmetastasen) und die beiden psychischen Faktoren Angst und Depression. Mehrere Variablen zeigten sich als unabhängig signifikant mit dem Überleben korreliert: Ein niedriger KPI, erhöhtes LDH, Leukozytose, Hirnmetastasen, Ruhedyspnoe, Bedarf an starken Opioiden und als Primärlokalisationen Mamma und kolorektale Tumore, wobei diese beiden mit Hazard Ratios unter 1 (0,43 bzw. 0,16) im Vergleich zu den übrigen Primärtumoren mit einer besseren Prognose einhergehen. Der KPI und ein erhöhtes LDH sind mit Hazard Ratios von 2,49 bzw. 2,40 und p-Werten von < 0,0001 die stärksten Faktoren bezüglich einer schlechten Prognose. Die anderen Faktoren sind mit Hazard Ratios zwischen 1,65 und 1,78 relativ gleich stark. In Tabelle 5 sind die signifikanten Parameter aufgelistet:

Variablen	*Regressions-koeffizient*	*Standard Fehler*	*χ^2*	*Pr > χ^2*	*Hazard Ratio*	*95% Hazard Ratio Konfidenz-intervall*	
Primärtumor: Mamma	-0.85385	0.27831	9.4125	0.0022	0.426	0.247	0.735
Primärtumor: Kolorektal	-1.86622	0.72786	6.5741	0.0103	0.155	0.037	0.644
Hirnmetastasen	0.57816	0.22660	6.5102	0.0107	1.783	1.143	2.780
KPI $\leq$ 50	0.91147	0.22057	17.0765	<.0001	2.488	1.615	3.833
Starke Opioide	0.50142	0.21562	5.4079	0.0200	1.651	1.082	2.519
Ruhedyspnoe	0.51167	0.23366	4.7952	0.0285	1.668	1.055	2.637
Erhöhtes LDH	0.87719	0.21029	17.4008	<.0001	2.404	1.592	3.630
Leukozytose	0.51664	0.22000	5.5150	0.0189	1.676	1.089	2.580

Tabelle 5: Ergebnisse der multivariaten Analyse

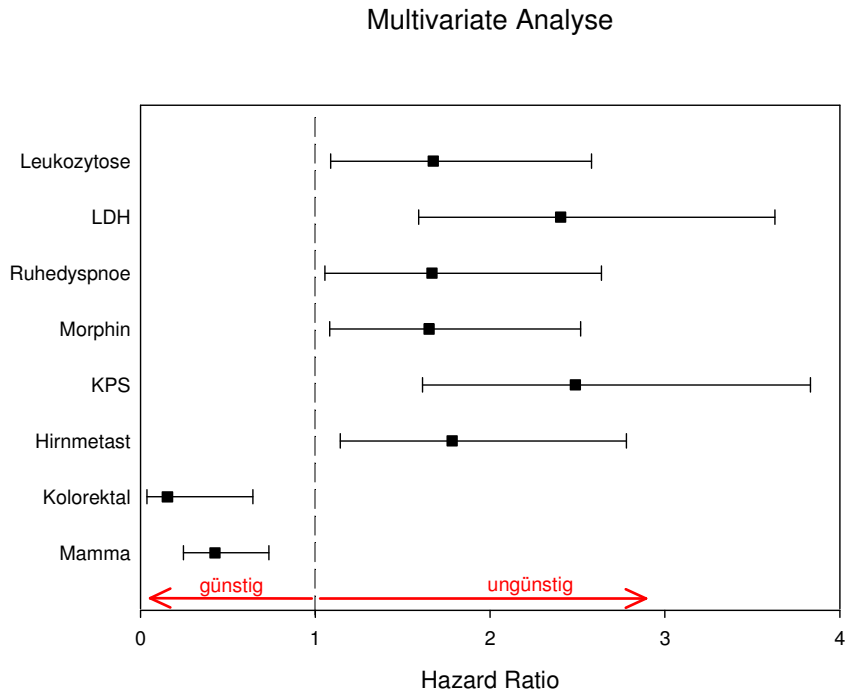

Abbildung 13: Verteilung der Hazard Ratios

Im Verlauf der rückwärtigen Coxregression wurden in insgesamt 10 Schritten Variablen nacheinander aus dem Modell entfernt, bis nur noch die signifikanten Parameter übrig blieben. Die ausgeschlossenen Parameter sind in Tabelle 6 aufgelistet.

Schritt	Entfernte Variable	χ^2	Pr > χ^2	Schritt	Entfernte Variable	χ^2	Pr > χ^2
1	Depression (keine Angabe)			**6**	Leukozytopenie	1.0389	0.3081
2	Lymphatischer Primärtumor	0.0287	0.8654	**7**	Müdigkeit	1.4632	0.2264
3	Starke Angst > 10	0.0798	0.7776	**8**	Primärtumor: Lunge	1.7958	0.1802
4	Angst (keine Angabe)	0.2179	0.6406	**9**	Starke Depression >10	3.3679	0.0665
5	Primärtumor: Kopf-Hals-Tumore	0.2252	0.6351	**10**	ECOG 3-4	3.3507	0.0672

Tabelle 6: Nach multivariater Analyse nicht signifikante Parameter

3.4 Ärztliche Prognose

Bei der Prognose (< 1 Monat, 1-6 Monate und > 6 Monate) konnte die Überlebenszeit um maximal zwei Kategorienstufen ins Positive oder Negative abweichen. In Prognose A sind die Prognosen der behandelnden Ärzte der Strahlentherapie, hauptsächlich bestehend aus Assistenzärzten mit unterschiedlicher Erfahrung, zusammengefasst. Die mediane Berufserfahrung dieser heterogenen Gruppe in radiologischer Onkologie beträgt 1,7 Jahre (von 0,4 bis 18,3 Jahren), wobei sich diese „Erfahrungszeit" aus der Beschäftigungszeit im Klinik für Strahlentherapie der Universität Düsseldorf ergibt. Die Erfahrungszeit aus eventuell vorherigen Arbeitsgebieten wurde dabei ausser Acht gelassen. Die Prognose A setzt sich aus 26 % fachärztlichen und 83 % assistenzärztlichen Prognosen zusammen. Die

Prognose B bezeichnet die Einschätzung eines Oberarztes der Strahlentherapie als Facharzt für Strahlentherapie. Prognose C stellt die Prognose der abteilungsinternen Tumorkonferenz dar. Die Zusammensetzung der Tumorkonferenz schwankte je nach Arbeitsauslastung. In der Regel waren jedoch der Klinikdirektor, zwei Oberärzte sowie eine variable Anzahl von Assistenzärzten anwesend. Die behandelnden Ärzte (Prognose A) haben in 72 % der Fälle eine Prognose abgeben, der Oberarzt und Studienleiter (Prognose B) in 99 % der Fälle und die Tumorkonferenz (Prognose C) bei 98 % der Patienten. Die Ergebnisse der Prognose durch die Klinikärzte sind Tabelle 7 wiedergegeben.

Prognose A (Behandelnde Ärzte, hauptsächlich Assistenzärzte)								
Prognose zu pessimistisch		Prognose korrekt	Prognose zu optimistisch					
-2 Kategorien	-1 Kategorie	0	1 Kategorie	2 Kategorien	gesamt	κ (95% KI)	gew. κ (95% KI)	fehlende Werte
0	14	95	42	4	155	0,33 (0,21-0,45)	0,37 (0,26-0,48)	61
0%	9,0 %	61,3%	27,1%	2,6%				
Korrekte Prognosen und Überlebenszeit								
Überlebens-zeit	<1 Monat	1-6 Monate	>6 Monate					
Korrekte Prognosen	1 (4,3%)	42 (63,64%)	52 (78,79%)					

Prognose B (Facharzt der Strahlentherapie)								
Prognose zu pessimistisch		Prognose korrekt	Prognose zu optimistisch					
-2 Kategorien	-1 Kategorie	0	1 Kategorie	2 Kategorien	gesamt	κ (95% KI)	gew. κ (95% KI)	fehlende Werte
7	40	117	42	7	213	0,26 (0,16-0,37)	0,30 (0,2- 0,41)	3
3,3%	18,8%	54,9%	19,7%	3,3%				
Korrekte Prognosen und Überlebenszeit								
Überlebens-zeit	<1 Monat	1-6 Monate	>6 Monate					
Korrekte Prognosen	9 (29,03%)	43 (51,81%)	65 (65,66%)					

Prognose C (abteilungsinterne Tumorkonferenz)								
Prognose zu pessimistisch		Prognose korrekt	Prognose zu optimistisch					
-2 Kategorien	-1 Kategorie	0	1 Kategorie	2 Kategorien	gesamt	κ (95% KI)	gew. κ (95% KI)	fehlende Werte
0	25	133	47	7	212	0,36 (0,25-0,46)	0,39 (0,28-0,49)	4
0%	11,8%	62,7%	22,2%	3,3%				
Korrekte Prognosen und Überlebenszeit								
Überlebens-zeit	<1 Monat	1-6 Monate	>6 Monate					
Korrekte Prognosen	4 (12,90%)	56 (67,47%)	73 (74,49%)					

Tabelle 7: Ärztliche Prognose und Überlebenszeit

Die behandelnden Ärzte (Prognose A, hauptsächlich bestehend aus Assistenzärzten) haben in 61,3 % der Fälle eine zutreffende Prognose abgegeben, in 29,7 % war die Einschätzung zu positiv, in 9 % zu negativ. Die Kappakoeffizienten lagen bei 0,33 bzw. gewichtet bei 0,37. Von den zu positiven Prognosen (bei

46 Patienten) wichen 91,3 % (42 Patienten) um eine Kategorie, 8,7 % (4 Patienten) um zwei Kategorien ab. Im Fall der zu negativen Prognosen wichen alle nur um eine Kategorie ab und zwar von Kategorie drei nach zwei (von 6 Mo zu 1-6 Mo). Eine ähnliche Tendenz zeigt die Auswertung der Abteilungsbesprechung (Prognose C). 62,7 % der Prognosen waren richtig mit einem einfachen Kappakoeffizienten von 0,36 und einem gewichteten K von 0,39, 25,5 % zu positiv, 11,8 % zu negativ. Von allen zu positiven Einschätzungen (in 54 Fällen) wichen 87,0 % (47 Fälle) um eine Kategorie ab, ca. 13 % (7 Fälle) um zwei. Von allen zu negativen Prognosen wichen alle nur um eine Kategorie ab und zwar ebenfalls von Kategorie drei (6 Monate) nach zwei (1-6 Monate). Die Prognose des Studienleiters (Prognose B) zeigt eine Übereinstimmung der Prognose mit dem tatsächlichen Überleben von 54,9 %. Der einfache Kappakoeffizient lag bei 0,26, der gewichtete Kappakoeffizient bei 0,30. 22,1 % der Einschätzungen waren zu niedrig, 23,0 % zu positiv. Von allen zu positiven Angaben (49 Prognosen) wichen 19,7 % (42 Prognosen) um eine Kategorie, 3,3 % (7 Prognosen) um zwei Kategorien ab. Von allen zu negativen Prognosen (47 Prognosen) wichen 85,1 % (40 Prognosen) um eine Kategorie, 14,9 % (7 Prognosen) um zwei ab. Die in den Kreuztabellen erkennbaren Tendenzen zu zu positiver Einschätzung beim Ärztepool (Prognose A) und der Abteilungsbesprechung (Prognose C) spiegeln sich im Symmetrie-Test wieder. Beide Gruppen zeigen einen p-Wert von $< 0{,}0001$ und damit eine signifikante Verschiebung zu den zu positiven Prognosen. Die Prognose des Studienleiters zeigt mit einem p-Wert von 0,9862 keine Tendenz in eine Richtung, die falschen Prognosen verteilen sich relativ symmetrisch im positiven und negativen Bereich. Abbildung 14 zeigt alle Abweichungen der oben genannten Prognosegruppen.

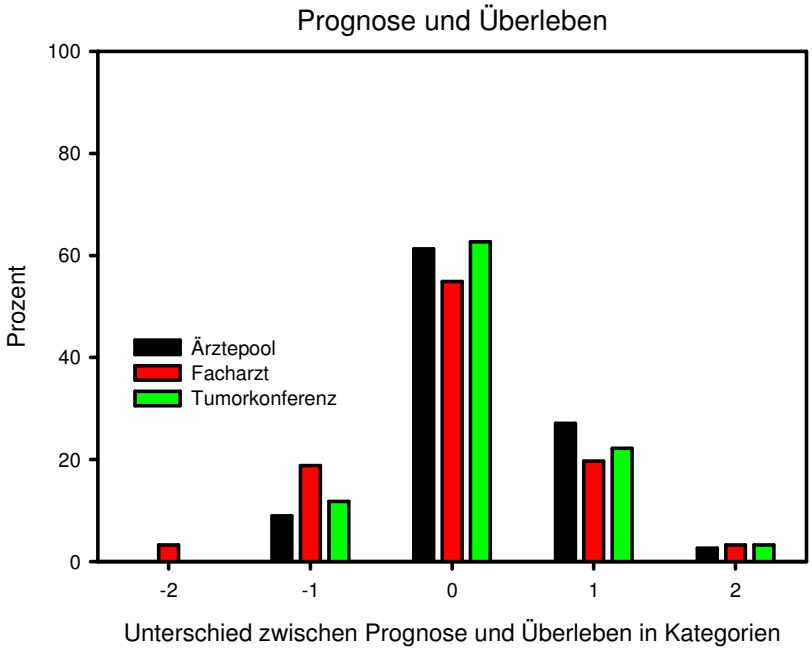

Abbildung 14: Prognose und Überleben

Nach den Kappakoeffizienten liegen die Prognosen A bis C nach der Einteilung von Landis und Koch von 1977 [37] im Bereich der „zufriedenstellenden" Übereinstimmung. Wenn man die Prognosegenauigkeit mit der tatsächlichen Überlebenszeit der Patienten in Beziehung setzt, stellt sich heraus, dass die Prognose bei Patienten mit einem tatsächlichen Überleben von über 6 Monaten in allen drei Urteilen (Prognose A bis C) mit über 60 % am sichersten ist. In der Patientengruppe mit einem Überleben von unter einem Monat ist sowohl das Urteil des Ärztepools (Prognose A), als auch die Meinung der Tumorkonferenz (Prognose C) mit weit unter 20 % Genauigkeit nicht verlässlich. Prognose B (Facharzt für Strahlentherapie und Studienleiter) ist mit einer Übereinstimmung von 29 % etwas genauer, aber immer noch nicht verlässlich genug. In der mittleren Kategorie mit einer Überlebensdauer von 1-6 Monaten haben sowohl Prognose A als auch C in über 60 % der Fälle eine korrekte Einschätzung abgegeben, Prognose B nur in 51 % der Fälle (siehe Tabelle 7). Die Verteilung der korrekten Prognosen in Bezug auf die tatsächliche Überlebenszeit ist in Abbildung 15 dargestellt.

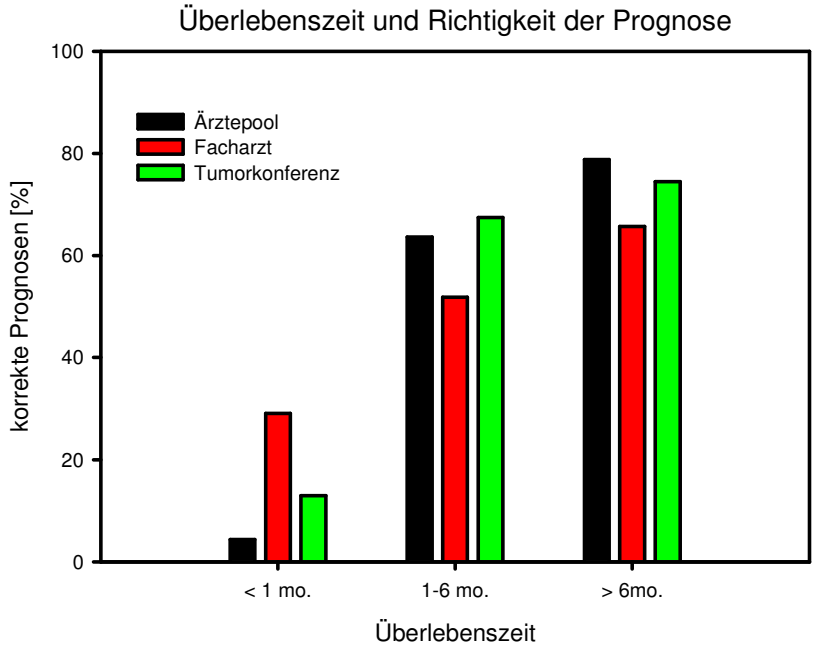

Abbildung 15: Vergleich der Prognoseübereinstimmungen unter den einzelnen Gruppen

Beim Vergleich der ärztlichen Prognosegenauigkeit bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, gemessen mittels KPI ≤ 50/ECOG 3-4, gegenüber Patienten mit gutem Allgemeinzustand (KPI > 50/ECOG 0-2), fanden sich folgende Ergebnisse: Alle Ärzte haben bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand eine ungenauere Prognose abgegeben als bei Patienten in besserem Allgemeinzustand. Der Ärztepool (Prognose A) hat bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand, also KPI > 50 bzw. ECOG 0-2, in 70,5 % bzw. 67,8 % eine genaue Prognose abgegeben, bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand (KPI ≤ 50 oder ECOG 3-4) nur in 55,2 % bzw. 52,5 %. Ähnlich ist die Tendenz bei Prognose B (Oberarzt der Strahlentherapie): Bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand liegt die Übereinstimmung der Prognose mit dem tatsächlichen Überleben bei 48,4 % (KPI) bzw. 51,1 % (ECOG), bei Patienten in gutem Allgemeinzustand bei 64,4 % (KPI) bzw. 58,9 % (ECOG). Auch die abteilungsinterne Tumorkonferenz (Prognose C) schätzt das Überleben bei Patienten in gutem Allgemeinzustand genauer als bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand: 72 % Übereinstimmung bei KPI > 50 bzw. 67,6 % bei ECOG 0-2 gegenüber 54,3 % bei KPI ≤ 50 bzw. 51,1 % bei ECOG 3-4. In allen drei Prognosegruppen waren die Einschätzungen zu positiv, bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand viel positiver als bei Patienten in besserem Allgemeinzustand.

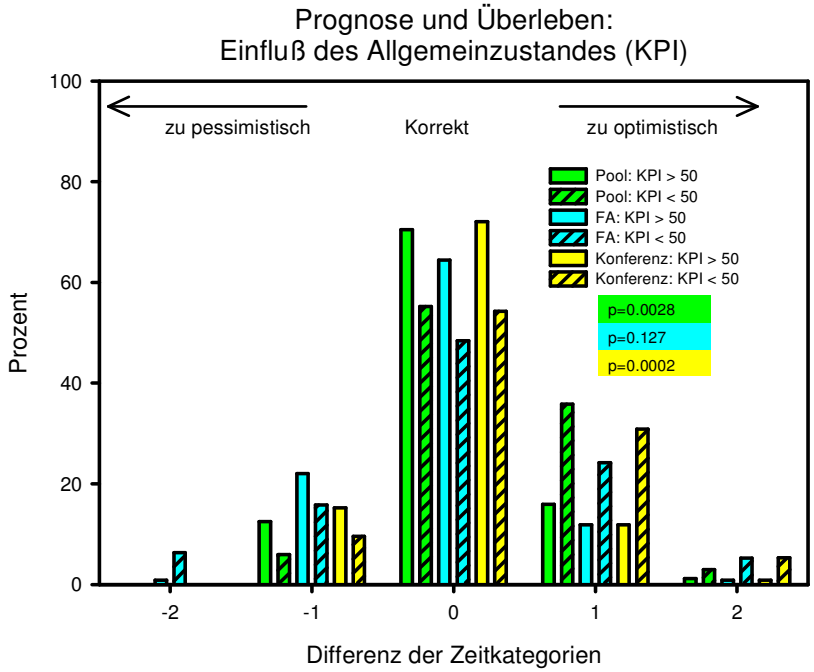

Abbildung 16: Prognose in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand

Alle weiteren Ergebnisse des Vergleichs sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Prognose A		***-2****	***-1****	***0****	***1****	***2****	***Gesamt***
ECOG							
	0-2		14 (12,2%)	78 (67,8%)	21 (18,3%)	2 (1,7%)	115
	3-4		1 (2,5%)	21 (52,5%)	17 (42,5%)	1 (2,5%)	40
KPI							
	> 50		11 (12,5%)	62 (70,5%)	14 (15,9%)	1 (1,1%)	88
	≤ 50		4 (6,0%)	37 (55,2%)	24 (35,8%)	2 (3,0%)	67
Prognose B		***-2****	***-1****	***0****	***1****	***2****	***Gesamt***
ECOG							
	0-2	4 (2,4%)	36 (21,4%)	99 (58,9%)	25 (14,9%)	4 (2,4%)	168
	3-4	3 (6,7%)	5 (11,1%)	23 (51,1%)	12 (26,7%)	2 (4,4%)	45
KPI							
	> 50	1 (0,8%)	26 (22%)	76 (64,4%)	14 (11,9%)	1 (0,8%)	118
	≤ 50	6 (6,3%)	15 (15,8%)	46 (48,4%)	23 (24,2%)	5 (5,3%)	95
Prognose C		***-2****	***-1****	***0****	***1****	***2****	***Gesamt***
ECOG							
	0-2		24 (14,4%)	113 (67,6%)	26 (15,6%)	4 (2,4%)	167
	3-4		3 (6,7%)	23 (51,1%)	17 (37.8%)	2 (4,4%)	45
KPI							
	> 50		18 (15,3%)	85 (72%)	14 (11,9%)	1 (0,8%)	118
	≤ 50		9 (9,6%)	51 (54,3%)	29 (30,8%)	5 (5,3%)	94

*Abweichungen in Kategorien

Tabelle 8: Ärztliche Prognose bei unterschiedlichem Allgemeinzustand

4 Diskussion

Tumorpatienten in einer palliativen Behandlungssituation stellen ein sehr heterogenes Patientenkollektiv dar, sowohl bezogen auf den Allgemeinzustand (ambulant behandelbar bis bettlägerig) und klinische Symptome als auch auf den Verlauf der Erkrankung. Tumorpatienten sterben an Infektionen, wobei Pneumonien dominieren [39], Hämorrhagien, Thromboembolien, durch Tumordestruktion oder nicht-tumorbedingtes Organversagen [40], Medikamentenreaktionen oder Kachexie [41], [42]. Meist sind mehrere dieser Prozesse beteiligt. Diese Todesursachen hängen nicht von der Tumorentität ab, sodass spezielle tumorassoziierte Prognosefaktoren wie z.B. axillärer Lymphknotenstatus, Rezeptorstatus bei Mammakarzinom und PSA-Wert, Gleason Score, TNM Stadium beim Prostatakarzinomen in den Hintergrund treten. In dieser Phase stehen eher vitale Funktionen und Symptome im Vordergrund. Die Situation des Patienten kann sich akut verschlechtern, was die Prognose erschwert.

Ein Überblick über bisherige Studien zeigt, dass unterschiedliche Untersuchungsansätze (prospektiv [43], retrospektiv [20]), Patientenkollektive und untersuchte Faktoren eine vergleichende Beurteilung der Ergebnisse und ihre Anwendung in der Praxis erschweren. Die untersuchten Patienten leiden z.T. unter speziellen Krankheitsbildern [44;45] bzw. stammen aus Hospizen [16], anderen Einrichtungen zur palliativen Versorgung [46] oder aus allgemeinen Krankenhäusern [47]. In Bezug auf ein strahlentherapeutisches Patientenkollektiv in einem ambulanten Zentrum wie dem der Universität Düsseldorf liegen bisher kaum empirische Untersuchungsergebnisse vor. Eine kanadische Studie von 2002 [19] konnte eine Reihe unabhängiger Prognosefaktoren an einem solchem Kollektiv identifizieren.

In einer australischen Studie von 2001 [48] konnte ein bereits bekannter Prognosescore [49] an einem allgemeinen onkologischen Patientengut, dass dem der Strahlenklinik relativ nahe kommt, validiert werden. Bezüglich der untersuchten Faktoren verfolgen einige Studien nur die Korrelation klinischer Symptomatik (z.B. Dyspnoe, Übelkeit, Müdigkeit) zum Überleben [11], andere beziehen auch Laborparameter mit ein [16;43]. Mittels psychometrischer Tests erfasste psychische Faktoren wurden bis jetzt noch nicht untersucht.

Einen Überblick über die wichtigsten Studien gibt Tabelle 9. In dieser Studie an einem allgemeinen onkologischen Patientengut mit hauptsächlich palliativer Strahlentherapie wurde ein breites Spektrum an alten und neuen Parametern auf Korrelationen zum Überleben untersucht und die Genauigkeit der ärztlichen Prognose überprüft.

Studie	Patientenzahl/ Rekrutierungs-zeitraum	Studien-aufbau	Patienten-kollektiv	Mittleres Überleben	Ergebnisse (Signifikante Variablen)				Risikoscores aus den untersuch-ten Variablen
					Psychische Faktoren	Symptome/ Allgemeinzu-stand	Labor-parameter	Tumor-assoziierte Parameter	Methode; Risiko-gruppen; Mittleres Überleben
Reuben 1988 (USA) [11]	1592	Retrospektiv bzw. Daten einer anderen Studie unter-sucht	Im Rahmen der National Hospice Study (Hospize/ Krankenhäuser)	63 Tage	Nicht untersucht	KPI (10-20%, 30-40%, > 50%) Mundtrockenheit (Ja/Nein) Anorexie (Ja/Nein) Gewichtsverlust (Ja/Nein) Dysphagie (Ja/Nein) Dyspnoe (Ja/Nein)	Nicht untersucht	Nicht signifikant	
Bruera 1992 (Kanada) [50]	47	Prospektiv	Palliative Versorgungs-einheit im Krankenhaus	Nicht bekannt	Nicht signifikant	Kognitiver Status (Mini Mental State Question-naire) Gewichtsverlust (> 10 kg in den letzten 6 Monaten) Dysphagie (für Festes und Flüssiges)	Nicht unter-sucht	Nicht signifikant	
Rosenthal 1993 (Australien) [16]	148 (06/1989 bis 09/1990)	Prospektiv	Hospiz	2 Wochen	Nicht untersucht	ECOG 3-4 Aufnahme ins Hospiz bereits bei der ersten Anfrage Hypotension	Bilirubin > 19 µmol/l	Nicht unter-sucht	
Pirovano 1999 (Italien) [51]	519 (10/1992 bis 11/1993)	Prospektiv	Multicenter Studie (Krankenhaus), nur Patienten mit soliden Tumoren, keine hämatologi-schen Erkrankungen oder Nieren-tumore	32 Tage	Nicht untersucht	KPI (> 50%; 30-40%; 10-20%) Dyspnoe (Ja/Nein) Anorexie (Ja/Nein) kP (in 2 Wo–Abständen bis > 12 Wo)	Leukozyten (> 8500/µl bzw. > 11000/µl) Lymphozyten (sehr niedrig 0-11,9%)	Nicht signifikant	*Palliative Prognostic (PaP) Score*, 2001 vali-diert; Partial Score Methode, drei Gruppen: Überle-ben bei 30 Tagen < 30% (> 11 P), 30-70% (5,6-11P), > 70% (< 5,5 P)

Studie	Patientenzahl/ Rekrutierungs-zeitraum	Studien-aufbau	Patienten-kollektiv	Mittleres Überleben	Ergebnisse (Signifikante Variablen)				Risikoscores aus den untersuchten Variablen
					Psychische Faktoren	Symptome/ Allgemein-zustand	Labor-parameter	Tumor-assoziierte Parameter	Methode; Risikogrup-pen; Mittleres Über-leben
Morita 1999 (Japan) [14]	150/95 (07/1996 bis 08/1997 und 10/1997 bis 04/1998)	Prospektiv	Hospiz bzw. palli-ative Pflege	Drei Gruppen: 18 Tage (A)- 155 Tage (C)	Nicht untersucht	PPS (modifizierter KPI): 10-20;30-50; >60 Ruhedyspnoe(Ja/Nein) Ödeme (Ja/Nein) Delirium (nach Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) Reduzierte Nahrungsauf-nahme (normal bis schwer)	Nicht unter-sucht	Nicht signifi-kant	*Palliative Prognostive Index (PPI)* (bereits an einer Testpopula-tion validiert) Partial Score Method: Grup-pe A: ≤ 2 P (155 Tage); B: 2-4 P (89 Tage); C:> 4 P (18 Tage) (Mittlere Über-lebenszeiten)
Vigano 2000 (Kanada) [43]	227 (07/1996 bis 12/1998)	Prospektiv	Onkologisches Zentrum	15,3 Wochen	Nicht signifikant	ECOG 2-4 (mit Labor-parametern zusammen nicht signifikant) Übelkeit(moderat bis schwer) Gewichtsverlust > 8,1 kg (50. Perzentile des Kollektivs) kP: 2-6 Mo, > 6 Mo	Albumin i.S. < 35g/l Lymphozyten < 1000/µl	Lungen-tumore Leber-metastasen	Verschiedene Regres-sionsmodelle mit/ohne Laborpara-meter, kein Score
Yun 2001 (Korea) [52]	91 (06/1997 bis 11/1997)	Prospektiv	Krankenhaus	54 Tage	Nicht signifikant	Anorexie (moderat bis schwer) Diarrhoe (moderat bis schwer) Verwirrtheit (mild bis schwer)	Nicht unter-sucht	Magen-tumore	*Terminal Cancer Prognostic Score (TCP):* Anorexie x 2 + Diarrhoe x 3 + Verwirrtheit x 2 (0-7 Punkte)

Studie	Patientenzahl/ Rekrutierungs-zeitraum	Studien-aufbau	Patienten-kollektiv	Mittleres Überleben	Ergebnisse (Signifikante Variablen)				Risikoscores aus den untersuchten Variablen
					Psychische Faktoren	Symptome/ Allgemein-zustand	Labor-parameter	Tumor-assoziierte Parameter	Methode; Risiko-gruppen; Mittleres Überleben
Chow 2002 (Kanada) [19]	395 (01 bis 12/ 1999)	Prospektiv	Ambulante Strahlentherapie, (Rapid Response Radiotherapy Programm)	19,4 Wochen	Nicht signifikant	KPI (> 50 vs.≤ 50)	Nicht unter-sucht	Primärtumor (Lunge, Brust, Prostata vs. andere)	*Survival Prediction Score (SPS)* (Zwei verschiedene Metho-den) 1.(Partial Score Me-thode): drei Risiko-gruppen: A (0-13 P; 53 Wo), B (14-19 P; 19 Wo), C (20-32 P; 8 Wo) 2. Anzahl der Risiko-faktoren (RF): 1: ≤ 3 RF (62 Wo); 2: 4 RF (24 Wo); 3: 5-6 RF (11 Wo)
						Dyspnoe (NRS; 4 Unter-gruppen)		Metastasen (nur Skelett vs. andere)	
						Appetitlosigkeit (NRS; 4 Untergruppen)			
						Müdigkeit (NRS; 4 Unter-gruppen)			
						Gewichtsverlust ≥ 10% in den letzten 6 Monaten			

Tabelle 9: Übersicht über bisherige Studien

Erläuterungen:
kP: klinische Prognose
KPI: Karnofsky Performance Index
NRS: Numerische Ratingskala
P: Punkte
Wo: Wochen
Partial Score Methode: Signifikante Regressionskoeffizienten jeweils durch den kleinsten Koeffizienten teilen und runden ergibt den Score des jeweiligen Parameters.

4.1 Ärztliche Prognose

Die Genauigkeit der ärztlichen Prognose liegt in dieser Untersuchung mit Übereinstimmungen zwischen 54,9 % und 62,7 % und gewichteten Kappakoeffizienten von 0,3-0,4 auf einer Skala von schlecht (< 0,2) bis sehr gut (> 0,8) im zufriedenstellenden Bereich [37]. Im Vergleich mit anderen Studien mit Übereinstimmungen von 20 % [53] über 33 % [54] bis zu über 50 % [10] liegen unsere Ergebnisse im guten Bereich. Dabei muss jedoch beachtet werden, in welchen Kategorien (Wochen oder Monate) die Prognose angegeben wurde.

Im Hinblick auf Abweichungen bei der Prognose haben die meisten klinischen Studien belegt, dass Ärzte oder anderes medizinisches Personal bei der Prognose eines Patienten eher zu optimistisch sind [13], [55], [56], [10], [12]. Ein Review von 2003 [22] bekräftigt die Ungenauigkeit der ärztlichen Prognose mit meist zu optimistischen Aussagen, auch wenn einige Studien einen Trend zu eher pessimistischen Prognosen [57] andeuten. Trotz dieser Verschiebungen hat sich die ärztliche Prognose in einigen Studien [15], [22] als zuverlässiger und unabhängiger Prognosefaktor erwiesen.

In der vorliegenden Studie fallen sowohl Prognose A (Ärztepool) als auch Prognose C (abteilungsinterne Tumorkonferenz) eher zu positiv aus und unterstützen damit den Trend zum Optimismus. Nur Prognose B (Facharzt für Strahlentherapie und Studienleiter) weist ausgeglichene Abweichungen sowohl zum Positiven als auch zum Negativen hin auf.

Die Berufserfahrung (Prognose B) führt, entgegen den Ergebnissen anderer Studien [54], in der vorliegenden Studie nicht zu einem sicheren Urteil. Mit Kappakoeffizienten von 0,26 sind die Prognosen des Facharztes ungenauer als die der Assistenzärzte (K = 0,33). Es gibt kaum Studien, die sich gezielt mit der Prognosegenauigkeit erfahrener und unerfahrener Ärzte beschäftigt haben, sodass es wenige Vergleichsmöglichkeiten gibt. In einer vergleichenden Untersuchung von Llobera [58] wurden u.a. hausärztliche Prognosen (21,7 % Übereinstimmung) mit der Prognose von vermeintlich erfahrenen Onkologen (25,7 % Übereinstimmung) verglichen. Beide waren ähnlich ungenau und in über 50 % der Fälle zu optimistisch. Die Profession selbst scheint bei der Prognose eine untergeordnete Rolle zu spielen. Krankenschwestern [59] und Sozialarbeiter im Hospizdienst können die Lebenserwartung der Patienten ähnlich einschätzen wie die behandelnden Ärzte [60].

Die Prognose von Patienten selbst und ihre Korrelation zum tatsächlichen Überleben wurde bereits in anderen Studien untersucht [4]. Dabei stellte sich heraus,

dass auch hier die Einschätzungen insgesamt zu optimistisch waren, sogar optimistischer als die der Ärzte.

Eine Prognose, die wie in Prognose C aus mehreren einzelnen Meinungen in einer Diskussion entsteht, zeigt im Vergleich mit Einzelmeinungen (Prognose A und B) mit dem höchsten Kappakoeffizienten (0,39) die größte Genauigkeit. Durch die Fallvorstellung in der Tumorkonferenz kombiniert mit Aktenstudium und persönlicher Kenntnis der Patienten von z.T. mehreren Ärzten scheint die Prognose verlässlicher zu werden.

Mehrere Faktoren stellen ein Hindernis für eine genaue Prognose dar [61], nämlich die begrenzten Möglichkeiten der Methodik und der sog. „forecaster bias". Methodisch hatte man bis jetzt nur empirische Daten wie stadienspezifische Überlebenskurven oder die eigene Intuition zur Verfügung, wobei sich Ärzte an Tumorentität, Metastasen oder klinischen Symptomen orientieren [54]. Die optimistische Voreingenommenheit, die der „forecaster bias" beschreibt, basiert auf

- einem persönlichen Schutzmechanismus gegenüber der Tatsache, dass der eigene Patient stirbt,
- der Versuchung zu glauben, dass man sich so gut um den Patienten kümmert und gerade dieser nicht stirbt,
- kognitiven Fehlern wie z.B. ein KPI von über 90 % sei gleichbedeutend mit langem Überleben [62]. Der Allgemeinzustand ist zwar ein wichtiger Prognosefaktor, darf aber nicht isoliert gesehen und absolut gedeutet werden.

Dem „forecaster bias" kann durch Tumorkonferenzen (siehe Prognose C) entgegen gewirkt werden.

Neben dem Vorhersehen als Element der Prognose ist die Vorhersage der nächste Schritt [61]. Auch wenn der Arzt eine schlechte Prognose vorhersieht, sagt er dies dem Patienten oft nicht, da sich viele von einer guten vermittelten Prognose im Sinne einer iatrogenen Wirkung ein längeres Überleben erhoffen. Die Prognose wird dadurch zweifach in eine zu optimistische Richtung gelenkt.

Einige Studien betonen, dass die Einschätzung des Arztes bezüglich der Prognose umso genauer wird, je näher der Tod des Patienten rückt [22], die Prognose kann sogar eher zu pessimistisch sein [63]. Je schlechter der Allgemeinzustand der Patienten ist und je kürzer das tatsächliche Überleben, desto genauer sei die Abschätzung der Ärzte. Dieser „Horizont-Effekt" [6] konnte im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht beobachtet werden. Insbesondere bei Patienten

mit schlechtem Allgemeinzustand, also niedrigem KPI oder hohem ECOG, gleichzeitig auch Patienten mit kurzem Überleben, war die Prognose ungenau. In allen drei Prognosegruppen (A-C) war die Einschätzung der Ärzte bei Patienten in relativ gutem Allgemeinzustand zwischen 10-20 % genauer. Prognose A z.B. zeigte ca. 70 % Übereinstimmung bei KPI > 50 % gegenüber 55 % Übereinstimmung bei Patienten mit einem KPI < 50 %. Eine ähnliche Beobachtung machte Vigano [64]. Die Sensitivität der ärztlichen Prognose war bei Patienten mit einem Überleben unter zwei Monaten geringer als bei Patienten mit längerem Überleben.

Im hier untersuchten Patientenkollektiv lebten 105 Patienten (48,6%) über 6 Monate. Die Ergebnisse sind daher nicht ohne weiteres mit Untersuchungen vergleichbar, bei denen das mediane Überleben 24 [53] oder 32 Tage [49] beträgt.

Die ärztliche Prognose ist mehrheitlich zu optimistisch. Mehr Berufserfahrung hat in der vorliegenden Studie nicht zu einer genaueren Prognose geführt. Die genaueste Prognose ergibt sich aus der Falldiskussion in einer Tumorkonferenz. Die Ergebnisse der Übereinstimmungen zwischen Prognose und tatsächlichem Überleben sind zufriedenstellend (gew. K zwischen 0,3 und 0,4).

Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung und Notwendigkeit von unabhängigen, objektiven Prognosefaktoren und als Weiterführung den Einsatz von Prognosescores als Entscheidungshilfe.

4.2 Psychische Faktoren

Die Studien der letzten Jahre zeigen, dass die Prävalenzen psychischer Störungen bei onkologischen Patienten relativ hoch sind, aber je nach Studie erheblich schwanken. Sie variieren aufgrund unterschiedlicher Definitionen, Erfassungsmethoden oder untersuchter Populationen [65], wobei die Depression in einem Patientenkollektiv mit Tumorpatienten häufiger ist als in der Normalbevölkerung [66]. Die Prävalenz von Angststörungen scheint bei Tumorpatienten geringer zu sein [66]. In der vorliegenden Studie wiesen 13,9 % der Patienten eine Angststörung mit HADS Werten von > 10 auf, 20,4 % der Patienten eine depressive Störung auf.

Angst kann bei Tumorpatienten durch die Diagnose selbst oder im Verlauf der Erkrankung aufgrund Belastung durch Krankheitssymptome oder Therapie, therapeutische Erfolgsunsicherheit, Organfehlfunktionen [67] entstehen.

Die *Depression* ist die häufigste psychische Störung bei Tumorpatienten [68] und dabei noch besser untersucht als Angst [69], [70], [65]. Da die Symptome der Depression (Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen) ebenfalls durch die Tumorerkrankung oder die Therapie bedingt sein können [71], schätzen Ärzte

die psychische Verfassung der Patienten meist falsch ein [72]. Inwieweit affektive Störungen wie Angst und Depression Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf und auf das Überleben der Patienten haben, ist umstritten. Depressionsbedingte Verhaltensänderungen der Patienten [73], neuroendokrine [74] und immunologische Mechanismen [75] könnten bei der Mortalität der Depression eine Rolle spielen. Über den Zusammenhang zwischen Depression und Mortalität liegen wenige Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen an meist nicht-onkologischen Patientengruppen vor [73] [76], [77], [78]. Die Ergebnisse vergleichbarer Studien an palliativen onkologischen Patienten sind bis auf eine Studie von Chow [19], bei der zumindest die Depression univariat signifikant war, negativ [50], [43], [52]. Die unterschiedliche Erfassung von Angst und Depression erschwert die Vergleichbarkeit der Studien untereinander. Es werden Einteilungen in ja und nein [58] bzw. keine bis schwer [52] verwendet, wobei die Zuordnung zu diesen Gruppen nicht standardisiert ist. Als Goldstandard für eine sichere Diagnose gilt das klinische psychiatrische Interview. Als einfachere und Zeit sparendere Methoden gibt es mehrere validierte Werkzeuge wie eine numerische Ratingskala (11 Punkte Skala) [19] oder die Visuelle Analog Skala [43], die im Rahmen eines validierten Scores (ESAS Score (80)) zur Symptomerfassung (u.a. Angst und Depression) in der Palliativmedizin benutzt wurden. Eine Einschränkung dieser Skalen ist, dass Patienten ihre Angst und Depression selbst einschätzen müssen, wodurch die Ergebnisse von der Introspektionsfähigkeit der Patienten oder ihrer Akzeptanz der eigenen Emotionen abhängen. Standardisierte psychometrische Fragebögen erfassen Emotionen objektiver und genauer.

Der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung von Angst und Depression (siehe Anhang B) als den häufigsten komorbiden Störungen bei Tumorpatienten [79], [34]. Symptome der Depression, die auch somatische Ursachen haben könnten, werden nicht abgefragt, um falsch-positive Befunde aufgrund der somatischen Belastung durch die Grundkrankheit zu minimieren, auch wenn man sie nicht ganz ausschließen kann [80]. Depression ist in diesem Fragebogen hauptsächlich über Freudlosigkeit, Antriebslosigkeit und Interessenverlust definiert. Angst setzt sich aus einer generalisierten Angststörung (sechs Items) und Panikattacken (ein Item) zusammen. Üblich ist die getrennte Auswertung von Angst und Depression [34], [28], obwohl einige Autoren eine eindimensionale Auswertung als generelle psychische Störung erwägen [33], [81], andere hingegen eine Einteilung in drei Kategorien mit psychomotorischer Aktivität als zusätzliche Kategorie [82], [32]. Die bidimensionale Interpretation wurde mehrfach validiert [28], [83] und in einem Review von 2002 unterstützt [84]. Der HADS-Fragebogen wird allgemein als valide angesehen [84]. Der ursprünglich vorgeschlagene Grenzwert [34] zu starker Depression

(≥ 11 Punkte) wurde auch hier verwendet, obwohl nicht alle Autoren dieser Empfehlung folgen [33].

Die prognostische Bedeutung des HADS speziell bei Tumorpatienten wurde noch nicht untersucht, während die mittels HADS erfasste Depression bei einem allgemeinen internistischen Patientengut schon als Prognosefaktor beschrieben wurde [85]. Sowohl starke Angst als auch starke Depression (jeweils HADS ≥ 11 Punkte) zeigten in der vorliegenden Analyse univariat eine hochsignifikante Korrelation zu geringerem Überleben. Nach der multivariaten Analyse sind die psychischen Faktoren nicht unabhängig signifikant. Ursachen dafür liegen in der Assoziation der Depression mit anderen untersuchten Faktoren: Symptombelastung, Müdigkeit, funktionelle Beeinträchtigung und damit ein verminderter Allgemeinzustand (niedriger KPI, hoher ECOG Score) [69]. Auch Angst und Depression selbst können zusammenhängen [86] bzw. die HADS-Subskalen können untereinander korrelieren [84].

Insgesamt kann von einem starken Zusammenhang zwischen diesen psychischen Faktoren und einer schlechten Prognose ausgegangen werden, da Angst und Depression univariat so hoch mit einer schlechten Prognose korrelieren (p-Werte < 0,001), auch wenn sie nicht unabhängig sind (nach multivariater Analyse).

Bei der Interpretation des HADS muss man bedenken, dass er nicht zur absoluten oder spezifischen Diagnose geeignet ist [28], [87], sondern Hinweise auf diese psychischen Störungen gibt und als Screeninginstrument dient. Eine Einschränkung in der Aussagekraft bildet dabei die einmalige Erfassung des psychischen Zustandes. Da Angst und Depression von sehr kurzfristigen situativen Einflüssen abhängen können (Bestrahlungssituation, Wartezeiten [88]), kann das Ergebnis je nach Aufnahmezeitpunkt unterschiedlich ausfallen. Angst kann während einer palliativen Chemotherapie [89] oder nach einigen Bestrahlungen nachlassen. Hospitalisation selbst stellt eine Stressquelle dar, die mit der Diagnose von Angst und Depression interferieren kann [33]. Es war nicht möglich, für alle Patienten ähnliche Gesprächssituationen in Bezug auf den Zeitpunkt, der Umgebung, der Atmosphäre des Interviews zu schaffen.

62 Patienten haben den HADS nicht ausgefüllt (28,7 %), davon 24 Patienten (11,1 %), weil sie es aus nicht bekannten Gründen ablehnten, 38 Patienten (17,6 %), weil sie es nicht konnten (zu schlechter Allgemeinzustand, instabile psychische Situation; z.B Suizidversuch). Die Analyse ist durch diese Patientenselektion systematisch verfälscht.

4.3 Serologische und hämatologische Parameter

Laborparameter als Prognosefaktoren wurden in der Vergangenheit nicht so ausführlich untersucht wie klinische Parameter. Die Bedeutung von serologischen und hämatologischen Parametern bei der Prognose von Tumorerkrankungen beschränkt sich häufig auf entitätsspezifische Tumormarker wie z.B. der PSA-Wert beim Prostatakarzinom, NSE beim Bronchialkarzinom oder CEA bei kolorektalen Tumoren. Solche Parameter wurden in dieser Studie bewusst nicht untersucht, da bei fortgeschrittenen Tumoren solche tumorspezifischen Marker an Bedeutung verlieren und allgemeine Veränderungen wie z.B. Anämie, Blutungsneigung etc. in den Vordergrund treten können.

Alkalische Phosphatase (AP)

Bisher wurde die AP, deren Bedeutung in der Onkologie hauptsächlich bei Knochenmetastasen und hepatobiliären Prozessen liegt, an einem heterogenen Patientenkollektiv selten auf ihre Korrelation zum Überleben hin geprüft [43], [90], wobei die erhöhte AP nur univariat signifikant war. Eine normale AP zeigte sich in einer Studie an Patienten mit disseminiertem Urothelkarzinomen als unabhängig signifikant mit einer guten Prognose korreliert [91]. In der vorliegenden Studie zeigte sich schon univariat keine Korrelation der AP zum Überleben. Bei über 50 % der Patienten mit erhöhter AP waren Knochenmetastasen vorhanden, sodass diese beiden Faktoren sich gegenseitig beeinflusst haben können.

C-reaktives-Protein (CRP)

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein in der Leber synthetisiertes und von proinflammatorischen Zytokinen hochreguliertes Akute-Phase-Protein. Da Tumore über direkte Zytokinfreisetzung oder Umgebungsprozesse eine Akute-Phase-Reaktion auslösen, könnte die daraus resultierende Erhöhung des CRP zur Verlaufsbeobachtung und zur Prognose bei Tumorerkrankungen dienen, wobei die Erhöhung oder ein Anstieg mit einer schlechten Prognose oder Metastasierung einhergeht [92], [93], [94]. Im untersuchten Patientenkollektiv war der CRP-Wert bei 69 % der untersuchten Patienten erhöht, wobei das Ausmaß der Erhöhung nicht ausgewertet wurde. Dabei zeigte schon univariat mit einem p-Wert von 0,32 keine Korrelation zum Überleben.

Leukozytose

Die Leukozytose ist in unserer Studie mit einer hochsignifikant schlechteren Prognose korreliert (HR 1,7). Der kausale Zusammenhang einer erhöhten Leukozytenzahl bei Tumorerkrankungen ist nicht vollständig geklärt. Ursachen können Begleitinfektionen, Knochenmetastasen (Beeinflussung des Knochenmarks), Kortikosteroidtherapie, autonome Produktionen von Zytokinen z.B. bei Bronchialkar-

zinomen [95] oder Tumornekrosen sein. Die vorliegende Studie an einem heterogenen Patientenkollektiv bestätigt wie auch schon einige frühere Untersuchungen [96], [97], [48] die Bedeutung der Leukozytose in allen Tumorentitäten.

Laktatdehydrogenase (LDH)

Zusammenhänge zwischen der LDH und der Prognose sind besonders bei Tumorerkrankungen wie dem Multiplem Myelom [98], M.Hodgkin [99], Ewing Sarkom [100], Malignem Melanom [101], Non-Hodgkin Lymphom [102], und kleinzelligen Bronchialkarzinom [103] bekannt. Auch in einem heterogenen Patientenkollektiv wurde die prognostische Aussagekraft der sehr unspezifischen Laktatdehydrogenase mit ebenfalls signifikanten Ergebnissen bereits untersucht [43] [104], [105]. In der vorliegenden Studie zeigte sich die erhöhte Laktatdehydrogenase multivariat als hoch signifikanter Parameter (HR 2,4) und ist somit ein wichtiger Bestandteil zur Beurteilung der Prognose.

Hämoglobin

50 % aller Tumorpatienten weisen eine Anämie auf, Patienten in weit fortgeschrittenen Stadien oder unter Therapie sogar in 90 % der Fälle [106] (66,7 % in diesem Kollektiv). Die tumor- und therapieassoziierte Anämie hat mehrere Ätiologien, wie Blutungen, Hämolyse, Knochenmarksinfiltration oder Myelosuppression durch Chemotherapien, Anämie bei chronischen Erkrankungen (direkte Supprimierung der Erythropoese über inflammatorische Zytokine), ernährungsbedingte Anämie oder eine Kombination aus diesen verschiedenen Ursachen. Die Tumoranämie und die damit einhergehende Tumorhypoxie führen über eine vermehrte Angiogenese zu Tumorprogression, zu genetischen Mutationen, Apoptoseresistenz und Widerstand gegen freie Radikale, was mit Therapieresistenz, Tumorprogression und einer schlechteren Prognose korrelieren kann [107], [108], [109]. Trotzdem erwies sich der Hämoglobinwert in dieser Studie schon in der univariaten Analyse als nicht signifikant, womit frühere Ergebnisse bestätigt werden konnten [43], [51], [97], [49], [16].

Thrombozyten

Zur prognostischen Bedeutung von quantitativen Thrombozytenanomalien gibt es nur wenige Publikationen [110], [111], [112]. Thrombozytosen werden zwar regelmäßig bei myeloproliferativen Syndromen beobachtet, diese wurden hier jedoch nicht untersucht. Thrombozytopathien können infolge paraneoplastischer Syndrome auftreten, z.B: immunogen, durch Koagulopathien (disseminierte intravasale Gerinnung), Hypersplenismus, Verdrängung der Thrombopoese im Knochenmark oder durch Strahlen- oder Chemotherapie [113], [114]. In der vorliegenden Studie erwies sich die Thrombozytenzahl, unabhängig davon, ob

Thrombozytose oder –penie, in der univariaten Analyse als knapp nicht signifikant (adj. p=0,0528).

Glucose, Bilirubin und Kreatinin

Der Blutzucker wurde hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung in der terminalen Phase bei Tumorerkrankungen noch nicht untersucht. Die vorliegende Analyse konnte keinen Zusammenhang zum Überleben feststellen. Da die Patienten zu unterschiedlichen Tageszeiten und nicht alle nüchtern untersucht wurden, wurden die Grenzen dementsprechend angepasst (> 160 mg/dl und < 70 mg/dl pathologisch). Trotz dieser sehr hoch gesetzten Grenzen fanden sich bei 42 von 211 Patienten (19,9 %) erhöhte Glucosewerte, wovon 30 (71,4 %) Patienten innerhalb von 6 Monaten starben. Dennoch war die Glucose mit einem p-Wert knapp über dem Signifikanzniveau (0,0528) nicht signifikant. Mögliche den Blutzucker beeinflussende Begleitmedikation (z.B. Cortison) wurde nicht bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Die bis jetzt ebenfalls selten und mit unterschiedlichen Ergebnissen untersuchten Faktoren Kreatinin und Bilirubin fielen schon in der univariaten Analyse mit adjustierten p-Werten von 1,0 klar heraus. Eine Signifikanz, zumindest in univariater Analyse, zeigte sich für erhöhtes Kreatinin mit Werten von > 1,4 mg/dl nur in einer kleineren Studie (109 Patienten) [90]. Während Kreatinin bei Rosenthal [16] als Prognosefaktor keine Rolle spielte, war ein Bilirubin von > 19 µmol/l mit einer odds ratio von 4,1 signifikant.

Laborparameter wie Laktatdehydrogenase und Leukozytose sind wichtige und einfach im Routinelabor zu bestimmende Faktoren. Mit Hazard Ratios von 2,4 bzw. 1,7 in multivariater Analyse besitzen sie eine deutliche und unabhängige prognostische Aussagekraft.

4.4 Klinische Parameter

4.4.1 Performance Status

Der so genannte Performance Status quantifiziert das Vermögen eines Patienten, alltäglichen Aufgaben und Aktivitäten nachzukommen. Damit lässt er auch Rückschlüsse auf den Allgemeinzustand und das Wohlbefinden des Patienten zu. Der Allgemeinzustand ist ein durch viele positive Untersuchungen von der Art der Erfassung unabhängiger anerkannter Prognosefaktor bei palliativen Tumorpatienten [15], [115], auch wenn sich dieser Parameter in einigen Studien trotz univariater Signifikanz nicht als unabhängig signifikant herausgestellt hat [43],[50], [58], [52]. Mit dem KPI [23] und der ECOG-Skala [24] (siehe Anhang D) wurden zwei weit verbreitete und validierte Skalen als Messinstrumente

gewählt. In Europa ist eher der KPI, in den USA eher die ECOG-Skala verbreitet. Sowohl der KPI [11], [116], [19], [49] als auch die ECOG-Skala [16], [117], [57] haben sich als Prognosefaktor durchgesetzt. In dieser Studie wurden beide Skalen untersucht, weil die Skalen trotz einer starken Korrelation untereinander [118] nicht direkt austauschbar sind. Da beide Faktoren z.T. in Anlehnung an andere Studien dichotomisiert wurden - KPI in > 50 % oder ≤ 50 % [19], die ECOG-Skala in 0-2 und 3-4 [57] - sind die jeweiligen Gruppen mit relativ gutem und schlechtem Allgemeinstatus durch die unterschiedliche Abstufung nicht identisch.

Der Performance Status allgemein weist eine hochsignifikante Korrelation (HR 2,5) zum Überleben auf. Ein niedriger KPI (≤ 50 %) ist hochsignifikant unabhängig mit einer schlechten Prognose korreliert (univariat p <0,0001, multivariat HR 2,5), während die ECOG-Skala nach univariat signifikanter Korrelation (p <0,0001) der multivariaten Analyse nicht standhält (ECOG fällt im letzten Schritt der multivariaten Analyse heraus).

Damit widerspricht diese Studie Untersuchungen, die der ECOG-Skala eine bessere prognostische Aussagekraft zuweisen [119]. In einer Studie von 2000 [43], in der zunächst ebenfalls KPI und ECOG univariat hochsignifikant waren, wurde vor der multivariaten Analyse der ECOG-Skala den Vorzug gegeben, da diese aufgrund der besseren Differenzierung zwischen ambulant und bettlägerig eine stärkere Assoziation zum Überleben zu haben schien. Nach Einbeziehung von Laborparametern war jedoch auch die ECOG-Skala nicht mehr unabhängig signifikant.

Die prognostische Aussagekraft der Performance Status (PS) hängt unter anderem stark von der untersuchten Population ab. In einem Patientenkollektiv mit sehr kurzem Überleben und durchschnittlich sehr schlechtem Allgemeinzustand kann der PS an Aussagekraft verlieren [50]. Ob der Allgemeinzustand durch den Arzt oder vom Patienten selbst beurteilt wird, ist für die Aussagekraft des Performance Status ebenfalls von Bedeutung. Patienten erleben ihren Zustand oft schlechter als der Arzt, wobei die Einschätzung des Patienten nicht so gut mit dem Überleben korreliert wie die des Arztes [120]. Trotz der hohen Korrelation des Performance Status muss berücksichtigt werden, dass sich ein initial guter Performance Status sehr schnell ändern kann.

Diese Studie bestätigt die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen. Ein schlechter Performance Status ist sicher ein unabhängiger Prognosefaktor, wobei die Erfassung mittels KPI anhand dieser Ergebnisse die bessere Methode darstellt.

4.4.2 Konstitutionelle Symptome

Das tumorassoziierte Anorexie-Kachexie-Syndrom, welches Symptome wie Gewichtsverlust, Anorexie, Übelkeit, Schwäche, Lipolyse und Muskelschwund vereint, ist ein wichtiger Prognosefaktor und eine häufige Todesursache bei Tumorpatienten [42], [121] und als multifaktorieller Prozess in seiner Pathophysiologie nur teilweise verstanden. Zum einen trägt eine reduzierte Nahrungsaufnahme zum Gewichtsverlust bei, insbesondere bei Kopf-Hals- oder Ösophagustumoren [122], andererseits bewirken pathophysiologische Veränderungen des Stoffwechsels, des endokrinen Systems und des Immunsystems einen Gewichtsverlust. So werden Lipolyse und Proteinabbau angeregt. Zum Energiedefizit tragen verschiedene Akute-Phase-Reaktionen unter Beteiligung von Interleukin-1, Interleukin-6, Tumornekrosefaktor α und Interferon γ bei, ebenso einige Neuropeptide (Neuropeptid Y, Melanocortin) [123], [124], [125].

Als *signifikanter* Gewichtsverlust wird der Verlust von mehr als 10 % des Körpergewichtes in den letzten 6 Monaten angesehen. Der Gewichtsverlust ist im Endstadium einer Tumorerkrankung ein häufiges Symptom [11]. Die prognostische Bedeutung des Gewichtsverlustes ist bei Tumorpatienten mehrfach belegt worden [122], [19], [50], [43], [11]. Da die Erfassung des Gewichtsverlustes auf anamnestischen Angaben beruht, wurde hier zusätzlich der *Body Mass Index* mit dem aktuellen Gewicht untersucht. In der Allgemeinbevölkerung weist ein BMI unter 18,5 auf eine reduzierte Lebenserwartung hin [126], [127]. Auch bei onkologischen Patienten spielt ein BMI unter 18,5 in der Prognose eine Rolle. In einer Untersuchung von 2006 an Patienten im fortgeschrittenen Stadium von nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen [128] konnte gezeigt werden, dass neben Performance Status, Leukozytenzahl und Hämoglobinwerten auch ein BMI unter 18,5 mit einer Tumorprogression und einer schlechten Prognose korreliert. An einem heterogenen palliativen Patientenkollektiv wie in der vorliegenden Studie wurde der BMI bislang nicht untersucht.

Weder der signifikante Gewichtsverlust, noch ein BMI unter 18,5 standen in dieser Studie in Korrelation zur Prognose. Beide Faktoren zeigten in der univariaten Analyse keine signifikante Korrelation zum Überleben. Ein Grund könnte die geringe Prävalenz des BMI sein. Ein BMI unter 18,5 fand sich nur bei 23 Patienten (10,7 %), dagegen wiesen 94 Patienten (43,5 %) einen signifikanten Gewichtsverlust auf. Dennoch lagen die Prävalenzen in Untersuchungen, in denen der Gewichtsverlust mit dem Überleben korrelierte, mit z.T. über 50 % höher [11]. Andere Ursachen können die unterschiedliche Erfassung des Gewichtsverlustes sein. Vigano [43] definierte einen Gewichtsverlust von über der 50. Perzentile des Patientenkollektivs als signifikant. Das Ergebnis ist somit nicht ohne

weiteres auf andere Patientenkollektive zu übertragen. Bruera [50] definierte > 10 kg als signifikanten Gewichtsverlust, was in den meisten Fällen einen stärkeren Gewichtsverlust als über 10 % vom Körpergewicht und somit eine stärkere Korrelation zum Überleben bedeutet.

Auch die *Appetitlosigkeit* zeigte gegenüber anderen Studien schon in der univariaten Analyse keinen Bezug zum Überleben [19], [117]. Da die Appetitlosigkeit in dieser Studie in „ja oder nein" – Antworten eingeteilt wurde, sind die Ergebnisse nicht ohne weiteres vergleichbar. Bei Chow [19] wurde z.B. die Appetitlosigkeit weiter unterteilt, sodass die schwere Appetitlosigkeit (8-10 auf einer numerischen Skala von 10) signifikant war. Durch die vergleichsweise gröbere Einteilung könnten Korrelationen verloren gegangen sein.

Übelkeit und Erbrechen sind ebenfalls häufige Symptome im Rahmen von Chemotherapie, Radiatio, oder Medikamenten, können aber auch durch den Tumor selbst bedingt sein. Schon in der univariaten Analyse wies dieser Faktor keine prognostische Aussagekraft auf, was sich in anderen Studienergebnissen wiederfindet [11], [50], [58], [52]. Dem widersprechen Untersuchungen von Vigano [43], in denen die schwere Übelkeit als unabhängigen Prognosefaktor zumindest in einem der Prognosemodelle identifiziert und als Zeichen autonomer Dysfunktion bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen gedeutet wurde.

Müdigkeit ist das häufigste Symptom bei Tumorpatienten [129]. Die Prävalenz bei Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium liegt zwischen 40 % und 78 % [130], in der vorliegenden Studie bei 53,7 % (116 Patienten). Mehrere Faktoren können zu einer tumorassoziierten Müdigkeit führen, z.B. Schmerzen, emotionaler Stress wie Angst und Depression, Schlafstörungen, Anämie, Ernährungsfaktoren wie Kalorienaufnahme und Elektrolythaushalt, und Komorbidität. Ebenso kann Müdigkeit als Nebeneffekt der Therapie eintreten [130]. Die Ursache der Müdigkeit ist noch nicht vollständig geklärt [131], [132]. Durch viele ätiologische Zusammenhänge mit anderen untersuchten Faktoren wie z.B. Anämie, Angst oder Depression zeigte sich der Faktor *Müdigkeit* in dieser Studie, wie auch schon in anderen Studien [58], [43], [133], nur univariat signifikant. In nur wenigen Studien hat sich Müdigkeit in der multivariaten Analyse als signifikant und damit als unabhängig herausgestellt [19], [117].

Die *Dyspnoe* ist ein häufiges Symptom der terminalen Phase [134], [135]. Die starke bzw. Ruhedyspnoe ist nach dieser Untersuchung und den Ergebnissen weiterer Studien [19], [49], [51], [11] ein hochsignifikant zum Überleben korrelierter Parameter. Gründe dafür sind zunehmende respiratorische Insuffizienz, kardiale Belastung und vermehrter Energieverlust. In einigen Untersuchungen stellte sich die Dyspnoe überhaupt nicht als signifikant heraus [50], [58]. In an-

deren Studien verlor die Dsypnoe in multivariater Studie an Bedeutung [19], [43], was durch die Dominanz der in diesen Studien hochsignifikanten Lungentumore und die daraus resultierende Abhängigkeit der Dyspnoe erklärt werden könnte. Gerade Bronchialkarzinom-Patienten weisen häufig Luftnot auf [136]. Auch in der vorliegenden Studie hatten ca. 73 % der Patienten mit Ruhedyspnoe (24 von 33 Patienten) einen Lungentumor als Primarius. In der multivariaten Analyse konnte sich die Ruhedyspnoe trotz dieser hohen Übereinstimmung gegenüber den Lungentumoren durchsetzen und stellt somit einen unabhängigen Prognosefaktor dar.

Schmerzen gehören ebenfalls zu den häufigsten Symptomen in fortgeschrittenen Stadien einer Tumorerkrankung [137]. Bezüglich der Entstehungsmechanismen muss man nozizeptive Schmerzen, die durch direkte Verletzung somatischer und viszeraler Strukturen und konsekutiver Aktivierung von Nozizeptoren entstehen, von neuropathischen Schmerzen unterscheiden [138]. Neuropathische Schmerzen entstehen durch Affektion des Nervensystems, z.B. durch direkte Tumorinfiltration oder Entzündungsreaktionen. Desweiteren unterscheiden sich die Schmerzen je nach Tumorentität oder Metastasierung. Knochenmetastasen verursachen z.T. starke Knochenschmerzen, Hirnmetastasen u.U. Kopfschmerzen.

Zur Erfassung von *Schmerzen* diente eine numerische 11-Punkte Skala (0 bedeutet kein Schmerz und 10 stärkster Schmerz). Die numerische Ratingskala (NRS) ist ein sensitives und valides Hilfsmittel zur Erfassung der Schmerzstärke [139], [140], [25]. Vorteile dieser Skala sind die einfache Handhabung, ubiquitäre Einsetzbarkeit und hohe Compliance beim Patienten. Zur Auswertung wurde die Skala, den Vorschlägen von [27], [26], [141] folgend, in keine bis mittlere Schmerzen (0—6) gegenüber stärksten Schmerzen (7-10) dichotomisiert.

Zusätzlich wurde der Bedarf an *stark wirksamen Analgetika (Opioiden)* als relativ leicht quantifizierbaren Surrogatparameter für die Schmerzintensität erfasst. Opioide sind reserviert für starke Schmerzen, die mit nicht-steroidalen Antirheumatika nicht zu beherrschen sind (entsprechend Stufe drei der WHO-Stufentherapie). Ferner repräsentiert der Opioidbedarf gegenüber der einmaligen Schmerzevaluation durch die Ratingskala die Belastung der Patienten in den letzten Tagen bzw. Wochen. Der Opioidbedarf erwies sich in dieser Studie im Gegensatz zu anderen Untersuchungen [19], [52] auch nach der multivariaten Analyse als hochsignifikant prognostisch ungünstig. Da Medikamente wie Opioide, die der Betäubungsmittelverordnung unterliegen, in Deutschland teilweise sehr restriktiv verordnet werden [142], [143], dürfte diese Patientengruppe im Vergleich mit internationalen Studien eine prognostisch ungünstige

Auswahl darstellen, was eine mögliche Erklärung der unterschiedlichen Ergebnisse sein könnte.

Die Schmerzintensität, in dieser Studie mittels NRS gemessen, war wie in anderen Untersuchungen mit anderen Messinstrumenten ([50] und [43] benutzten die VAS, [11] eine Ja/Nein-Einteilung) nicht signifikant mit einer ungünstigen Prognose korreliert [16], [19], [52], [49].

Schmerzen haben demnach, wenn man sie direkt in einer Patientenbefragung erfasst, keine prognostische Bedeutung, unabhängig davon, mit welchem Messinstrument gearbeitet wurde. Der Opioidbedarf als indirekter Parameter der Schmerzintensität dagegen ist hochsignifikant. Daraus lässt sich schließen, dass Schmerzen eine prognostische Bedeutung haben, die relativ subjektive und situationsabhängige Erfassung mittels einer Ratingskala aber nicht geeignet ist. Die Schmerzbelastung des Patienten wird im Hinblick auf die Prognose besser durch den Opioidbedarf dargestellt.

4.5 Tumorassoziierte Parameter

Es ist unbestritten, dass unterschiedliche Tumorentitäten unterschiedliche Prognosen haben – die Prognose eines Glioblastoms ist wesentlich schlechter als die eines Prostatakarzinoms. In der vorliegenden Studie sollte die Bedeutung der Tumorentitäten in einem heterogenen palliativen Patientenkollektiv untersucht werden. In Bezug auf die Primärtumorlokalisation halten die Lungentumore, die in anderen Studien als unabhängig signifikant mit einer schlechten Prognose korreliert identifiziert wurden [43], [19], der multivariaten Analyse nicht stand. Eine Ursache könnte die starke Assoziation zur Dsypnoe sein (43,6 % der Patienten gaben Ruhedyspnoe an), wobei die Dyspnoe sich in der multivariaten Analyse durchgesetzt hat und somit eine bessere Korrelation zur Prognose aufweist. Mammakarzinome und kolorektale Tumore sind nach der Coxregression mit einer eher guten Prognose korreliert. Patienten mit diesen Primärtumoren haben bei gleichem klinischem Zustand eine bessere Prognose als andere Patienten.

Da in der vorliegenden Studie das Vorhandensein und die Anzahl von allgemein Metastasen nicht zum Überleben korreliert, spielen die Metastasen im Endstadium einer Tumorerkrankung offenbar eine untergeordnete Rolle bzw. sind nicht gefährlicher als ein lokal nicht kontrollierter Primärtumor. Während schon in der univariaten Analyse die Metastasenlokalisationen Skelett, Lunge, Leber nicht signifikant mit der Prognose korrelieren, geht lediglich das Vorhandensein von Hirnmetastasen in die multivariate Analyse mit ein. Nach der multivariaten Analyse stellen Hirnmetastasen auch in fortgeschrittenen Tumorstadien einen signifikanten Prognosefaktor dar (HR 1,78), wobei 29 Patienten (fast 62 %) mit Hirn-

metastasen einen primären Lungentumor hatten, Mammakarzinome waren nur mit ca. 15 % (7 Patienten) vertreten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Patienten gleicher klinischer Symptomatik die Tumorentität und Metastasenlokalisation die individuelle Prognose beeinflussen können.

4.6 Grenzen der Studie

Nicht alle Patienten, die im Rekrutierungszeitraum in der Strahlenklinik vorgestellt wurden, konnten auf ihre Ein- bzw. Ausschlusskriterien hin überprüft und zur Studienteilnahme eingeladen werden. Da eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme notwendig war, wurden einige palliativ bestrahlte Patienten, die dazu aufgrund ihres Geisteszustandes oder ihres schlechten Allgemeinzustandes (somnolente und komatöse Patienten) nicht mit aufgenommen. Dadurch wurde eine nicht vermeidbare Selektion zu gesunderen Patienten hin betrieben, zumal der Faktor Verwirrtheit in vergangenen Studien häufig Korrelationen aufwies [14], [52], [50], [133].

Einige Faktoren wurden dichotomisiert, um ihre Erfassbarkeit und anschließende statistische Analyse zu vereinfachen. Obwohl die gewählten Kategorien gängigen und validierten Einteilungen entsprechen, können durch den Informationsverlust Zusammenhänge und Korrelationen entgehen.

4.7 Zusammenfassung

Ärzte überschätzen im Allgemeinen die Prognose von Tumorpatienten in weit fortgeschrittenem Stadium. Gerade die Prognose für Patienten mit sehr kurzer verbleibender Lebensspanne (unter einem Monat) ist nicht verlässlich. Berufserfahrung verbessert die Prognose nicht. Die Diskussion der Patienten in Tumorkonferenzen erhöht die Genauigkeit der Prognose.

In dieser Studie wurde die Bedeutung bekannter Prognosefaktoren bestätigt und neue, bislang wenig beachtete Prognosefaktoren identifiziert werden. Der Allgemeinzustand, gemessen mittels KPI, und Ruhedyspnoe sind aussagekräftige Prognosefaktoren, die schon oft als solche identifiziert wurden [115], [15]. Die Bedeutung des Bedarfs an starken Opioiden und des Vorhandenseins von Hirnmetastasen sind neue Aspekte dieser Studie. Psychische Faktoren wie Angst und Depression stellen, auch wenn sie nur in univariater Analyse signifikant waren, einen wichtigen Aspekt der Prognose dar, der bis jetzt selten und nicht mittels psychometrischen Fragebögen wie dem HADS untersucht wurde. Zu Laborparametern gibt es wenige allgemein gehaltene Studien, die mit dieser zu vergleichen sind [43], [97]. Eine erhöhte Laktatdehydrogenase und Leukozytose sind

unter den Laborparametern die stärksten prognostischen Faktoren. Das Mammakarzinom und kolorektale Primärtumore korrelieren positiv mit der Prognose.

Der nächste Schritt zur genaueren Prognose ist die Entwicklung eines Prognosescores nach dem Vorbild einiger Autoren [19], [51], mit Hilfe dessen die Patienten anhand vorhandener Prognosefaktoren in Risikogruppen eingeteilt werden können, was die ärztliche Prognose verbessern kann.

Anhang A - Aufnahmebogen

Aufnahmebogen Nr.: _ _ _

Allgemeines

	Name		
	Adresse		
	Telefonnummer		
	Nächster Angehöriger		
	Telefonnummer		
	Hausarzt		
	Telefonnummer		
	Aufnahmedatum		
	Ende der Beobachtung		
	(Todeszeitpunkt)		
	Alter		
	Geschlecht	1: männlich	☐
		2: weiblich	☐
	Aufnahme	1: ambulant	☐
		2: stationär	☐

Erkrankung

	Primärtumor	1: Lunge	☐
		2: Hirn	☐
		3: Mamma	☐
		4: Prostata	☐
		5: Dickdarm	☐
		6: Sonstige	☐
	Metastasen	1: Hirn	☐
		2: Achsenskelett	☐
		3: Lunge	☐
		4: Leber	☐
		5: Sonstige	☐
	Tumorlast: totale Anzahl an Metastasen	0: keine	☐
		1: solitär	☐
		2: multipel	☐
	Zustand nach Herz-infarkt	1: nein	☐
		2: ja	☐
	Zustand nach Schlag-anfall	1: nein	☐
		2: ja	☐

Allgemeinzustand

	Nach ECOG	0: symptomfrei	☐
		1: Symptome, ambulant behandelbar	☐
		2: weniger als einen halben Tag ans Bett gebunden	☐
		3: länger als einen halben Tag ans Bett gebunden	☐
		4: bettlägerig	☐
	Nach KPI	0: KPI > 50%	☐
		1: KPI <= 50%	☐

Klinische Einschätzung der Überlebensdauer

			Arzt1	Arzt2	Abtlg.
	Von 2 unabhängigen Ärzten und Abteilungskonferenz	1: < 1 Monat	☐	☐	☐
		2: 1 bis 6 Monate	☐	☐	☐
		3: > 6 Monate	☐	☐	☐
		(Abtlg. = Abteilungskonferenz)			

Symptome

	Schmerzempfinden (unter aktueller Medikation)	0: <3	☐
		1: 3-7	☐
		2: > 7	☐
	Analgetika (in der letzten Woche)	0: keine	☐
		1: antipyretische A. und/oder schwache Opioide	☐
		2: starke Opioide	☐
	Dyspnoe (aktuell)	0: keine	☐
		1: nur unter starker Belastung	☐
		2: bei geringer Belastung	☐
		3: im Ruhezustand	☐
	Gewichtsverlust	0: < 10% innerhalb der letzten 6 Monate	☐
		1: > 10% innerhalb der letzten 6 Monate	☐
	Größe	m	
	Gewicht	kg	
	Untergewicht (BMI)	0: < 17	☐
		1: > 17	☐
	Körpertemperatur	0: < 38C	☐
		1: > 38C	☐
	Infektionen	0: keine/ kaum Infektionen	☐
		1: mehr als 2, mit Fieber (länger 3 Tage) in den letzten 6 Monaten	☐
	Thromboembolische Komplikationen	0: keine Thrombosen in den letzten 6 Monaten	☐
		1: Thrombosen in den letzten 6 Monaten	☐
	Ernährung	0: normal	☐
		1: weich/passierte Kost	☐
		2: nur flüssig	☐
		3: nur PEG/Magensonde	☐
	Übelkeit (aktuell)	0: nein	☐
		1: ja	☐
	Erbrechen	0: nein	☐
		1: ja	☐

	Appetitlosigkeit	0: nein	☐
		1: ja	☐
	Frakturen in den letzten 6 Monaten	0: nein	☐
		1: ja	☐
	Querschnitt (aktuell)	0: nein	☐
		1: ja	☐
	Einflussstauung (aktuell)	0: nein	☐
		1: ja	☐

Laborparameter

	LDH	U/l
	HB (männlich)	g/dl
	HB (weiblich)	g/dl
	Natrium	mmol/l
	Kalium	mmol/l
	Kreatinin	mmol/l
	Albumin (absolut)	g/dl
	Leukozyten	1/µl
	Thrombozyten	G/l
	Erythrozyten (männlich)	Mio/µl
	Erythrozyten (weiblich)	Mio/µl
	Glucose	mg/dl
	CRP	mg/dl
	Alkalische Phosphatase	U/l
	Bilirubin	µg/dl

Anhang B - HADS-Fragebogen

1) Ich fühle mich angespannt oder überreizt (A)
[ ] meistens
[ ] oft
[ ] von Zeit zu Zeit/gelegentlich
[ ] überhaupt nicht

2) Ich kann mich heute noch so freuen wie früher (D)
[ ] ganz genau so
[ ] nicht ganz so sehr
[ ] nur noch ein wenig
[ ] kaum oder gar nicht

3) Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches (A) passieren könnte
[ ] ja, sehr stark
[ ] ja, aber nicht allzu stark
[ ] etwas, aber es macht mir keine Sorgen
[ ] überhaupt nicht

4) Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen (D)
[ ] ja, so viel wie immer
[ ] nicht mehr ganz so viel
[ ] inzwischen viel weniger
[ ] überhaupt nicht

5) Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf (A)
[ ] einen Großteil der Zeit
[ ] verhältnismäßig oft
[ ] von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
[ ] nur gelegentlich/nie

6) Ich fühle mich glücklich (D)
[ ] überhaupt nicht
[ ] selten
[ ] manchmal
[ ] meistens

7) Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen (A)
[ ] ja, natürlich
[ ] gewöhnlich schon
[ ] nicht oft
[ ] überhaupt nicht

8) Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst (D)
[ ] fast immer
[ ] sehr oft
[ ] manchmal
[ ] überhaupt nicht

9) Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend (A)
[ ] überhaupt nicht
[ ] gelegentlich
[ ] ziemlich oft
[ ] sehr oft

10) Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren (D)
[ ] ja, stimmt genau
[ ] ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte
[ ] möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
[ ] ich kümmere mich so viel darum wie immer

11) Ich fühle mich rastlos, muß immer in Bewegung sein (A)
[ ] ja, tatsächlich sehr
[ ] ziemlich
[ ] nicht sehr
[ ] überhaupt nicht

12) Ich blicke mit Freude in die Zukunft (D)
[ ] ja, sehr
[ ] eher weniger als früher
[ ] viel weniger als früher
[ ] kaum bis gar nicht

13) Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand (A)
[ ] ja, tatsächlich sehr oft
[ ] ziemlich oft
[ ] nicht sehr oft
[ ] überhaupt nicht

14) Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung erfreuen (D)
[ ] oft
[ ] manchmal
[ ] eher selten
[ ] sehr selten

Anhang C - Einzelheiten der statistischen Auswertung

Anhang C1: Ergebnisse der univariaten Analyse

Variablen	χ^2	DF	P-Wert	P adjustiert
KPI	41.9528	1	<.000001	<.000001
ECOG	40.5464	1	<.000001	<.000001
LDH	33.3209	1	<.000001	<.000001
Dyspnoe	29.2297	1	<.000001	0.000002
Primärtumor	31.9452	5	0.000006	0.000140
Leukozyten	22.6011	2	0.000012	0.000272
Depression	20.8620	2	0.000030	0.000620
Starke Opioide	16.2083	1	0.000057	0.001135
Hirnmetastasen	13.8254	1	0.000201	0.003811
Angst	16.1431	2	0.000312	0.005621
Müdigkeit	11.8169	1	0.000587	0.009978
Thrombozyten	11.4284	2	0.003299	0.052780
Glucose	11.3696	2	0.003397	0.052780
Appetit	8.5724	1	0.003413	0.052780
CRP	5.0363	1	0.024821	0.322679
Übelkeit/Erbrechen	4.8457	1	0.027716	0.332586
Skelettmetastasen	4.0306	1	0.044682	0.491499
Gewichtsverlust	2.2760	1	0.131391	1.000000
Metastasenanzahl	3.7007	2	0.157183	1.000000
Hämoglobin	3.6543	2	0.160872	1.000000
Schmerzen	3.0170	2	0.221243	1.000000
Kreatinin	1.2279	1	0.267824	1.000000
AP	1.1378	1	0.286123	1.000000
Lebermetastasen	0.8892	1	0.345689	1.000000
Bilirubin gesamt	0.4439	1	0.505233	1.000000
Lungenmetastasen	0.3992	1	0.527505	1.000000
BMI	0.1961	1	0.657897	1.000000

Tabelle 10: Ergebnisse der univariaten Analyse nach p-Werten sortiert

Anhang C2: Ärztliche Prognose

Ärztepool (Prognose A)				
Kategorie (Mo)	**Prognose aller Ärzte**			
Häufigkeit (Anzahl) **Prozent % von allen** **Prozent % der Zeilen** **Prozent % der Spalten**	**<1 Mo**	**1-6 Mo**	**>6 Mo**	**Total**
<1 Mo	1 0.65 4.35 100.00	18 11.61 78.26 24.32	4 2.58 17.39 5.00	23 14.84
1-6 Mo	0 0.00 0.00 0.00	42 27.10 63.64 56.76	24 15.48 36.36 30.00	66 42.58
>6 Mo	0 0.00 0.00 0.00	14 9.03 21.21 18.92	52 33.55 78.79 65.00	66 42.58
Total	1 0.65	74 47.74	80 51.61	155 100.00
Fehlende Werte = 61				

Symmetrietest	
Statistik (S)	24.6316
DF	3
Pr > S	<.0001

K **- Statistik**				
Statistik	**Wert**	**SA**	**95% Konfidenzintervall**	
Einfacher K	0.3279	0.0617	0.2071	0.4488
Gewichteter K	0.3699	0.0565	0.2593	0.4806

Tabelle 11: Kreuztabelle und Statistik für Prognose A

Studienleiter (Oberarzt- Prognose B)				
Kategorie (Mo)	**Prognose Oberarzt**			
Häufigkeit **Prozent % von allen** **Prozent % der Zeile** **Prozent % der Spalten**	**<1 Mo**	**1-6 Mo**	**>6 Mo**	**Total**
<1 Mo	9 4.23 29.03 31.03	15 7.04 48.39 17.65	7 3.29 22.58 7.07	31 14.55
1-6 Mo	13 6.10 15.66 44.83	43 20.19 51.81 50.59	27 12.68 32.53 27.27	83 38.97
>6 Mo	7 3.29 7.07 24.14	27 12.68 27.27 31.76	65 30.52 65.66 65.66	99 46.48
Total	29 13.62	85 39.91	99 46.48	213 100.00
FehlendeWerte = 3				

Symmetrietest	
Statistic (S)	0.1429
DF	3
Pr > S	0.9862

K- **Statistik**				
Statistik	**Wert**	**SA**	**95% Konfidenzintervall**	
Einfacher K	0.2595	0.0536	0.1545	0.3645
Gewichteter K	0.3017	0.0538	0.1963	0.4071

Tabelle 12: Kreuztabelle und Statistik für Prognose B

Abteilungskonferenz (Prognose C)				
Kategorie (Mo)	**Prognose der Abteilungskonferenz**			
Häufigkeit **Prozent % von allen** **Prozent % der Zeile** **Prozent % der Spalten**	**<1 Mo**	**1-6 Mo**	**>6 Mo**	**Total**
<1 Mo	4 1.89 12.90 100.00	20 9.43 64.52 19.80	7 3.30 22.58 6.54	31 14.62
1-6 Mo	0 0.00 0.00 0.00	56 26.42 67.47 55.45	27 12.74 32.53 25.23	83 39.15
>6 Mo	0 0.00 0.00 0.00	25 11.79 25.51 24.75	73 34.43 74.49 68.22	98 46.23
Total	4 1.89	101 47.64	107 50.47	212 100.00
Fehlende Werte = 4				

Symmetrietest	
Statistic (S)	27.0769
DF	3
Pr > S	<.0001

K- **Statistik**				
Statistik	**Wert**	**SA**	**95% Konfidenzintervall**	
Einfacher K	0.3546	0.0537	0.2493	0.4600
Gewichteter K	0.3853	0.0519	0.2837	0.4869

Tabelle 13: Kreuztabelle und Statistik für Prognose C

Anhang C3: Prognosevergleich bzgl. des Allgemeinzustandes

Prognose A/ Allgemeinzustand nach KPI					
KPI (KPI < 50%)	Prognose A (Unter/Überschätzung der Ärzte in Kategorien)				
Häufigkeit Reihen-% Spalten-%	-1	0	1	2	Total
0	11 12.50 73.33	62 70.45 62.63	14 15.91 36.84	1 1.14 33.33	88
1	4 5.97 26.67	37 55.22 37.37	24 35.82 63.16	2 2.99 66.67	67
Gesamt	15	99	38	3	155
Fehlende Werte = 61					

Tabelle 14: Vergleich der Prognosegenauigkeit von Prognose A nach KPI

Prognose A/ Allgemeinzustand nach ECOG					
ECOG(ECOG)	Prognose A (Unter/Überschätzung der Ärzte in Kategorien)				
Häufigkeit Reihen-% Spalten-%	-1	0	1	2	Total
0-2	14 12.17 93.33	78 67.83 78.79	21 18.26 55.26	2 1.74 66.67	115
3-4	1 2.50 6.67	21 52.50 21.21	17 42.50 44.74	1 2.50 33.33	40
Total	15	99	38	3	155
Fehlende Werte = 61					

Tabelle 15: Vergleich der Prognosegenauigkeit von Prognose A nach ECOG

Prognose B/ Allgemeinzustand nach KPI						
KPI (KPI < 50%)	Prognose B (Unter/Überschätzung des Facharztes in Kategorien)					
Häufigkeit Reihen-% Spalten-%	-2	-1	0	1	2	Total
0	1 0.85 14.29	26 22.03 63.41	76 64.41 62.30	14 11.86 37.84	1 0.85 16.67	118
1	6 6.32 85.71	15 15.79 36.59	46 48.42 37.70	23 24.21 62.16	5 5.26 83.33	95
Total	7	41	122	37	6	213
Fehlende Werte = 3						

Tabelle 16: Vergleich der Prognosegenauigkeit von Prognose B nach KPI

Prognose B/ Allgemeinzustand nach ECOG						
ECOG(ECOG)	Prognose B (Unter/Überschätzung des Facharztes in Kategorien)					
Häufigkeit Reihen-% Spalten-%	-2	-1	0	1	2	Total
0-2	4 2.38 57.14	36 21.43 87.80	99 58.93 81.15	25 14.88 67.57	4 2.38 66.67	168
3-4	3 6.67 42.86	5 11.11 12.20	23 51.11 18.85	12 26.67 32.43	2 4.44 33.33	45
Total	7	41	122	37	6	213
Fehlende Werte = 3						

Tabelle 17: Vergleich der Prognosegenauigkeit von Prognose B nach ECOG

Prognose C/ Allgemeinzustand nach KPI					
KPI (KPI < 50%)	Prognose C (Unter/Überschätzung der Tumorkonferenz in Kategorien)				
Häufigkeit Reihen-% Spalten-%	-1	0	1	2	Total
0	18 15.25 66.67	85 72.03 62.50	14 11.86 32.56	1 0.85 16.67	118
1	9 9.57 33.33	51 54.26 37.50	29 30.85 67.44	5 5.32 83.33	94
Total	27	136	43	6	212
Fehlende Werte = 4					

Tabelle 18: Vergleich der Prognosegenauigkeit von Prognose C nach KPI

Prognose C/ Allgemeinzustand nach ECOG					
ECOG(ECOG)	Prognose C (Unter/Überschätzung der Tumorkonferenz in Kategorien)				
Häufigkeit Reihen-% Spalten-%	-1	0	1	2	Total
0-2	24 14.37 88.89	113 67.66 83.09	26 15.57 60.47	4 2.40 66.67	167
3-4	3 6.67 11.11	23 51.11 16.91	17 37.78 39.53	2 4.44 33.33	45
Total	27	136	43	6	212
Fehlende Werte = 4					

Tabelle 19: Vergleich der Prognosegenauigkeit von Prognose C nach ECOG

Anhang D - Erläuterungen zu den verwendeten Skalen

ECOG- Skala (Eastern Cooperation Oncology Group)

Grad 0: voll aktiv, keine Einschränkungen im Alltag

Grad 1: leichte Einschränkung, aber ambulant behandelbar, leicht Arbeit möglich

Grad 2: weniger als einen halben Tag ans Bett gebunden, nicht mehr arbeitsfähig

Grad 3: eingeschränkt zur Selbstversorgung fähig, mehr als einen halben Tag an Stuhl/Bett gebunden

Grad 4: komplett bettlägerig

Grad 5: tot

Karnofsky Performance Index (KPI)

100 % Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung

90 % minimale Krankheitssymptome

80 % normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung

70 % eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich alleine versorgen

60 % gelegentliche fremde Hilfe

50 % krankenpflegerische und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägerig

40 % bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich

30 % schwerkrank, Krankenhauspflege notwendig

20 % Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich

10 % moribund, Krankheit schreitet schnell fort

Body Mass Index (BMI)

Für Erwachsene über 20 Jahre gelten folgende Kategorien:

BMI	Gewichtsstatus
Unter 18.5	Untergewicht
18.5 – 24.9	Normal
25.0 – 29.9	Prä-adipös
30.0 – 39.9	Adipös
Über 40	Sehr Adipös

Tabelle 20: WHO Definition, Stand 3. Januar 2006

Anhang E - Patientendaten

ID			ÜLZ		Tu	Metastasen					AZ		Symptome								HADS			Prognose							Laborparameter									
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN
Patientennr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Überleben in Tagen	Überlebensategorie	Primärtumor-Klasse	Metast/Ausbreitung	Him	Skelett	Leber	Lunge	ECOG	KPI < 50%	stärkster Schmerz	starke Opioide und stärkster Schmerz	Dyspnoe	Gewichtsverlust	Body Mass Index	Übelkeit oder Erbrechen	Appetit	Müdigkeit	Anzahl Angst und Depression (HADS)	Angst	Depression	abgegebene Prognosen	Behandelnder Arzt	Prognose A	Prognose B (Facharzt)	Prognose C (Tumorkonferenz)	Labor komplett vorhanden	delta Kreatinin (mg/dl)	delta Bilirubin ges. (mg/dl)	delta Gesamteiweiß (g/dl)	delta AP (U/l)	delta LDH (U/l)	delta CRP (mg/dl)	delta Glucose (mg/dl)	delta HB (g/dl)	delta Leuko (x1000/µl)	delta Thrombo (x1000/µl)
1	m	64	158	2	1	3	0	0	0	0	3	1	0	0	3	1	21,3	0	1	1	2	3	3	3	3	2	2	2	0	0	#	-0,2	47	#	11,6	93	-1,8	0	-1
2	w	77	274	3	5	3	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	27,0	0	1	1	2	2	2	2	#	#	2	2	0	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
3	m	47	118	2	1	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	19,8	0	0	0	0	#	#	2	#	#	3	2	0	0	#	#	#	#	4,3	0	-2	7,9	0
4	w	46	333	3	6	2	0	1	0	0	0	0	0	0	2	1	23,9	0	0	1	2	1	1	3	5	3	3	3	0	0	0	-1,42	#	#	11,1	0	-3,6	0	0
5	w	76	357	3	2	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	25,1	0	1	1	2	2	3	2	#	#	3	3	0	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
6	m	84	169	2	6	1	0	0	0	0	2	1	1	0	1	1	21,6	0	0	0	0	#	#	2	#	#	2	2	0	0	0	-1,15	#	0	12,9	0	-4,8	0,4	0
7	w	69	420	3	6	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	14,9	0	0	0	2	2	1	3	4	3	2	3	0	0,3	0	-1,34	#	#	11,5	0	-2	0	41
8	w	61	183	3	2	3	0	1	0	0	1	0	0	0	2	0	24,5	1	1	1	0	#	#	3	4	3	3	2	0	#	#	#	#	#	#	#	-1	0	0
9	w	64	254	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	22,6	0	0	1	2	1	1	3	3	3	3	3	0	#	#	#	#	#	#	0	-0,9	0	0
10	w	37	8	1	2	3	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	21,4	0	0	1	2	1	1	3	7	3	3	3	0	0	0	-0,6	444	#	#	0	0	0	-140
11	m	73	15	1	1	3	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	23,7	0	0	1	2	1	1	3	3	2	1	2	0	0	#	#	#	154	#	0	-4,6	0	-22
12	m	66	192	3	5	3	1	0	0	1	2	1	0	0	0	0	25,6	0	0	1	0	#	#	2	#	#	3	3	0	0	0	#	0	51	#	#	-0,7	0	0
13	m	64	26	1	6	3	1	0	0	0	4	1	0	0	1	1	20,6	1	1	1	0	#	#	3	5	2	1	2	1	0	0	-0,83	47	57	5,1	20	-2,5	0	0
14	m	69	15	1	1	3	1	0	0	0	4	1	0	0	0	0	23,7	0	0	1	2	1	1	3	5	2	1	1	1	0	0	-0,13	0	73	0	0	-0,5	0	0

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN
15	w	79	46	2	3	3	0	0	0	0	4	1	0	0	2	1	15,2	0	1	1	2	3	1	3	5	2	3	3	1	0	0	-0,7	0	0	5,8	0	-2,1	0	0
16	w	80	415	3	6	3	0	1	0	1	4	1	1	0	0	1	21,3	0	1	0	2	1	1	3	5	3	2	3	1	0,1	0	0	0	0	0,2	0	-0,2	0	0
17	m	60	145	2	6	1	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	22,2	1	1	1	2	3	3	3	5	2	1	2	1	0	0	-0,67	971	0	10,2	25	-4,4	-1,3	0
18	m	68	51	2	1	3	0	0	0	0	1	0	0	0	3	1	26,3	1	1	1	2	3	2	3	5	2	2	2	1	0	0	-0,28	0	45	2,7	55	-2,1	0	0
19	m	78	54	2	6	3	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	25,5	0	1	1	2	1	1	2	#	#	2	2	1	0	0	0	116	11	8,7	0	-2,5	0	0
20	m	65	186	3	3	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	19,2	0	1	0	2	1	1	2	#	#	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	-0,1	0	0
21	w	38	186	3	2	3	0	1	1	1	2	1	0	0	3	1	30,5	0	0	1	2	3	3	1	#	#	1	#	1	0	0	0	380	1657	9,5	41	0	4,3	52
22	w	41	28	1	2	3	0	0	0	0	2	1	1	1	1	0	21,5	0	0	1	2	1	3	3	1	2	2	2	1	0	0	0	0	666	15,7	0	-3,3	0	0
23	w	60	112	2	2	3	1	0	0	1	4	1	0	0	0	1	25,4	0	1	1	0	#	#	3	1	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	w	74	92	2	6	3	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	21,9	0	0	0	2	2	3	3	1	2	3	3	1	0	0	0	0	0	1,4	136	0	3,8	0
25	w	50	58	2	2	3	0	1	0	0	3	1	0	0	1	1	14,5	1	1	1	2	2	3	3	1	2	3	2	1	0	0	0	922	170	14,4	0	-2,9	-0,3	0
26	m	63	182	3	3	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	20,7	0	0	1	0	#	#	3	1	3	3	3	1	0	0	0	0	0	1,5	0	0	0	0
27	w	59	5	1	2	3	1	1	1	0	2	0	0	0	1	1	26,1	1	1	1	2	3	1	3	1	2	2	2	1	0	9,22	-1,1	1102	289	19	0	-1,3	0	0
28	w	69	187	3	3	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	28,8	0	0	0	2	1	1	3	1	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0,1	0	0	0	0
29	w	54	29	1	6	1	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	18,6	0	0	1	2	1	3	3	1	2	2	2	1	0	0	-0,54	0	0	0	0	0	0	0
30	m	63	183	3	3	3	0	0	0	0	1	0	0	0	#	0	28,4	0	0	1	0	#	#	3	1	3	3	3	1	0	0	0	0	0	10	0	-1,6	0	0
31	w	39	9	1	6	1	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	24,0	0	1	1	2	2	3	3	1	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32	m	79	2	1	4	#	#	#	#	#	3	1	1	1	3	1	21,5	0	1	1	0	#	#	3	1	2	2	1	1	2,2	0	0,68	259	570	17,5	40	-5,7	0	-91
33	m	58	196	3	1	3	0	0	0	0	1	0	0	0	3	1	22,1	0	1	1	2	2	3	3	1	2	2	2	1	0	0	0	9	0	0,7	24	-2,7	0	105
34	w	54	193	3	5	3	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	19,8	0	0	0	2	2	1	3	1	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	8	-0,1	-1,1	0
35	m	72	45	2	1	3	0	1	0	0	4	1	0	0	2	1	25,0	0	1	1	0	#	#	3	1	2	2	2	1	0	0	#	47	799	24,2	29	-5,9	0	0
36	w	57	190	3	2	3	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	18,4	0	0	1	2	2	1	3	3	3	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0	-0,5	0	0
37	w	68	183	3	2	3	1	0	0	1	1	0	0	0	2	1	23,4	0	1	0	2	1	1	3	1	3	3	3	1	0	0	0	19	0	1,6	0	0	0	0
38	m	58	123	2	3	3	0	1	0	1	3	1	0	0	2	1	16,9	0	1	0	0	#	#	3	1	2	2	2	1	0	0	0	119	0	7	0	-1,1	0,4	0
39	m	70	168	2	6	3	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	23,5	0	0	0	2	3	1	3	1	3	3	3	1	0	0	0	32	0	3,5	-8	-0,8	0	0
40	m	36	101	2	3	3	0	0	0	0	3	1	0	0	0	1	15,6	0	1	1	0	#	#	3	3	2	2	3	1	0	0	0	1	0	16,2	28	-3,3	0	121
41	m	66	77	2	1	3	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	24,6	1	0	1	2	1	1	3	5	2	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
42	w	86	197	3	4	#	#	#	#	#	4	1	1	1	2	1	15,6	1	0	1	0	#	#	3	3	3	3	3	1	0	0	0	22	0	1	167	0	0	0
43	w	74	105	2	2	3	0	1	1	0	3	1	0	0	1	0	25,9	0	0	0	2	1	1	2	#	#	3	3	1	0,5	0	-0,43	0	86	6,4	0	-3	-1,2	0
44	w	50	117	2	1	3	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	19,1	0	0	1	2	1	1	3	4	3	2	2	1	0	0	-0,29	0	11	0	0	0	0	40

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN
45	w	76	35	2	6	3	0	1	0	0	3	1	0	0	0	1	17,6	0	1	1	2	3	3	3	1	3	1	2	1	0	0	-0,59	148	0	17,2	0	-1,7	0,6	44
46	w	63	63	2	2	3	0	1	0	0	2	1	0	0	0	1	21,1	0	1	1	2	1	1	3	1	3	2	2	1	0	0	0	170	0	0,8	0	-0,1	0	0
47	m	60	184	3	5	3	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0	27,5	0	0	0	2	1	1	3	1	3	3	3	1	0	0,35	0	47	79	0,3	77	-1,1	2	0
48	w	46	184	3	6	3	0	0	0	1	2	1	1	0	0	1	19,5	1	1	1	2	3	3	3	1	3	2	2	1	0	0	0	119	0	22,6	0	-3,1	-2,2	-89
49	m	54	200	3	1	3	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	20,5	0	0	0	0	#	#	2	1	3	#	2	1	0	0	0	0	0	2	36	-4,5	0	44
50	w	40	21	1	6	3	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	19,0	1	0	1	2	3	3	2	#	#	1	2	1	0	0	-0,84	22	203	7,9	0	-0,9	0	187
51	w	63	105	2	6	3	0	0	0	0	2	1	1	0	1	1	19,6	1	1	1	2	2	2	3	1	3	3	2	1	0	0,17	-1,24	212	15	9	0	0	9,9	222
52	m	61	78	2	3	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	24,7	0	0	0	2	1	1	3	1	3	3	3	1	0	0	0	0	0	4	36	-2,3	0	96
53	m	65	187	3	5	3	0	0	1	0	3	1	0	0	0	0	22,9	0	0	0	2	2	2	3	1	3	3	3	1	0	0	0	114	114	4	0	-4,1	0	45
54	m	75	680	3	5	3	0	1	1	0	2	1	1	0	1	1	22,4	0	1	1	0	#	#	2	#	#	3	2	1	0,17	0	0	77	389	6	0	0,5	5,2	106
55	m	65	11	1	1	3	0	0	0	0	3	1	0	0	3	1	28,7	0	1	1	2	2	2	3	1	2	2	2	1	0	0	0	0	0	7,5	20	-1,7	7,6	33
56	m	54	156	2	1	3	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	26,8	1	1	1	2	3	3	3	#	2	2	2	1	0	0	0	0	0	8,2	0	0	0	0
57	w	81	83	2	6	2	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	24,3	0	0	1	2	1	2	3	3	3	3	3	1	0,4	0	-0,15	0	24	0	0	-2,4	0	560
58	w	54	141	2	2	3	0	0	1	0	2	1	0	0	1	1	24,8	0	0	1	2	3	3	2	#	#	1	2	1	0	0	-0,24	0	0	0,4	0	-0,1	0	0
59	m	36	164	2	4	#	#	#	#	#	2	0	0	0	1	0	18,1	1	0	1	2	1	2	3	4	3	3	3	1	0,2	0	0,22	0	21	0,6	0	-3,5	-3,1	-32
60	m	67	129	2	4	#	#	#	#	#	1	0	1	0	2	0	23,1	1	0	1	2	1	1	3	#	3	3	3	1	0	0	0,84	0	367	9,3	0	-4,7	0	-2
61	w	87	27	1	6	2	1	0	0	0	4	1	0	0	3	0	23,6	0	0	0	2	1	1	3	3	2	1	2	1	0	0	-1,06	0	17	0	0	-0,3	2,7	0
62	w	63	77	2	1	3	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	16,0	0	1	1	2	2	1	3	4	2	2	2	1	0	0	0	258	0	6,9	0	0	0	0
63	w	63	85	2	2	3	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	28,3	0	0	1	2	1	1	2	#	#	3	3	0	0	0,2	0	0	0	#	0	0	3,3	0
64	m	75	186	3	6	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	28,1	0	0	0	0	#	#	3	6	2	2	2	1	0,9	0	0	0	0	6	0	-2,8	0	176
65	w	86	197	3	6	1	0	0	0	0	1	0	0	0	#	0	23,2	0	0	0	2	1	1	3	3	3	3	3	1	0,2	0	0	64	5	2,1	0	0	0	0
66	w	68	197	3	2	3	0	1	0	0	2	0	0	0	2	1	17,6	0	0	0	2	1	1	3	1	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	-0,6	-0,1	0
67	m	67	106	2	5	3	0	0	0	1	2	1	0	0	2	0	26,3	0	0	1	2	2	3	3	#	2	1	2	1	0	0	-0,91	0	0	12,5	0	-4,9	0,7	0
68	m	55	189	3	6	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	23,0	0	0	0	2	2	1	2	#	#	3	3	0	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
69	w	75	149	2	2	3	0	1	0	0	2	1	0	0	2	0	38,9	1	1	1	2	2	3	3	1	3	3	3	1	1,4	0	0	139	28	3,7	0	-0,5	0	0
70	m	55	52	2	1	3	1	0	0	0	1	0	0	0	3	0	37,1	0	0	0	2	1	1	3	6	3	3	2	1	0	0	-0,12	0	130	0	55	0	0	-7
71	w	69	181	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21,5	0	0	0	2	1	1	3	#	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
72	w	34	99	2	2	3	1	1	1	0	3	1	0	0	0	0	23,1	0	0	1	2	3	3	3	4	2	2	2	1	0	0	0	244	402	0,5	1	-1,2	21,8	217
73	m	47	181	3	5	3	0	1	0	0	2	1	0	0	0	0	26,6	0	0	0	2	1	1	3	1	3	3	3	1	0	0	0	0	79	8,8	0	-6,5	0	0
74	m	65	196	3	1	3	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	21,3	0	0	0	2	1	1	3	2	3	3	2	1	0,2	0	-0,21	0	0	0	0	-1,7	0,5	0

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN
75	m	64	30	2	1	2	0	1	0	0	2	0	0	0	2	0	22,9	0	0	0	0	#	#	3	2	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0,2	0	0	18,6	0
76	m	53	15	1	6	3	1	0	0	0	3	1	0	0	1	0	20,8	0	0	1	0	#	#	3	2	2	2	2	1	0	0	0	54	0	0,1	0	-0,6	4,9	0
77	m	55	51	2	1	3	1	0	0	0	1	0	0	0	3	0	26,8	0	0	1	2	1	1	3	4	2	2	2	1	0	0	-0,21	0	130	0,4	0	-0,2	5,4	0
78	m	62	123	2	5	3	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	24,6	0	0	0	2	1	1	3	1	3	3	3	1	0	0	0	32	341	6,8	0	-1,6	0,1	74
79	w	67	23	1	2	3	0	1	0	0	2	1	0	0	1	0	28,0	0	0	0	2	2	2	3	1	3	3	3	1	0	0	#	303	113	5,9	0	-2,9	0	0
80	m	64	198	3	6	3	0	0	0	0	2	1	0	0	0	1	24,0	1	0	0	2	1	1	2	#	#	2	2	1	0	0	0	0	0	0,4	0	-1,8	0	0
81	w	48	306	3	2	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	27,3	1	0	1	2	1	1	3	7	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
82	m	58	97	2	1	3	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	27,5	0	1	0	2	3	3	2	#	#	2	2	1	0	0	-0,38	0	0	0	0	-1,1	-0,9	0
83	w	38	185	3	2	3	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	31,2	0	0	1	2	1	1	3	7	3	3	3	1	0	0	#	0	113	1,8	0	0	1,1	0
84	m	60	147	2	1	3	1	1	0	0	1	0	0	0	3	0	27,2	0	0	1	2	1	1	3	7	3	3	3	1	0	0	0	0	0	10,4	118	-2,8	0	0
85	m	66	167	2	6	1	0	0	0	0	2	1	0	0	3	1	22,9	0	1	1	2	1	3	3	3	2	2	2	1	0,2	0	-0,06	0	0	0	0	-0,9	0	0
86	m	44	191	3	1	3	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	24,8	0	0	0	2	2	1	3	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	3,7	0	-0,8	0	0
87	m	36	83	2	6	3	1	0	0	0	2	1	0	0	0	1	27,7	1	0	0	2	2	3	3	3	2	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	-0,2	0	0
88	w	80	1	1	6	3	0	0	0	0	4	1	0	0	2	1	19,0	0	0	1	2	3	3	0	#	#	#	#	1	0	0	-1,98	239	2	28,2	0	0	16,3	0
89	w	38	201	3	2	3	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	25,8	1	0	0	2	2	2	3	6	3	2	3	1	0	0	#	0	0	0,6	0	0	0	0
90	w	53	60	2	4	#	#	#	#	#	1	0	0	0	0	0	18,3	0	0	0	2	1	1	3	#	2	2	2	1	0	0	-0,14	81	147	2	0	-0,3	-2,6	-21
91	m	74	91	2	6	3	0	1	0	0	3	1	0	0	0	1	25,1	1	1	1	2	3	3	3	2	3	2	3	1	0	0	-1	916	187	12,6	54	-6	0	0
92	w	56	194	3	2	3	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	24,8	0	0	0	2	1	1	3	7	3	3	3	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
93	w	45	188	3	6	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	26,7	0	0	0	2	1	1	3	7	2	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
94	w	80	96	2	1	3	1	0	0	1	2	1	0	0	3	0	22,3	0	0	1	2	2	2	2	#	#	2	2	1	0,7	0	-0,04	0	0	0	1	0	2	-35
95	m	59	114	2	3	3	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	22,2	0	0	0	2	1	3	3	#	2	2	2	1	0	0	0	59	0	6,3	0	-2,8	0	0
96	w	61	21	1	1	3	0	1	1	0	4	1	0	0	2	0	22,5	0	0	0	2	3	3	3	2	2	3	2	1	0	0	-0,1	208	160	7,6	0	-3,9	17,6	0
97	m	67	185	3	6	3	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	22,7	0	0	0	2	3	3	2	#	#	3	3	1	0,3	0	0	90	27	2,9	0	-5,4	0	0
98	w	68	185	3	2	3	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	30,1	1	0	0	2	1	2	3	#	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
99	w	68	185	3	2	3	0	1	0	0	4	1	0	0	0	0	22,7	0	0	0	2	3	3	3	2	3	2	3	1	0	0	-0,2	0	13	0	0	0	0	0
100	m	61	65	2	1	3	1	0	0	0	3	1	0	0	3	1	17,6	0	1	1	0	#	#	3	4	2	1	2	1	0	0	0,32	0	91	2,4	0	0	0	0
101	m	68	183	3	4	#	#	#	#	#	0	0	0	0	0	0	23,6	1	0	1	2	3	3	3	3	3	3	3	1	0,1	0	0	0	0	0,4	0	-1,4	0	0
102	w	51	183	3	6	3	1	0	0	0	3	1	0	0	0	1	24,4	0	0	0	0	#	#	2	#	#	1	2	1	0	0	-0,43	0	10	5,9	0	-1,2	2,2	0
103	m	65	189	3	1	2	0	1	0	0	2	1	1	1	0	0	27,7	0	0	0	0	#	#	3	9	3	3	3	1	0	0	0	13	0	1,6	0	-2,6	0	66
104	w	72	126	2	1	3	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	23,9	0	0	0	2	3	1	3	6	3	2	3	1	0	0	-0,57	0	38	0	0	-0,9	5,4	44

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN
105	w	81	187	3	6	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	22,1	0	0	0	2	2	2	3	2	3	3	3	1	0,3	0	0	0	0	1,8	0	0	0,5	0
106	m	52	48	2	6	3	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	19,8	0	0	0	0	#	#	3	2	2	1	2	1	0	0	0	162	490	1,3	0	-1,9	0	0
107	w	57	187	3	1	3	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	21,5	0	1	0	2	1	1	3	4	2	2	2	1	0	0	#	22	0	11	0	-3,1	0	0
108	w	60	183	3	2	3	0	1	1	0	1	0	0	0	2	0	20,8	0	0	0	2	2	1	2	#	#	3	3	1	0	0	0	115	0	0	0	0	0	0
109	w	87	163	2	1	3	0	0	0	0	3	1	0	0	3	1	23,5	0	1	1	2	2	3	3	1	2	2	2	1	0	0	0	0	0	1,1	0	0	0	18
110	m	64	183	3	6	3	0	1	0	1	2	0	0	0	1	1	27,8	0	0	1	2	1	1	2	#	#	3	3	1	0	0	0	16	0	0,9	0	-2,1	0	0
111	m	56	15	1	1	3	0	1	1	0	2	1	0	0	3	1	23,1	1	1	1	2	3	3	3	8	2	1	2	1	0,1	0	-0,04	346	1270	24,9	2	-3	4,6	0
112	w	58	197	3	2	3	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	34,9	0	0	1	2	1	1	2	#	#	2	3	1	0,1	0	-0,11	0	192	0	17	0	2,2	0
113	m	62	65	2	1	3	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	30,1	1	1	0	2	2	3	3	8	2	2	2	1	0	0	0	0	21	11,3	0	-2,2	2,3	266
114	w	56	51	2	1	3	1	0	0	0	2	1	0	0	0	0	23,4	0	0	0	0	#	#	2	#	#	2	2	1	0	0	#	0	0	1,5	0	0	-0,2	0
115	m	49	62	2	4	#	#	#	#	#	2	1	1	1	0	1	22,0	0	1	0	2	1	1	3	3	2	3	3	1	0,3	0	#	107	9	4,6	0	-5,9	-2	-68
116	w	59	12	1	2	3	0	0	0	0	2	1	0	0	#	1	18,2	0	0	1	0	#	#	2	#	#	2	2	1	0	0	#	0	0	0	0	0	0	0
117	m	72	183	3	1	3	1	0	0	0	1	0	0	0	2	1	32,1	1	0	1	2	2	2	3	#	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	1,1	0
118	m	68	32	2	6	3	0	1	0	1	2	1	1	1	3	0	21,7	0	0	0	0	#	#	3	#	2	2	2	1	0,4	0	0	0	244	13,2	29	-3,3	1,8	0
119	w	64	183	3	2	3	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	22,4	0	0	0	2	2	2	2	#	#	2	3	1	0,5	0	0	43	0	0	0	-2,5	-0,3	0
120	m	63	192	3	3	2	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	26,9	0	1	0	2	2	1	3	2	2	2	2	1	0	0	0	16	0	4,4	0	-0,7	0	0
121	w	75	196	3	6	2	0	1	0	0	2	0	0	0	1	0	24,2	0	0	0	2	1	1	3	6	3	2	3	1	0,5	0	0	0	88	8,8	0	-1,4	0	0
122	w	71	12	1	1	3	1	0	0	0	4	1	0	0	3	0	23,0	0	0	1	0	#	#	3	#	2	1	2	0	0	#	-1,12	41	38	16,5	0	0	0	-25
123	w	68	113	2	2	3	0	1	1	1	3	1	0	0	2	0	21,3	0	0	0	2	1	1	3	#	2	2	2	1	0	0	-0,68	229	777	2,6	0	-1,4	0	0
124	m	45	190	3	3	3	0	0	0	0	2	0	0	0	#	1	21,4	0	1	0	0	#	#	3	9	3	3	3	1	0	0	-0,43	0	0	0,8	0	-3	0	0
125	m	34	190	3	6	3	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	28,1	0	0	0	2	1	1	3	2	3	3	3	1	0,6	0	0	88	0	1,8	0	-1,3	0	0
126	m	71	80	2	6	3	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	25,7	0	0	0	2	2	2	3	2	3	2	2	1	0	0	#	0	0	0	33	-2,3	-0,4	-107
127	m	78	283	3	6	3	0	1	0	0	4	1	1	1	2	1	22,9	0	0	1	0	#	#	3	1	2	1	2	1	0	0	-0,32	57	0	11,7	40	-0,2	0	0
128	w	77	192	3	2	3	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	19,5	0	1	1	2	1	1	3	4	3	3	3	1	0	0	0	134	61	0,3	0	-0,2	-0,3	0
129	m	71	1	1	1	3	1	0	0	0	4	1	1	1	3	1	20,0	0	1	1	0	#	#	0	#	#	#	#	1	0,1	0	-0,55	0	370	16,6	50	-3,4	8,4	0
130	m	54	130	2	3	2	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	21,7	0	0	0	0	#	#	3	9	2	2	2	1	0	0	0	219	0	3,1	0	-2	0,4	207
131	w	83	185	3	1	1	0	0	0	0	2	1	0	0	3	0	25,6	0	1	1	0	#	#	3	3	2	1	3	1	0,9	0	0	0	395	4	0	0	0	2
132	w	47	52	2	2	3	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	30,8	1	0	0	2	1	1	3	7	3	1	3	1	0	0	0	222	137	3	0	0	-0,2	0
133	m	70	26	1	1	2	1	0	0	0	2	1	0	0	1	0	25,0	0	0	0	2	1	1	3	1	2	2	3	1	0,3	0	#	0	0	0	38	-2,9	0	0
134	w	48	189	3	2	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	25,0	0	0	0	2	1	1	3	3	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN
135	w	63	36	2	1	3	0	1	1	0	2	1	0	0	2	0	23,1	0	1	1	2	3	3	3	1	2	1	2	1	0	0	0	385	67	0	0	0	1,4	0
136	w	60	188	3	2	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	25,0	0	0	0	2	1	1	3	1	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
137	m	46	58	2	6	3	0	1	1	1	1	0	1	1	2	1	23,4	0	0	1	2	2	1	2	#	#	2	2	1	0	0	0	326	850	28,9	0	-5,8	2,7	275
138	m	54	184	3	3	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	23,7	0	0	0	0	#	#	3	2	3	2	3	1	0	0	0	0	0	0,4	0	-1,1	0	0
139	m	73	80	2	1	3	1	0	0	0	2	1	0	0	2	1	22,1	0	0	0	0	#	#	3	2	2	2	2	1	0,2	0	0	0	0	7	0	-4,1	1,4	0
140	w	45	168	2	1	3	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	21,4	0	0	1	2	3	3	2	#	#	2	2	1	0	0	0	172	0	15	0	-2,3	6,3	0
141	w	63	188	3	2	3	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	16,3	0	0	0	2	3	3	2	#	#	2	2	1	0,4	0	0	134	210	1,1	0	-1,5	0	60
142	w	64	181	3	2	3	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	20,2	0	1	1	2	1	2	3	3	2	3	3	1	0	0	0	0	0	0,4	0	-3	-1,1	0
143	m	69	180	3	6	3	0	1	0	1	2	1	0	0	2	0	29,1	0	0	1	2	3	3	2	#	#	3	2	1	0	0	0	7	16	6,3	0	-3,9	0	0
144	m	54	33	2	6	3	0	1	1	0	2	1	0	0	2	1	21,6	0	1	1	0	#	#	3	4	2	1	2	1	0	0	0	38	0	14,8	0	-6	0	0
145	w	62	189	3	2	3	0	1	0	0	2	1	1	1	0	0	26,6	0	0	0	2	1	1	2	#	#	2	2	1	0	0	0	129	0	3,1	0	-1	0	0
146	m	63	170	2	1	3	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	26,8	0	0	1	0	#	#	2	#	#	2	3	0	0	0	#	0	41	#	0	-1,6	-1,1	-34
147	m	81	189	3	6	3	0	1	0	0	2	1	1	0	2	1	23,4	0	0	0	0	#	#	3	3	3	3	3	1	1,8	0	0	118	89	1,8	0	-1,9	0	0
148	w	66	193	3	6	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	22,6	0	0	1	2	1	1	3	3	2	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	-1,2	0	0
149	w	68	44	2	1	3	0	0	0	0	1	0	0	0	3	1	18,7	0	0	0	2	1	3	3	8	2	2	2	1	0	0	-0,6	0	86	2,8	0	-2,4	0	0
150	m	74	190	3	6	3	0	1	0	0	3	1	0	0	1	1	32,7	1	1	1	0	#	#	2	#	#	1	2	1	0,3	0	-0,89	190	0	10,5	0	-5	0	0
151	m	67	196	3	3	1	0	0	0	0	1	0	0	0	3	0	33,8	0	0	1	0	#	#	1	#	#	1	#	1	0	0	0	75	0	0,9	107	0	0	0
152	w	65	254	3	2	3	0	1	0	0	1	0	1	0	2	0	24,8	0	0	0	0	#	#	3	3	3	3	3	1	0	0	0	480	0	0,1	0	0	-0,3	0
153	m	57	191	3	4	#	#	#	#	#	1	0	0	0	2	0	39,1	0	0	1	2	1	1	2	#	#	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
154	w	21	258	3	3	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	15,1	0	1	1	2	1	1	2	#	#	3	3	1	0	0	0	15	0	0,2	0	-0,4	-0,1	0
155	m	60	14	1	4	#	#	#	#	#	3	1	0	0	0	0	25,4	0	0	0	0	#	#	2	#	#	3	3	1	0	0	0	0	0	3,5	0	-3,6	3,6	0
156	m	67	190	3	3	3	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	23,8	1	1	1	2	2	3	3	2	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
157	w	51	259	3	2	3	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	25,6	0	0	0	2	2	1	3	3	3	3	3	1	0,05	0	0	0	0	0,6	0	0	0	0
158	m	83	190	3	6	3	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	22,2	0	0	1	0	#	#	3	3	3	3	3	0	0	0	0	#	273	1,5	0	-1,7	0	0
159	m	78	38	2	1	3	0	0	0	1	1	0	1	0	3	0	26,2	0	0	0	0	#	#	3	2	2	1	2	1	0,1	0	0	0	211	5,6	0	-3,5	0,3	0
160	m	81	28	1	3	3	0	0	0	1	4	1	0	0	#	1	23,4	0	0	1	0	#	#	3	2	2	2	2	1	0	0	0	92	0	7,8	7	-3,7	0,8	0
161	w	70	26	1	1	3	0	0	0	1	3	1	1	1	3	1	21,4	1	1	1	0	#	#	3	2	2	2	2	1	0	0	-1,06	48	0	3,3	0	0	0	0
162	w	63	187	3	2	2	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	19,2	0	0	0	2	1	1	2	#	#	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
163	m	76	187	3	6	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	25,6	0	0	0	2	1	1	3	2	3	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0	-0,3	0	0
164	m	71	193	3	5	3	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	25,8	0	0	1	2	1	3	2	#	#	3	2	1	0,1	0	-0,42	0	0	0	7	-7	0	0

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN
165	w	89	65	2	6	3	0	0	0	0	2	1	0	0	1	0	23,3	0	0	0	2	1	1	2	#	#	2	2	1	0,1	0	-0,56	0	0	0	106	-1,4	0	0
166	w	59	164	2	6	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	19,9	1	1	1	2	1	1	3	2	2	2	2	1	0	0	0	96	0	2,2	0	0	0	0
167	w	64	183	3	6	1	0	0	0	0	2	0	1	1	0	0	32,2	0	0	0	2	2	1	3	2	3	3	3	1	0	0	0	34	0	0,7	0	0	0	0
168	m	64	23	1	1	3	1	0	0	0	2	1	0	0	3	1	29,4	0	1	1	0	#	#	2	#	#	3	2	1	0	0	#	0	41	2,53	0	0	0	0
169	w	79	14	1	4	#	#	#	#	#	2	1	0	0	3	0	22,0	0	0	0	0	#	#	2	#	#	3	3	1	2,25	0	2,11	0	45	2,3	0	-2,7	0	0
170	m	51	10	1	6	3	1	0	0	0	2	1	1	0	0	0	26,2	1	0	0	2	1	1	2	#	#	2	2	1	0	0	#	0	0	1,3	170	0	4,7	0
171	w	69	20	1	1	3	1	0	0	1	2	1	1	1	3	0	25,4	0	0	1	0	#	#	2	#	#	2	2	1	0	0	0	0	131	0	0	0	0	0
172	w	48	183	3	6	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	22,2	0	1	1	2	1	1	3	5	3	3	3	1	0	0	#	0	0	0	0	-1,9	0	0
173	w	48	183	3	6	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	20,3	0	0	1	2	2	2	3	#	3	2	2	1	0	0	-0,98	0	0	0	0	0	0,7	0
174	w	96	206	3	2	1	0	0	0	0	2	1	0	0	2	1	19,5	0	1	0	0	#	#	2	#	#	3	3	1	0	0	#	0	0	0	0	0	0	0
175	m	70	242	3	4	#	#	#	#	#	4	1	0	0	2	0	26,3	0	0	1	0	#	#	3	2	3	3	3	1	1,4	0	0	0	0	0,1	36	-2,8	-0,5	-40
176	m	77	39	2	6	3	0	1	0	0	3	1	1	1	2	0	24,6	0	1	1	0	#	#	3	2	3	2	3	1	0	0	-0,72	7	18	3,9	0	-4,4	-0,2	-41
177	m	76	241	3	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29,7	0	0	1	2	1	1	3	3	3	3	3	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
178	m	65	30	2	1	2	0	1	0	0	2	1	0	0	3	1	24,0	0	1	1	0	#	#	3	3	2	1	2	1	0	0	0	63	146	9,5	56	-4,2	4,3	560
179	m	57	188	3	3	3	0	0	0	0	2	1	0	0	2	1	18,2	1	1	1	0	#	#	3	2	2	3	2	1	0	0	-0,17	0	0	6,1	0	-1,4	1,9	0
180	w	61	235	3	6	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	32,4	0	0	1	2	2	1	2	#	#	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
181	w	47	20	1	2	3	1	1	0	1	4	1	1	1	0	1	22,6	1	1	1	0	#	#	2	#	#	1	1	1	0	0	#	0	844	1,1	21	0	5	195
182	m	83	183	3	2	3	0	1	0	0	2	1	0	0	1	1	12,6	0	0	0	2	1	1	3	9	2	3	3	1	0	0	0	0	0	0,7	0	-3,2	0	139
183	m	59	8	1	3	3	0	0	0	1	4	1	1	1	3	1	15,6	0	1	1	0	#	#	3	2	1	2	1	1	0	0	#	0	27	17,3	5	-3,7	5,3	0
184	w	63	183	3	6	3	1	0	0	1	1	0	0	0	2	0	33,3	1	0	1	2	2	1	3	4	2	2	2	1	0,3	0	0	0	0	0	0	-1,5	0	0
185	w	63	203	3	2	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	25,9	0	0	0	2	1	1	3	5	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
186	m	72	234	3	4	#	#	#	#	#	2	1	0	0	2	0	23,9	0	1	1	2	1	1	2	#	#	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-2,1	-0,7	-21
187	w	76	197	3	2	3	0	1	0	0	2	1	0	0	0	1	18,1	0	1	1	2	1	1	3	2	3	3	3	1	0,3	0	0	0	0	1,2	0	0	0	0
188	m	63	196	3	1	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	21,2	0	0	0	2	1	2	3	#	3	2	3	1	0	0	0	0	0	5,5	99	-2,2	2,6	0
189	m	62	154	2	1	3	0	1	0	0	3	1	1	1	3	1	17,7	0	0	1	0	#	#	3	#	2	2	2	1	0	0	-1,23	0	0	6,7	12	-5,1	0	0
190	m	72	73	2	1	3	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	20,3	0	1	1	2	2	3	3	2	2	2	2	1	0	0	-0,5	0	0	12,7	0	-7,2	1,7	0
191	w	67	31	2	6	3	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	29,4	1	1	0	2	3	3	3	8	2	2	2	1	0,2	0	0	316	218	16	0	-1,2	3,6	0
192	w	57	189	3	4	#	#	#	#	#	2	1	0	0	0	1	22,5	1	0	0	2	3	3	2	#	#	3	3	0	0	#	-2,53	#	#	1,4	0	-1,2	0	0
193	w	67	128	2	1	3	0	0	0	0	2	1	0	0	3	1	21,9	1	1	1	2	2	2	2	#	#	3	3	1	3,8	0,01	-0,6	0	105	28,1	0	-2	-3,1	-120
194	w	47	189	3	1	3	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	20,5	0	0	0	2	2	1	2	#	#	3	3	1	0	0	0	0	0	2,1	0	0	0	0

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN
195	m	74	184	3	6	3	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	22,1	0	0	0	2	2	2	2	#	#	3	3	1	1,6	0	0	69	0	2,7	0	-2,3	0	0
196	w	50	185	3	2	3	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	27,1	0	0	0	2	1	1	2	#	#	3	3	1	0	0	-0,21	76	0	0,1	0	0	0	0
197	m	50	189	3	6	3	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	23,5	0	0	1	2	1	1	2	#	#	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-0,3	0
198	w	60	233	3	2	3	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	28,0	0	0	0	2	2	3	3	8	3	3	2	1	0	0	0	17	0	0	0	0	0	0
199	m	84	184	3	6	3	0	1	0	0	2	1	0	0	0	0	29,3	0	0	0	2	1	2	2	#	#	2	3	1	0	0	0	63	0	7,1	0	-0,3	0	0
200	w	61	147	2	2	3	0	1	0	0	2	1	0	0	1	1	26,3	0	0	0	0	#	#	3	1	3	3	3	1	0	0	0	122	0	1,6	0	0	0	0
201	w	71	187	3	2	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	23,4	0	0	0	2	1	1	2	#	#	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
202	w	56	190	3	2	3	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	27,5	0	0	0	2	1	1	3	6	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-0,1	-33
203	m	79	143	2	6	3	0	1	0	0	3	1	1	1	2	0	21,1	1	1	1	0	#	#	3	2	3	2	3	1	0,7	0	-0,08	0	0	0,6	0	-1,1	0	0
204	m	82	9	1	6	3	0	0	0	0	4	1	0	0	0	1	18,8	1	0	1	0	#	#	3	4	3	2	3	1	0	0	#	0	0	1,3	17	-6,6	0	-103
205	m	68	99	2	6	3	0	1	0	0	2	1	1	1	1	1	15,7	1	1	0	0	#	#	2	#	#	3	3	1	0,8	0	0	0	0	0	0	-3,7	-1,9	-4
206	m	54	188	3	6	3	0	1	0	1	1	0	0	0	2	0	25,8	0	0	0	2	1	1	3	4	3	3	3	1	0,1	0	0	0	0	1,8	0	-2,3	0	0
207	w	74	169	2	1	3	0	0	0	0	3	1	0	0	2	0	20,1	0	1	0	2	3	3	3	6	2	2	2	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
208	m	55	195	3	4	3	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	24,3	0	0	1	2	1	1	2	#	#	3	3	1	0	0	0	73	0	0	0	-1,3	0	0
209	m	61	71	2	1	3	1	0	0	0	2	1	1	1	2	1	21,3	0	0	1	2	2	3	3	2	2	2	2	1	0	0	-1,04	47	74	0,4	0	-2,5	3,1	0
210	m	64	54	2	1	3	1	0	1	0	1	0	0	0	3	1	26,0	1	0	1	0	#	#	3	#	2	1	2	1	0	0	-2,1	0	0	1,4	26	-0,6	0	0
211	m	64	45	2	4	#	#	#	#	#	3	1	1	1	2	1	28,9	1	1	1	0	#	#	3	4	2	1	2	1	1	0	0,72	0	454	0,9	0	-3	-0,6	-129
212	m	54	114	2	1	3	1	0	1	0	1	0	0	0	3	1	26,9	0	1	1	2	2	2	2	#	#	2	2	1	0	0	0	0	0	1,1	6	-1,8	-1,9	0
213	m	57	187	3	6	3	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	27,6	0	0	0	2	1	1	3	2	3	2	2	1	0	0	0	95	0	3,1	0	0	0	0
214	w	80	214	3	2	3	0	1	1	0	2	1	1	0	0	0	21,7	0	0	0	2	2	2	3	2	3	1	3	1	0	0	0	315	3	0,7	0	-1	0	0
215	w	48	186	3	1	3	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	17,5	0	1	0	2	3	2	2	#	#	3	3	1	0,8	0	0	15	0	7,2	0	-3,1	0	0
216	m	70	188	3	6	3	0	0	0	1	1	0	0	0	3	1	23,6	0	1	1	0	#	#	3	5	2	2	2	1	0	0,2	0	0	0	9	0	-2,9	0	67

Tabelle 21: Patientendaten

Nummerierung	Primärtumorklasse		Prognosekategorie (Tage)	Angst bzw. Depression (HADS Punkte)	Metastasenausbreitung		BehandelInder Arzt	Gewichtsverlust, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Müdigkeit , starke Opioide, BMI, Ruhedyspnoe, starke Schmerzen, Metastasenlokalisationen etc.
0								nein
1	Lunge	1	0	0	keine	1	Matuschek	ja
2	Mamma	2	30	8	solitär	2	Asgari	
3	KHT	3	180	11	multipel	3	Asgharazadeh	
4	Lymphatisch	4			systemisch	#	Roth	
5	Kolorektal	5					Bölke	
6	Sonstige	6					Kretschmar	
7							Doll	
8							Pape	
9							Ribbert	
10							Schmidt	
11							Röger	
12							Wittkamp	
13							Landegehm	
14							Daum	
15							Asgari/ Röger	
# = fehlende Werte								
Laborparameter: Werte stellen Abweichungen vom Normalbereich dar								

Tabelle 22: Erläuterungen zu den Patientendaten

Literaturverzeichnis

[1] Glare P. Clinical predictors of survival in advanced cancer. J Support Oncol 2005; 3(5):331-339.

[2] E.J.Mahler. How long have I got Doctor? Eur.J.Cancer 30A[No.3], 283-284. 1994.

[3] Steinhauser KE, Christakis NA, Clipp EC, McNeilly M, McIntyre L, Tulsky JA. Factors considered important at the end of life by patients, family, physicians, and other care providers. JAMA 2000; 284(19):2476-2482.

[4] Weeks JC, Cook EF, O'Day SJ, Peterson LM, Wenger N, Reding D et al. Relationship between cancer patients' predictions of prognosis and their treatment preferences. JAMA 1998; 279(21):1709-1714.

[5] Morita T, Akechi T, Ikenaga M, Kizawa Y, Kohara H, Mukaiyama T et al. Communication about the ending of anticancer treatment and transition to palliative care. Ann Oncol 2004; 15(10):1551-1557.

[6] Mackillop WJ, Quirt CF. Measuring the accuracy of prognostic judgments in oncology. J Clin Epidemiol 1997; 50(1):21-29.

[7] Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M, III et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. J Natl Cancer Inst 2005; 97(11):798-804.

[8] Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Ayanian JZ, Block SD, Weeks JC. Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life. J Clin Oncol 2004; 22(2):315-321.

[9] Detsky AS, Stricker SC, Mulley AG, Thibault GE. Prognosis, survival, and the expenditure of hospital resources for patients in an intensive-care unit. N Engl J Med 1981; 305(12):667-672.

[10] Maltoni M, Nanni O, Derni S, Innocenti MP, Fabbri L, Riva N et al. Clinical prediction of survival is more accurate than the Karnofsky performance status in estimating life span of terminally ill cancer patients. Eur J Cancer 1994; 30A(6):764-766.

[11] Reuben DB, Mor V, Hiris J. Clinical symptoms and length of survival in patients with terminal cancer. Arch Intern Med 1988; 148(7):1586-1591.

[12] Forster LE, Lynn J. Predicting life span for applicants to inpatient hospice. Arch Intern Med 1988; 148(12):2540-2543.

[13] Evans C, McCarthy M. Prognostic uncertainty in terminal care: can the Karnofsky index help? Lancet 1985; 1(8439):1204-1206.

[14] Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. Support Care Cancer 1999; 7(3):128-133.

[15] Vigano A, Dorgan M, Buckingham J, Bruera E, Suarez-Almazor ME. Survival prediction in terminal cancer patients: a systematic review of the medical literature. Palliat Med 2000; 14(5):363-374.

[16] Rosenthal MA, Gebski VJ, Kefford RF, Stuart-Harris RC. Prediction of life-expectancy in hospice patients: identification of novel prognostic factors. Palliat Med 1993; 7(3):199-204.

[17] Walsh D, Rybicki L, Nelson KA, Donnelly S. Symptoms and prognosis in advanced cancer. Support Care Cancer 2002; 10(5):385-388.

[18] Cella DF, Orav EJ, Kornblith AB, Holland JC, Silberfarb PM, Lee KW et al. Socioeconomic status and cancer survival. J Clin Oncol 1991; 9(8):1500-1509.

[19] Chow E, Fung K, Panzarella T, Bezjak A, Danjoux C, Tannock I. A predictive model for survival in metastatic cancer patients attending an outpatient palliative radiotherapy clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53(5):1291-1302.

[20] Allard P, Dionne A, Potvin D. Factors associated with length of survival among 1081 terminally ill cancer patients. J Palliat Care 1995; 11(3):20-24.

[21] Higginson IJ, Costantini M. Accuracy of prognosis estimates by four palliative care teams: a prospective cohort study. BMC Palliat Care 2002; 1(1):1.

[22] Glare P, Virik K, Jones M, Hudson M, Eychmuller S, Simes J et al. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. BMJ 2003; 327(7408):195.

[23] Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical envaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, editor. Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia Universitiy Press, 1949: 191-205.

[24] Zubrod CG, Scheiderman MA, Frei E, et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy in man: comparative therapeutic tril of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. J Chron Dis 1960; 11:7-33.

[25] Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. J Clin Nurs 2005; 14(7):798-804.

[26] Zelman DC, Dukes E, Brandenburg N, Bostrom A, Gore M. Identification of cut-points for mild, moderate and severe pain due to diabetic peripheral neuropathy. Pain 2005; 115(1-2):29-36.

[27] Hanley MA, Masedo A, Jensen MP, Cardenas D, Turner JA. Pain interference in persons with spinal cord injury: classification of mild, moderate, and severe pain. J Pain 2006; 7(2):129-133.

[28] Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. J Psychosom Res 1997; 42(1):17-41.

[29] Poole NA, Morgan JF. Validity and reliability of the Hospital Anxiety and Depression Scale in a hypertrophic cardiomyopathy clinic: the HADS in a cardiomyopathy population. Gen Hosp Psychiatry 2006; 28(1):55-58.

[30] Martin CR, Thompson DR, Chan DS. An examination of the psychometric properties of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Chinese patients with acute coronary syndrome. Psychiatry Res 2004; 129(3):279-288.

[31] Ibbotson T, Maguire P, Selby P, Priestman T, Wallace L. Screening for anxiety and depression in cancer patients: the effects of disease and treatment. Eur J Cancer 1994; 30A(1):37-40.

[32] Rodgers J, Martin CR, Morse RC, Kendell K, Verrill M. An investigation into the psychometric properties of the Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with breast cancer. Health Qual Life Outcomes 2005; 3(1):41.

[33] Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, Robaye E. Screening for adjustment disorders and major depressive disorders in cancer in-patients. Br J Psychiatry 1990; 156:79-83.

[34] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983; 67(6):361-370.

[35] Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation for incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958; 53:457-481.

[36] Cox DR. Regression models and lifetables. J R Stat Soc Series B 1972; 34:187-202.

[37] Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. Biometrics 1977; 33(2):363-374.

[38] Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman & Hall/CRC, 1999.

[39] Szentirmay Z, Toth J, Dobrossy L. [Causes of death in cancer patients]. Morphol Igazsagugyi Orv Sz 1977; 17(3):192-198.

[40] Houten L, Reilley AA. An investigation of the cause of death from cancer. J Surg Oncol 1980; 13(2):111-116.

[41] Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, Pickren JW. Causes of death in cancer patients. J Med 1975; 6(1):61-64.

[42] Mantovani G, Madeddu C, Maccio A, Gramignano G, Lusso MR, Massa E et al. Cancer-related anorexia/cachexia syndrome and oxidative stress: an innovative approach beyond current treatment. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13(10):1651-1659.

[43] Vigano A, Bruera E, Jhangri GS, Newman SC, Fields AL, Suarez-Almazor ME. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. Arch Intern Med 2000; 160(6):861-868.

[44] Attali P, Prod'Homme S, Pelletier G, Papoz L, Ink O, Buffet C et al. Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma. Attempts for the selection of patients with prolonged survival. Cancer 1987; 59(12):2108-2111.

[45] Ganz PA, Haskell CM, Figlin RA, La Soto N, Siau J. Estimating the quality of life in a clinical trial of patients with metastatic lung cancer using the Karnofsky performance status and the Functional Living Index--Cancer. Cancer 1988; 61(4):849-856.

[46] Hardy JR, Turner R, Saunders M, A'Hern R. Prediction of survival in a hospital-based continuing care unit. Eur J Cancer 1994; 30A(3):284-288.

[47] Yun YH, Bae JM, Lee YS, Ahn SH, Heo DS. Survival of all cancer patients in Korea through 2-year follow-up. J Korean Med Sci 2002; 17(4):448-452.

[48] Glare P, Virik K. Independent prospective validation of the PaP score in terminally ill patients referred to a hospital-based palliative medicine consultation service. J Pain Symptom Manage 2001; 22(5):891-898.

[49] Maltoni M, Pirovano M, Scarpi E, Marinari M, Indelli M, Arnoldi E et al. Prediction of survival of patients terminally ill with cancer. Results of an Italian prospective multicentric study. Cancer 1995; 75(10):2613-2622.

[50] Bruera E, Miller MJ, Kuehn N, MacEachern T, Hanson J. Estimate of survival of patients admitted to a palliative care unit: a prospective study. J Pain Symptom Manage 1992; 7(2):82-86.

[51] Pirovano M, Maltoni M, Nanni O, Marinari M, Indelli M, Zaninetta G et al. A new palliative prognostic score: a first step for the staging of terminally ill cancer patients. Italian Multicenter and Study Group on Palliative Care. J Pain Symptom Manage 1999; 17(4):231-239.

[52] Yun YH, Heo DS, Heo BY, Yoo TW, Bae JM, Ahn SH. Development of terminal cancer prognostic score as an index in terminally ill cancer patients. Oncol Rep 2001; 8(4):795-800.

[53] Christakis NA, Lamont EB. Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study. BMJ 2000; 320(7233):469-472.

[54] Tanneberger KS, Pannuti F, Malavasi I, Mariano P, Strocchi E. New challenges and old problems: end of life care and the dilemma of prognostic accuracy. Adv Gerontol 2002; 10:131-135.

[55] Heyse-Moore L, Johnson-Bell VE. Can doctors accurately predict the life expectancy of patients with terminal cancer? Palliat Med 1987; 1:165-166.

[56] Parkes CM. Accuracy of predictions of survival in later stages of cancer. BMJ 1972;29-31.

[57] Faris M. Clinical estimation of survival and impact of other prognostic factors on terminally ill cancer patients in Oman. Support Care Cancer 2003; 11(1):30-34.

[58] Llobera J, Esteva M, Rifa J, Benito E, Terrasa J, Rojas C et al. Terminal cancer. duration and prediction of survival time. Eur J Cancer 2000; 36(16):2036-2043.

[59] Copeland-Fields L, Griffin T, Jenkins T, Buckley M, Wise LC. Comparison of outcome predictions made by physicians, by nurses, and by using the Mortality Prediction Model. Am J Crit Care 2001; 10(5):313-319.

[60] Berkman P, Heinik J, Rosenthal M. Social worker estimations of life span in terminal cancer patients. Arch Gerontol Geriatr 2001; 33(3):227-235.

[61] Lamont EB, Christakis NA. Some elements of prognosis in terminal cancer. Oncology (Huntingt) 1999; 13(8):1165-1170.

[62] Lamont EB, Christakis NA. Complexities in prognostication in advanced cancer: "to help them live their lives the way they want to". JAMA 2003; 290(1):98-104.

[63] Glare PA, Eychmueller S, McMahon P. Diagnostic Accuracy of the Palliative Prognostic Score in Hospitalized Patients With Advanced Cancer. J Clin Oncol 2004; 22(23):4771-4776.

[64] Vigano A, Dorgan M, Bruera E, Suarez-Almazor ME. The relative accuracy of the clinical estimation of the duration of life for patients with end of life cancer. Cancer 1999; 86(1):170-176.

[65] Trask PC. Assessment of depression in cancer patients. J Natl Cancer Inst Monogr 2004;(32):80-92.

[66] van 't Spijker SA, Trijsburg RW, Duivenvoorden HJ. Psychological sequelae of cancer diagnosis: a meta-analytical review of 58 studies after 1980. Psychosom Med 1997; 59(3):280-293.

[67] Schwarz R. Angst und Depression bei Krebskranken. Onkologe 1996; 2:582-592.

[68] Spiegel D. Cancer and depression. Br J Psychiatry Suppl 1996;(30):109-116.

[69] Hopwood P, Howell A; Maguire P. Screening for psychiatric morbiditiy in patients with advanced breast cancer: validation of two self-report questionnaires. Br J Cancer 1991; 64(2):353-356.

[70] Massie MJ. Prevalence of depression in patients with cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 2004;(32):57-71.

[71] Ciaramella A, Poli P. Assessment of depression among cancer patients: the role of pain, cancer type and treatment. Psychooncology 2001; 10(2):156-165.

[72] Passik SD, Dugan W, McDonald MV, Rosenfeld B, Theobald DE, Edgerton S. Oncologists' recognition of depression in their patients with cancer. J Clin Oncol 1998; 16(4):1594-1600.

[73] Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. Psychosom Med 1999; 61(1):6-17.

[74] Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. Biol Psychiatry 2003; 54(3):269-282.

[75] Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. J Psychosom Res 2002; 53(4):873-876.

[76] Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. Circulation 1995; 91(4):999-1005.

[77] Morris PL, Robinson RG, Andrzejewski P, Samuels J, Price TR. Association of depression with 10-year poststroke mortality. Am J Psychiatry 1993; 150(1):124-129.

[78] Bruce ML, Leaf PJ, Rozal GP, Florio L, Hoff RA. Psychiatric status and 9-year mortality data in the New Haven Epidemiologic Catchment Area Study. Am J Psychiatry 1994; 151(5):716-721.

[79] Faller H, Olshausen B, Flentje M. [Emotional distress and needs for psychosocial support among breast cancer patients at start of radiotherapy]. Psychother Psychosom Med Psychol 2003; 53(5):229-235.

[80] Johnston M, Pollard B, Hennessey P. Construct validation of the hospital anxiety and depression scale with clinical populations. J Psychosom Res 2000; 48(6):579-584.

[81] Chaturvedi SK. Clinical irrelevance of HAD factor structure. Br J Psychiatry 1991; 159:298.

[82] Barth J, Martin CR. Factor structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in German coronary heart disease patients. Health Qual Life Outcomes 2005; 3(1):15.

[83] Moorey S, Greer S, Watson M, Gorman C, Rowden L, Tunmore R et al. The factor structure and factor stability of the hospital anxiety and depression scale in patients with cancer. Br J Psychiatry 1991; 158:255-259.

[84] Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. J Psychosom Res 2002; 52(2):69-77.

[85] Herrmann C, Brand-Driehorst S, Kaminsky B, Leibing E, Staats H, Ruger U. Diagnostic groups and depressed mood as predictors of 22-month mortality in medical inpatients. Psychosom Med 1998; 60(5):570-577.

[86] Cassileth BR, Lusk EJ, Hutter R, Strouse TB, Brown LL. Concordance of depression and anxiety in patients with cancer. Psychol Rep 1984; 54(2):588-590.

[87] Carroll BT, Kathol RG, Noyes R, Jr., Wald TG, Clamon GH. Screening for depression and anxiety in cancer patients using the Hospital Anxiety and Depression Scale. Gen Hosp Psychiatry 1993; 15(2):69-74.

[88] Lamszus K, Verres R, Hubener KH. [How do patients experience radiotherapy?]. Strahlenther Onkol 1994; 170(3):162-168.

[89] Bang SM, Park SH, Kang HG, Jue JI, Cho IH, Yun YH et al. Changes in quality of life during palliative chemotherapy for solid cancer. Support Care Cancer 2005; 13(7):515-521.

[90] Ho SY, Guo HR, Chen HH, Peng CJ. Nutritional predictors of survival in terminally ill cancer patients. J Formos Med Assoc 2003; 102(8):544-550.

[91] Sengelov L, Kamby C, Schou G, von der MH. Prognostic factors and significance of chemotherapy in patients with recurrent or metastatic transitional cell cancer of the urinary tract. Cancer 1994; 74(1):123-133.

[92] O'Gorman P, McMillan DC, McArdle CS. Prognostic factors in advanced gastrointestinal cancer patients with weight loss. Nutr Cancer 2000; 37(1):36-40.

[93] Geissbuhler P, Mermillod B, Rapin CH. Elevated serum vitamin B12 levels associated with CRP as a predictive factor of mortality in palliative care cancer patients: a prospective study over five years. J Pain Symptom Manage 2000; 20(2):93-103.

[94] Hashimoto K, Ikeda Y, Korenaga D, Tanoue K, Hamatake M, Kawasaki K et al. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. Cancer 2005; 103(9):1856-1864.

[95] Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, Katoh H, Ebihara Y, Ohyashiki K. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. Cancer 2001; 92(9):2399-2405.

[96] Shoenfeld Y, Tal A, Berliner S, Pinkhas J. Leukocytosis in non hematological malignancies--a possible tumor-associated marker. J Cancer Res Clin Oncol 1986; 111(1):54-58.

[97] Maltoni M, Pirovano M, Nanni O, Marinari M, Indelli M, Gramazio A et al. Biological indices predictive of survival in 519 Italian terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. J Pain Symptom Manage 1997; 13(1):1-9.

[98] Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL, Alexanian R. High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. Ann Intern Med 1991; 115(12):931-935.

[99] Garcia R, Hernandez JM, Caballero MD, Gonzalez M, Galende J, del Canizo MC et al. Serum lactate dehydrogenase level as a prognostic factor in Hodgkin's disease. Br J Cancer 1993; 68(6):1227-1231.

[100] Brereton HD, Simon R, Pomeroy TC. Pretreatment serum lactate dehydrogenase predicting metastatic spread in Ewing's sarcoma. Ann Intern Med 1975; 83(3):352-354.

[101] Banfalvi T, Boldizsar M, Gergye M, Gilde K, Kremmer T, Otto S. Comparison of prognostic significance of serum 5-S-Cysteinyldopa, LDH and S-100B protein in Stage III-IV malignant melanoma. Pathol Oncol Res 2002; 8(3):183-187.

[102] Vaccher E, Tirelli U, Spina M, Talamini R, Errante D, Simonelli C et al. Age and serum lactate dehydrogenase level are independent prognostic factors in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphomas: a single-institute study of 96 patients. J Clin Oncol 1996; 14(8):2217-2223.

[103] Cohen MH, Makuch R, Johnston-Early A, Ihde DC, Bunn PA, Jr., Fossieck BE, Jr. et al. Laboratory parameters as an alternative to performance status in prognostic stratification of patients with small cell lung cancer. Cancer Treat Rep 1981; 65(3-4):187-195.

[104] Ohara T, Takahashi M, Yamanaka H, Yamamoto Y, Shimada A, Nakaho T. [Serum lactate dehydrogenase and CD4+/CD8+ lymphocyte ratio predict survival in terminally ill cancer patients]. Gan To Kagaku Ryoho 2002; 29(10):1779-1783.

[105] Culine S, Kramar A, Saghatchian M, Bugat R, Lesimple T, Lortholary A et al. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. J Clin Oncol 2002; 20(24):4679-4683.

[106] Henry DH. Supplemental Iron: A Key to Optimizing the Response of Cancer-Related Anemia to rHuEPO? Oncologist 1998; 3(4):275-278.

[107] Blohmer JU, Dunst J, Harrison L, Johnston P, Khayat D, Ludwig H et al. Cancer-related anemia: biological findings, clinical implications and impact on quality of life. Oncology 2005; 68 Suppl 1:12-21.

[108] Harper P, Littlewood T. Anaemia of cancer: impact on patient fatigue and long-term outcome. Oncology 2005; 69 Suppl 2:2-7.

[109] Varlotto J, Stevenson MA. Anemia, tumor hypoxemia, and the cancer patient. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63(1):25-36.

[110] Ito K, Asano T, Yoshii H, Satoh A, Sumitomo M, Hayakawa M. Impact of thrombocytosis and C-reactive protein elevation on the prognosis for patients with renal cell carcinoma. Int J Urol 2006; 13(11):1365-1370.

[111] Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. Eur Respir J 1996; 9(9):1826-1830.

[112] Shimada H, Oohira G, Okazumi S, Matsubara H, Nabeya Y, Hayashi H et al. Thrombocytosis associated with poor prognosis in patients with esophageal carcinoma. J Am Coll Surg 2004; 198(5):737-741.

[113] Johnson RA, Roodman GD. Hematologic manifestations of malignancy. Dis Mon 1989; 35(11):721-768.

[114] Hwang SJ, Luo JC, Li CP, Chu CW, Wu JC, Lai CR et al. Thrombocytosis: a paraneoplastic syndrome in patients with hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2004; 10(17):2472-2477.

[115] Chow E, Harth T, Hruby G, Finkelstein J, Wu J, Danjoux C. How accurate are physicians' clinical predictions of survival and the available prognostic tools in estimating survival times in terminally ill cancer patients? A systematic review. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2001; 13(3):209-218.

[116] Grabowski CM, Unger JA, Potish RA. Factors predictive of completion of treatment and survival after palliative radiation therapy. Radiology 1992; 184(2):329-332.

[117] Shadbolt B, Barresi J, Craft P. Self-rated health as a predictor of survival among patients with advanced cancer. J Clin Oncol 2002; 20(10):2514-2519.

[118] Verger E, Salamero M, Conill C. Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? Eur J Cancer 1992; 28A(8-9):1328-1330.

[119] Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. Eur J Cancer 1996; 32A(7):1135-1141.

[120] Ando M, Ando Y, Hasegawa Y, Shimokata K, Minami H, Wakai K et al. Prognostic value of performance status assessed by patients themselves, nurses, and oncologists in advanced non-small cell lung cancer. Br J Cancer 2001; 85(11):1634-1639.

[121] Bruera E. ABC of palliative care. Anorexia, cachexia, and nutrition. BMJ 1997; 315(7117):1219-1222.

[122] Nguyen TV, Yueh B. Weight loss predicts mortality after recurrent oral cavity and oropharyngeal carcinomas. Cancer 2002; 95(3):553-562.

[123] Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? Cancer Res 1999; 59(18):4493-4501.

[124] Ramos EJ, Suzuki S, Marks D, Inui A, Asakawa A, Meguid MM. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2004; 7(4):427-434.

[125] Plata-Salaman CR. Central nervous system mechanisms contributing to the cachexia-anorexia syndrome. Nutrition 2000; 16(10):1009-1012.

[126] Yuan JM, Ross RK, Gao YT, Yu MC. Body weight and mortality: a prospective evaluation in a cohort of middle-aged men in Shanghai, China. Int J Epidemiol 1998; 27(5):824-832.

[127] Seidell JC, Verschuren WM, van Leer EM, Kromhout D. Overweight, underweight, and mortality. A prospective study of 48,287 men and women. Arch Intern Med 1996; 156(9):958-963.

[128] Mandrekar SJ, Schild SE, Hillman SL, Allen KL, Marks RS, Mailliard JA et al. A prognostic model for advanced stage nonsmall cell lung cancer: pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. Cancer 2006; 107(4):781-792.

[129] Mock V. Evidence-based treatment for cancer-related fatigue. J Natl Cancer Inst Monogr 2004;(32):112-118.

[130] Nail LM. My get up and go got up and went: fatigue in people with cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 2004;(32):72-75.

[131] Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. Lancet 2003; 362(9384):640-650.

[132] Stone P, Hardy J, Broadley K, Tookman AJ, Kurowska A, A'Hern R. Fatigue in advanced cancer: a prospective controlled cross-sectional study. Br J Cancer 1999; 79(9-10):1479-1486.

[133] Tamburini M, Brunelli C, Rosso S, Ventafridda V. Prognostic value of quality of life scores in terminal cancer patients. J Pain Symptom Manage 1996; 11(1):32-41.

[134] Ventafridda V, Ripamonti C, Tamburini M, Cassileth RB, De Conno F. Unendurable symptoms as prognostic indicators of impending death in terminal cancer patients. Eur J Cancer 1990; 26(9):1000-1001.

[135] Reuben DB, Mor V. Dyspnea in terminally ill cancer patients. Chest 1986; 89(2):234-236.

[136] Bredin M, Corner J, Krishnasamy M, Plant H, Bailey C, A'Hern R. Multicentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. BMJ 1999; 318(7188):901-904.

[137] Donnelly S, Walsh D. The symptoms of advanced cancer. Semin Oncol 1995; 22(2 Suppl 3):67-72.

[138] Regan JM, Peng P. Neurophysiology of cancer pain. Cancer Control 2000; 7(2):111-119.

[139] Paice JA, Cohen FL. Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity. Cancer Nurs 1997; 20(2):88-93.

[140] Bijur PE, Latimer CT, Gallagher EJ. Validation of a verbally administered numerical rating scale of acute pain for use in the emergency department. Acad Emerg Med 2003; 10(4):390-392.

[141] Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. Pain 1995; 61(2):277-284.

[142] Sorge J, Luders B, Werry C, Pichlmayr I. [Supply of opioid analgesics to outpatients with cancer pain]. Schmerz 1996; 10(6):283-291.

[143] Zenz M, Zenz T, Tryba M, Strumpf M. Severe undertreatment of cancer pain: a 3-year survey of the German situation. J Pain Symptom Manage 1995; 10(3):187-191.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Sibylle Christine Möller
Geburtsdatum/-ort:	13.07.1981, Solingen
Konfession:	evangelisch
Familienstand:	ledig

Schulausbildung

09/1987 - 06/1991	Grundschule Aufderhöhe, Solingen
09/1991 - 06/2000	Humboldtgymnasium, Solingen Allgemeine Hochschulreife (1,0)
08/1997 - 01/1998	Auslandsaufenthalt in Three Rivers, MI, USA

Studium

10/2000 – 11/2006	Physikum Herbst 2002 (2,0)
Universität Düsseldorf	Erstes Staatsexamen Herbst 2003 (1,0) Zweites Staatsexamen Herbst 2005 (1,0) Praktisches Jahr 10/2005- 09/2006 Approbation November 2006

Promotion

2002 - 2006	„Prognoseeinschätzung in der Palliativtherapie - ein evidenzbasierter Ansatz" Universität Düsseldorf; Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie

Berufstätigkeit

Seit dem 01.12.2006	Assistenzärztin Innere Medizin, St. Lukas Klinik Solingen

Solingen, den 05.09.2007