

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie
des Universitätsklinikums Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. Haas

Risikoadaptierter Index anhand klinischer
Prognosefaktoren bei Patienten mit fortgeschrittenem
nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom:
Wer profitiert von einer palliativen Chemotherapie?

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Zahnmedizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Abedel Salam Atamna

2008

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: Priv.- Doz. Dr. med. Ralf Kronenwett

Korreferent: Univ. - Prof. Dr. med. Christopher Poremba

<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	4
---	---

I. Einleitung und Zielsetzung

1.1. Epidemiologie des Lungenkarzinoms.....	5
1.2. Ätiologie.....	6
1.3. WHO-Klassifikation, Histologie und Histopathologie.....	8
1.4.1. Morphologische Veränderungen in der Karzinogenese.....	10
1.4.2. Genetische Veränderungen in der Karzinogenese.....	11
1.5. Stadieneinteilung der Lungentumore.....	12
1.5.1. Histopathologisches Grading.....	15
1.5.2. R-Klassifikation.....	15
1.6. Klinik und Diagnostik des Lungenkarzinoms.....	16
1.7.1. Konventionelle Therapieverfahren.....	17
1.7.2. Neuere „zielgerichtete“ Therapieverfahren.....	20
1.8. Prognose.....	20
1.9. Zielsetzung der Arbeit.....	22

II. Patienten und Methoden

2.1. Patienten im Überblick.....	23
2.2. Verschlüsselung der Daten.....	27
2.3. Statistische Methoden.....	27

III. Ergebnisse

3.1. Patienten im Überblick.....	28
3.2. Identifizierung von klinischen Prognosefaktoren.....	29
3.3. Multivariatanalyse der klinischen und laborchemischen Variablen.....	37
3.3.1. Klinische Prognosefaktoren für Patienten im Stadium I-II.....	39
3.3.2. Klinische Prognosefaktoren für Patienten im Stadium III-IV.....	40
3.4. Einteilung der Patienten in Risikogruppen.....	41
3.5. Einfluss der Chemotherapie auf das Gesamtüberleben.....	44
3.5.1. Vergleich von chemotherapeutisch behandelten und unbehandelten Patienten innerhalb einer Risikogruppe.....	47

<u>IV. Diskussion</u>	50
<u>Literaturverzeichnis</u>	55
<u>Danksagung</u>	66
<u>Curriculum vitae</u>	67
<u>Zusammenfassung</u>	68

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AZ	Allgemeinzustand
CEA	carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
CYFRA-21-1	Cytokeratin-Fragment
EGFR	epidermal growth factor receptor
FEV 1	forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
G	Grading
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor
Hb	Hämoglobin
LDH	Laktatdehydrogenase
MST	Median survival time = Medianes Überleben
NSCLC	non-small cell lung cancer = Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
NSE	neuronenspezifische Enolase
RF	Risikofaktor
SCLC	small cell lung cancer = Kleinzelliges Lungenkarzinom
TNM	Tumor-Nodus-Metastase (WHO-Tumorklassifikation)
UICC	Union International Contre Cancer
ÜZ	Überlebenszeit
VEGF	vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

I. Einleitung und Zielsetzung

1.1. Epidemiologie des Lungenkarzinoms

Das Lungenkarzinom ist der häufigste maligne epitheliale Tumor, der weltweit mehr als eine Million Todesfälle verursacht. Im Jahr 2002 wurden 1,35 Millionen Neuerkrankungen und 1,18 Millionen Todesfälle registriert.⁶³ In Deutschland ermittelte das statistische Bundesamt 2003 ungefähr 40.000 Todesfälle an malignen Erkrankungen des Atmungstraktes; davon waren ca. 28.600 Männer und 10.600 Frauen.⁸² Die altersstandardisierte Sterbeziffer des statistischen Bundesamtes (Stand 2003) liegt beim Mann mit 67,9/100.000 viermal über dem Wert der Frau, der 16,6/100.000 beträgt.⁶⁹ Die Anzahl der sich zur Zeit in Nachsorge befindlichen Patienten liegt bei ungefähr 150.000.

Das Lungenkarzinom steht weltweit bei den Krebstodesursachen der Männer an erster^{8, 59} und bei Frauen an dritter Stelle. Nach Angaben des Bundesgesundheitsamtes der Bundesrepublik Deutschland (Stand 2003) ist das Lungenkarzinom mit 20% aller bösartigen Neubildungen eine der häufigsten Erkrankungen beim Mann (~33.000 Neuerkrankungen/Jahr), hinter dem Prostatakarzinom mit 48.600 Neuerkrankungen/Jahr und dem Dickdarmkrebs mit 35.800 Neuerkrankungen/Jahr. Unter den Frauen findet sich das Lungenkarzinom mit 9200 Neuerkrankungen/Jahr an dritter Stelle nach dem Brustkrebs und dem Dickdarmkrebs.

Aufgeteilt nach Geschlechtern finden sich steigende Mortalitätszahlen bei den Frauen (1990=12,6/100.000), während man bei den Männern eine Häufigkeitsabnahme (1990=78,3/100.000) findet. Diese Umverteilung ist einerseits auf den wachsenden Anteil rauchender Frauen in den letzten 15-20 Jahren zurückzuführen und andererseits auf den leichten Rückgang der männlichen Raucher.⁵¹

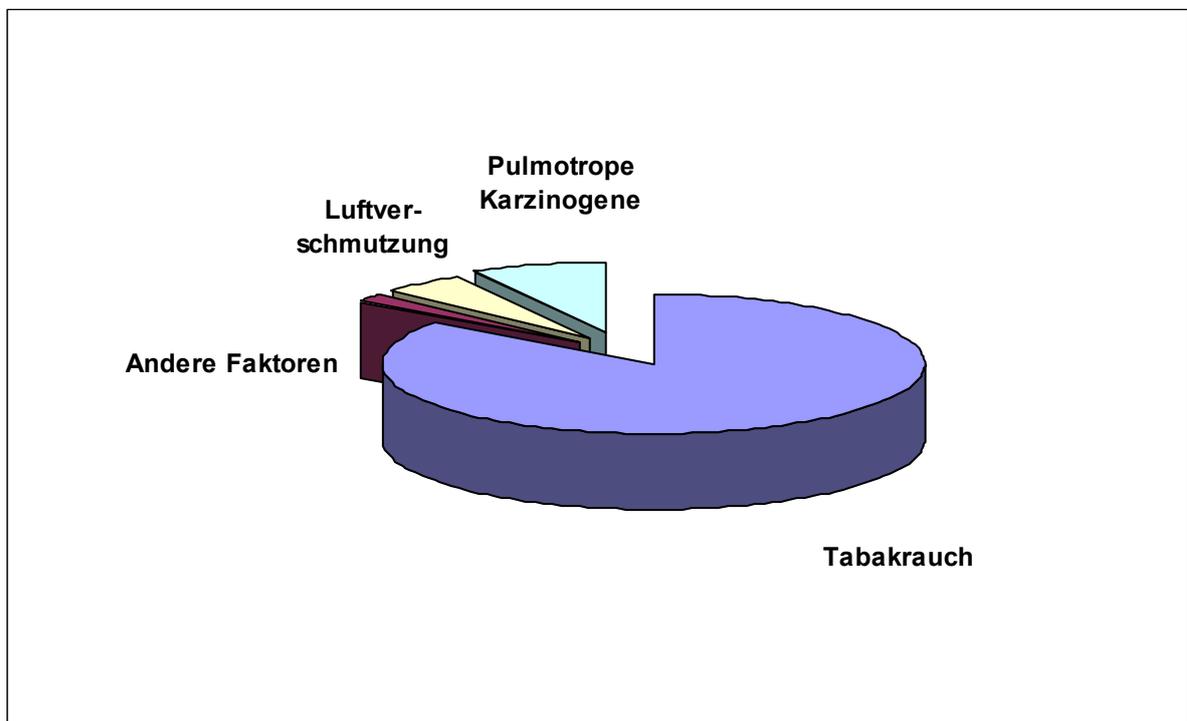
1.2. Ätiologie

Als ursächlicher Faktor für die Entstehung von Lungenkarzinomen steht die Inhalation exogener chemischer Karzinogene im Vordergrund. In den 50er Jahren wurde von Graham und Wynder der Zusammenhang zwischen dem Tabakkonsum und dem Auftreten von Lungenkarzinomen gezeigt.^{25, 98} Raucher zeigten im Vergleich zu Nichtrauchern ein 10fach erhöhtes Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken. Gegenwärtig werden 85 – 90% der Lungenkarzinomfälle durch Tabakkonsum verursacht.^{29, 4, 42, 86, 92} Dabei ist das Risiko eines Rauchers, ein Lungenkarzinom zu entwickeln, abhängig von den Raucherjahren, Anzahl und Zusammensetzung der Zigaretten, sowie dem Alter zu Beginn des Rauchens.^{27, 98} Die gebräuchliche Einheit zur Quantifizierung der Gesamtmenge der gerauchten Zigaretten wird in Packungsjahren („pack years“) bemessen. Ein Packungsjahr bedeutet den täglichen Konsum von 20 Zigaretten (1 Packung) über ein Jahr.³² In der Regel erfolgt das Auftreten von Lungenkarzinomen mit einer 20-30 jährigen Latenzphase nach Beginn des Tabakkonsums.⁹⁵ Gegenüber dem Nichtraucher besteht ein 10-20fach höheres Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken.²¹ Weiterhin haben Passivraucher ein 2-fach erhöhtes Risiko ein Lungenkarzinom zu entwickeln.^{42, 43, 45, 86}

Als weiterer Faktor in der Entstehung von Lungenkarzinomen gelten pulmotrope karzinogene Stoffe wie Aluminium, Arsen, Asbest, Chrom, Radon, Cadmium und Dieselverbrennungsstoffen.^{73, 86, 99} Ein erhöhtes Risiko, an Neubildungen der Lunge zu erkranken, besteht auch für Arbeiter an Koksöfen und in der Stahl- und Eisenindustrie, ebenso für Uranbergleute, bei welchen zwischen der Strahlenbelastung durch Radonzerfallsprodukte und der Entstehung von Lungentumoren ein Zusammenhang festgestellt wurde.^{27, 37, 61} Bei der Untersuchung von Lungentumoren als Berufskrankheit zeigte sich nicht nur ein additiver Effekt zwischen Tabakkonsum und weiteren Noxen, sondern sogar multiplikative Effekte. Ein Beispiel hierfür ist die Asbestexposition, die in Kombination mit Rauchen zu einem 70-fach höheren Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, führen.^{48, 73}

(Abb.1)

Abb. 1: Ursachen des Lungenkarzinoms (nach Morr 1995)⁵⁵



Desweiteren besteht neben diesen rein ätiologischen Gesichtspunkten bei vielen kanzerogenen Stoffen ein Zusammenhang mit dem histologischen Subtyp. So findet man das Plattenepithelkarzinom und das kleinzellige Karzinom der Lunge gehäuft

unter männlichen Rauchern, während man Adenokarzinome der Lunge anteilmäßig gehäuft unter Nichtrauchern und Frauen findet.⁴²

1.3. WHO-Klassifikation von Lungentumoren, Histologie und Histopathologie

Die Lungenkarzinome werden histopathologisch in zwei Hauptgruppen eingeteilt: in nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC) und kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC).⁸⁷ Die NSCLC bilden mit etwa einem Anteil von 80% die Mehrheit aller Lungenkarzinome, die SCLC machen ca. 20% aller bösartigen Lungentumoren aus. Diese Unterteilung ist von klinischer Bedeutung, da die Histologie die Therapie und Prognose maßgeblich bestimmt. Zusätzlich zu dieser relativ groben histologischen Einteilung erstellte die WHO folgende Einteilung der verschiedenen Lungentumoren, die 2004 aktualisiert wurde und heute die weltweit gültige Klassifikation darstellt.⁷

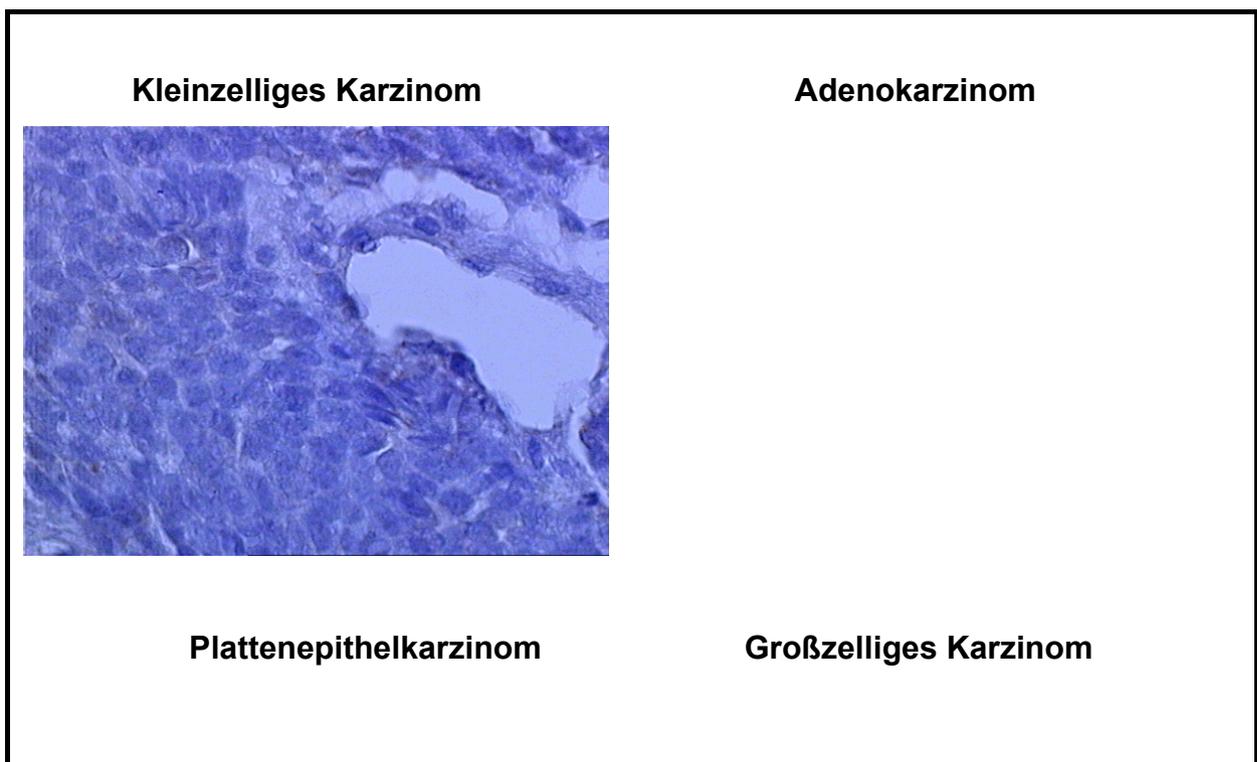
Tabelle 1: Histologische Klassifikation maligner Lungentumoren (WHO 2004)

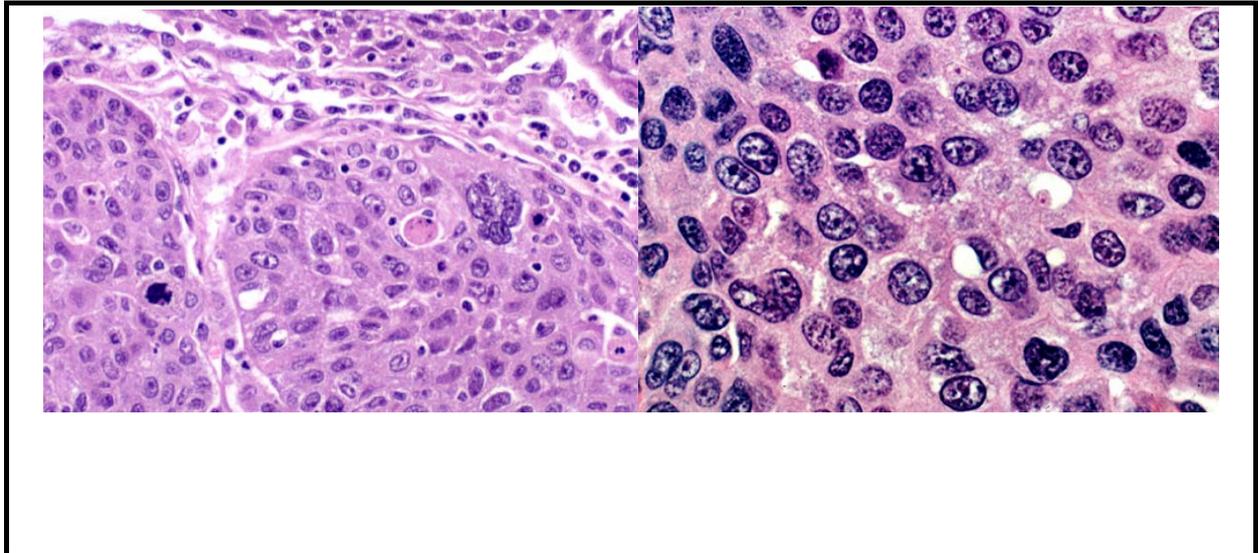
A) Maligne epitheliale Tumoren

- 1) Plattenepithelkarzinom
- 2) Kleinzelliges Karzinom
- 3) Adenokarzinom
- 4) Großzelliges Karzinom
- 5) Adenosquamöses Karzinom
- 6) Karzinoidtumor
- 7) Bronchialdrüsenkarzinom
- 8) Papilläre Tumoren des Oberflächenepithels

- 9) Sarkome
- 10) Präinvasive Läsionen
- 11) Mesenchymale Tumoren
- B) Benigne epitheliale Tumoren**
 - 1) Papillome
 - 2) Adenome
- C) Lymphoproliferative Tumoren**
- D) Mischtumoren**
- E) Metastasen**

Abbildung 2: Histologie der häufigsten Lungenkarzinome





Quelle: 1998-2003: H. Herbst & J.-H. Hübner

Zu den drei wichtigsten histologischen Typen des malignen NSCLC gehören das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom und das großzellige Karzinom.⁸¹ Das **Plattenepithelkarzinom** tritt mit einer Häufigkeit von 35 - 45% auf. Es findet sich bevorzugt in den zentralen Lungenabschnitten. Die Metastasierung erfolgt vor allem lymphogen. Häufiger in der Peripherie gelegen und auch im Narbengewebe zu finden ist das **Adenokarzinom**, das einen Anteil von 25 - 30% der Lungentumoren ausmacht. Insbesondere Frauen und Nichtraucher sind von diesem Tumortyp betroffen.¹⁰⁰ Einen geringeren Anteil von ca. 5 – 10% stellt das **großzellige Karzinom** der Lunge dar, das immunhistologisch keine eindeutige Differenzierung aufweist (**Abb. 2**). Das **kleinzellige Karzinom** (20-25%) findet sich meist in zentralen Abschnitten. Es unterscheidet sich sowohl im Wachstums- und Ausbreitungsverhalten, als auch in der Therapie und Prognose von den nicht-kleinzelligen Karzinomen.

1.4.1. Morphologische Veränderungen in der Karzinogenese von Lungenkarzinomen

Bei der Entstehung von Lungenkarzinomen konnte für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom eine Entwicklung über mehrere Zwischenstufen bis zum malignen Tumor nachgewiesen werden (**Abb. 3**).^{57, 85, 14} Es wird vermutet, dass es durch Karzinogene zu Veränderungen in der Zelle kommt, die beispielsweise eine Aktivierung eines Proto-Onkogens bewirken.⁴¹ Es kommt dann zu einer klonalen

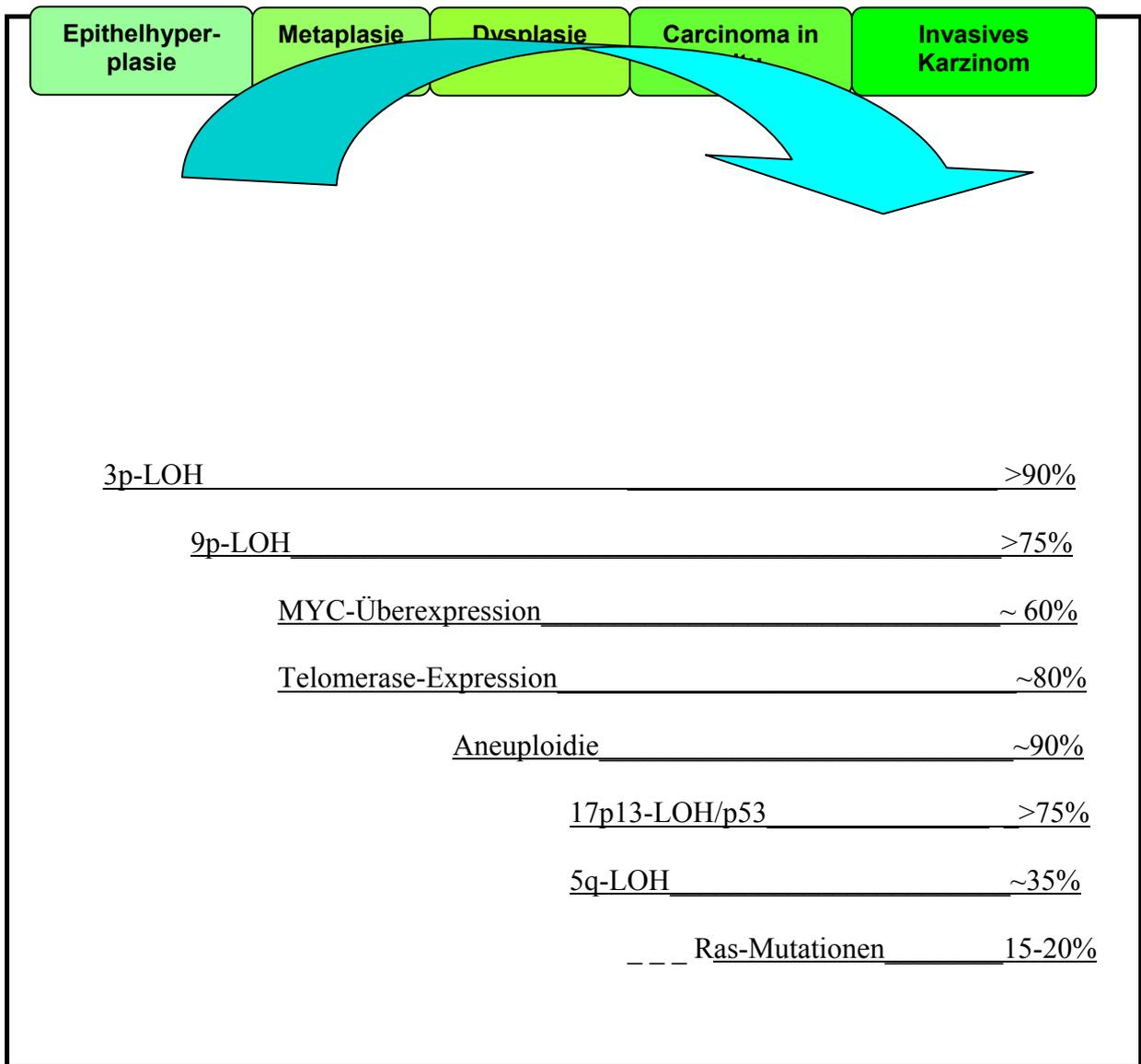
Expansion dieser alterierten Zelle mit reversibler Vergrößerung der Bronchialschleimhaut, was als Hyperplasie bezeichnet wird. Bei anhaltender Schädigung durch Noxen kommt es zur Aktivierung oder Inaktivierung bestimmter Gene. Beim Plattenepithelkarzinom entwickelt sich nach ein bis drei Jahren eine Metaplasie des Zylinderepithels der Bronchialschleimhaut mit Verlust des Flimmerepithels und Umwandlung in Plattenepithel. Diese Plattenepithelmetaplasie kann bis zu 20 Jahre bestehen bleiben. Im weiteren Verlauf der Karzinogenese sind lichtmikroskopisch Veränderungen der Zellkerne sowie der Zellkern-Zytoplasmabeziehung zu beobachten. Die sogenannte Dysplasie mit metachromatischen Zellkernen und einer erhöhten Mitosefrequenz erstreckt sich über einen Zeitraum von bis zu 8 Jahren. Anschließend kommt es zur Proliferation der mehrfach veränderten malignen Zelle, was zu einem bösartigen intraepithelialen Karzinom, dem Carcinoma in situ führt. Wird die Basalmembran von der Tumorzelle überschritten, spricht man von einem invasiven Karzinom mit der Möglichkeit der Metastasierung.

Nach immunhistologischen Untersuchungen nimmt man derzeit an, dass sich nicht-kleinzellige Lungenkarzinome von Zellen des broncho-alveolären Epithels wie Clarazellen, Pneumozyten Typ II und transformierten Alveolarepithelien ableiten. Demgegenüber leiten sich kleinzellige Lungenkarzinome von pulmonalen endokrinen Zellen ab.

1.4.2. Genetische Veränderungen in der Karzinogenese von Lungenkarzinomen

Der Transformation einer normalen Zelle in ein Karzinom liegen verschiedene genetische Veränderungen zugrunde. Durch Mutationsanalysen an präneoplastischem Bronchialepithel und an frühen Tumorstadien konnten Allelverluste mit Mutationen in den Tumorzellen nachgewiesen werden (**Abb. 3**).

Abbildung 3: Morphologische und genetische Veränderungen in der Karzinogenese von Lungentumoren ^{75, 30}



Zu den frühesten molekularen Veränderungen bei der Entstehung von Lungenkarzinomen zählt der „loss of heterozygosity“ LOH auf dem Chromosom 3p.¹³ Dieser findet sich bei 70-80% der NSCLC. Eine Zunahme bei der Frequenz und Größe des Allelverlustes korreliert mit zunehmenden histopathologischen Veränderungen. Zu den auf Chromosom 3p lokalisierten Tumorsuppressorgenen gehören das von Hippel-Lindau-Gen (3p25) und auch das FHIT-Gen.¹¹ Ein Verlust des FHIT-Gens oder der FHIT-Expression ist mit einer ungünstigen Prognose des Patienten korreliert.^{70, 88, 89}

Das myc-Gen ist ein Proto-Onkogene, welches zur Klasse der Transkriptionsfaktoren gehört. Aktiv wirkt es als MYC-MAX-Heterodimer und bindet mit hoher Affinität an

CACGTG-Sequenzen, was zur Genaktivierung führt. Grandori et al. wies nach, dass MYC am normalen Zellwachstum und der Proliferation über die direkte Aktivierung von Genen der DNA-Synthese, vom RNA-Metabolismus und der Zellzyklusregulation beteiligt ist. Eine MYC-Aktivierung findet sich sowohl im SCLC wie auch im NSCLC und spielt eine Rolle in der Tumorigenese.⁴⁹

Eine Mutation im Tumorsuppressorgen p53 ist die am häufigsten zu findende Veränderung in Lungenkarzinomen. Bei Schädigungen der DNA kommt es physiologisch zu einem Anstieg der p53-Proteinkonzentration.¹³ P53 wirkt als Transkriptionsfaktor von Genen, die den Zellzyklus regulieren und in der G1-Phase arretieren können.^{2, 83} Dadurch können geschädigte DNA-Abschnitte repariert werden. Bei irreparabler Schädigung der DNA wird die Apoptose, der Zelltod, eingeleitet. Durch Mutationen oder Deletionen im p53-Gen ist die p53-Signalkaskade, die bei zellulärer Irreparibilität die Apoptose anstößt, inaktiv.

1.5. Stadieneinteilung der Lungentumore

Die Stadieneinteilung der Lungenkarzinome stellt eine Möglichkeit dar, die Ausdehnung von Lungenkarzinomen zu definieren. Diese Einteilung der anatomischen Ausbreitung von malignen Tumoren erfolgt in der Regel anhand der weltweit einheitlichen TNM-Klassifikation für Lungenkarzinome (UICC und AJCC 1987).⁵⁶ Entsprechend der Definition des TNM-Systems resultiert die Gruppierung des Lungenkarzinoms in ein Stadium (**Tab.2**).²² Diese Klassifikationen dienen der Standardisierung des therapeutischen Vorgehens und der prognostischen Beurteilung.

Tabelle 2: Die TNM-Klassifikation der Lungenkarzinome (UICC, AJCC⁵⁶)

Klassifikation des Primärtumors nach der TNM-Klassifikation	
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden, oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder Bronchialsekret ohne radiologische oder bronchoskopische Tumorlokalisation
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor maximal 3 cm im größten Durchmesser, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, keine Infiltration proximal eines Lappenbronchus

T2	Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen: Durchmesser mehr als 3 cm Befall des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina Infiltration der viszeralen Pleura Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T3	Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand, Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge
T4	Tumor mit Invasion einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina oder Tumor mit malignem Pleuraerguß oder vom Primärtumor getrennte Tumorherde im gleichen Lappen
Klassifikation des Lymphknotenbefalls nach der TNM-Klassifikation	
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder ipsilateralen Hiluslymphknoten
N2	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraclaviculären Lymphknoten
Klassifikation der Fernmetastasen nach der TNM-Klassifikation	
MX	Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3.: Stadieneinteilung der Lungenkarzinome unter Berücksichtigung von T, N, M. (nach AJCC/UICC 1996)⁵⁶

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium Ia	T1	N0	M0
Stadium Ib	T2	N0	M0
Stadium IIa	T1	N1	M0
Stadium IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIa	T1-T3	N2	M0
	T3	N1	M0
Stadium IIIb	T4	NX	M0
	TX	N3	M0
Stadium IV	TX	NX	M1

Neben der TNM-Klassifikation gibt es für das kleinzellige Lungenkarzinom auch eine Einteilung nach der Marburger Klassifikation (Wolf und Havemann 1995), die aufgrund ihrer Prägnanz einen Eingang in der Klinik gefunden hat.⁹⁷

Tabelle 4.: Stadieneinteilung des kleinzelligen Lungenkarzinoms

Very Limited Disease (VLD)	Primärtumor von Lungengewebe oder viszeraler Pleura umgeben mit maximal Atelektase Kleiner Winkelerguß ohne maligne Zellen Lymphknotenbefall hilär ipsilateral
Limited Disease (LD)	Primärtumor mit Thorax-, mediastinaler Pleura- oder Diaphragmainfiltration

Extensive Disease I (ED I)	Totalatektase einer Lunge
	Lymphknotenbefall mediastinal ipsi- oder kontralateral sowie kontralateral hilär
	Primärtumor mit Herz-, Ösophagus-oder Wirbelsäuleninfiltration
	Maligner Pleuraerguß
	Maligner Perikarderguß
Extensive Disease IIa (ED IIa)	Rekurrens-, Phrenikusparese
	Vena Cava Superior-Syndrom
	Lymphknotenbefall supraklavikulär ipsi-oder kontralateral
Extensive Disease IIb (ED IIb)	Hämatogene Fernmetastasen in einem Organ einschließlich kontralateraler Lunge
	Hämatogene Fernmetastasen in mehr als einem Organ

1.5.1. Histopathologisches Grading

Der Malignitätsgrad eines Tumors ergibt sich aus dessen Differenzierung, Proliferation, Invasivität und Metastasierungsfähigkeit. Zur Bestimmung des geweblichen und zytologischen Differenzierungsgrades wird das Tumorigradung durchgeführt.²⁶

Grading der Lungenkarzinome

- GX Differenzierung kann nicht beurteilt werden
- G1 Gut differenziert
- G2 Mäßig differenziert
- G3 Schlecht differenziert
- G4 Undifferenziert

1.5.2. R-Klassifikation

Die R-Klassifikation beschreibt den postoperativen Nachweis eines Residualtumors (nach UICC).

- RX Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden
- RO Kein Residualtumor
- R1 Mikroskopischer Residualtumor
- R2 Makroskopischer Residualtumor

1.6. Klinik und Diagnostik des Lungenkarzinoms

In den frühen Stadien sind Lungenkarzinome in der Regel symptomlos. Oft werden sie als Zufallsbefund bei einer konventionellen Röntgenroutineuntersuchung entdeckt. Symptome wie Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Husten, Dyspnoe, Hämoptysen, Brustschmerzen und chronische, rezidivierende Pneumonien können Hinweise für das Vorliegen einer Lungenneoplasie ein. Bei fortgeschrittenen Stadien können folgende Symptome auf einen Tumor hinweisen: Nervenlähmungen durch Plexuspareesen mit z.B. Recurrensparese oder Schulterschmerzen, sowie beispielsweise ein epileptischer Anfall, hervorgerufen durch ZNS-Metastasierung. Das Horner Syndrom, charakterisiert durch die Trias: Ptosis, Miosis und Enophthalmus, wird hervorgerufen durch eine Infiltration des zervikalen Sympathikus.²⁸ Eine Besonderheit die vorwiegend beim SCLC auftreten kann, sind die paraneoplastischen Syndrome. Hier liegt eine Produktion von Hormonen oder hormonähnlichen Polypeptiden durch diesen Tumor vor. Beispielsweise führt dabei die ektope ACTH-Produktion zu einem Cushing-Syndrom.

Die Basisdiagnostik bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom besteht aus der bronchoskopischen Untersuchung des Patienten mit gleichzeitiger Probenentnahme zur histologischen Diagnostik der Raumforderungen.^{16, 54} Das Tumormaterial kann direkt oder durch Spülung (Bronchiallavage), Bürstung oder auch invasive Verfahren suspekter Areale gewonnen und aufgearbeitet werden. Ebenso kann Sputum auf das Vorhandensein von abnormen Zellen untersucht werden.^{1, 6, 17}

Die weitere Diagnostik umfasst die Röntgenuntersuchung des Thorax, evtl. unter Durchleuchtung. Hierdurch können Rundherde im Lungenparenchym ab einem Durchmesser von etwa 5-8 mm erkennbar sein. Zur Erfassung der Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors und möglicher Metastasen folgen als weitere Untersuchungsschritte bildgebende Verfahren wie die Computertomographie oder die Kernspintomographie der Lunge.

Die Bestimmung von Tumormarkern aus dem peripheren Blut hat sich aufgrund ihrer geringen Tumorspezifität und aufgrund ihrer Anfälligkeit gegenüber Störfaktoren nicht etabliert. Dennoch können sie zur Kontrolle des Therapieverlaufs eingesetzt werden.^{6, 31, 47} Die wichtigsten Tumormarker beim NSCLC sind CYFRA 21-1 (Zytokeratinfragment) und CEA, während beim SCLC das NSE im Vordergrund steht.⁹⁴

Die Diagnostik der Tumoren ist von Bedeutung für die Erfassung der Tumorausdehnung und dient dem Nachweis von Metastasen. In der Routine werden die Oberbauchsonografie, das Skelettszintigramm, CT-Abdomen und ein CT-Schädel durchgeführt. Dadurch erfolgt die Einteilung eines Lungenkarzinoms in ein Tumorstadium. Nach Festlegung des Tumorstadiums wird unter Berücksichtigung der Histologie die weitere Therapie für den Patienten festgelegt.

1.7.1 Konventionelle Therapieverfahren

Die Therapie der Lungenkarzinome basiert wie bei anderen soliden Tumoren auf der klassischen onkologischen Trias von Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie und wird je nach Tumorstadium unterschiedlich eingesetzt. Prinzipiell kann zwischen der Therapie von nicht-kleinzelligen und kleinzelligen Lungenkarzinomen unterschieden werden. Die Therapie der Wahl bei nicht-kleinzelligen Karzinomen sieht bei den Stadien I - IIIA ein operatives Vorgehen vor mit dem Ziel den Tumor vollständig zu entfernen und hat somit kurativen Charakter.

Die Operabilität wird neben dem Stadium von folgenden Parametern bestimmt: pulmonale Funktion (Vitalkapazität, FEV1) und die potentielle postoperative Residualfunktion der Lunge, die kardiale Funktion und der Allgemeinzustand des

Patienten. Der chirurgische Standardeingriff bei operablen Tumoren ist die Lobektomie mit obligater mediastinaler Lymphknotendisektion. Hat der Tumor zwei Lappen befallen, oder ist der Hauptbronchus mit einbezogen, so wird eine Bilobektomie oder eine Pneumektomie durchgeführt.⁴⁴

In den fortgeschrittenen Stadien IIIB und IV fehlt die Möglichkeit den Tumor in kurativer Absicht zu entfernen. Somit besteht bei diesen Stadien keine Indikation zur operativen Therapie. Im Stadium IIIB wird gegenwärtig die simultane Radiochemotherapie in klinischen Studien geprüft. Bei Patienten mit fernmetastasierten Tumoren ist die palliative Chemotherapie die anzustrebende Therapieform der Wahl. Trotz Weiterentwicklung der Zytostatika führte diese zu einer Verbesserung der Lebensqualität, nicht jedoch zu einer klinisch relevanten Zunahme der Überlebenszeit des Patienten mit Lungenkarzinom. Die Zytostatikaempfindlichkeit der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome ist geringer als bei den kleinzelligen Lungenkarzinomen. Während 28-38% der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC Ansprechen im Sinne einer kompletten Remission (10-20% Ansprechen) oder partiellen Remission zeigten, lag der Anteil bei Patienten mit einem limited oder extended SCLC bei bis zu 80-90%.^{74, 80}

Zur Schmerzlinderung bei Wirbelsäulenmetastasen^{38, 50} oder zur Prophylaxe eines Hirnödems bei Hirnmetastasen kann eine palliative Radiotherapie eingesetzt werden.

Folgende **Therapieschemata** werden gegenwärtig gleichrangig zur Therapie der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (NSCLC) eingesetzt:

Initialtherapie (first line chemotherapy):

- 1) Vincristin/Cisplatin²⁴
- 2) Gemcitabin/Cisplatin⁷⁸
- 3) Gemcitabin: Monotherapie bei älteren Patienten (≥70 Jahre)⁶⁴
- 4) Vinorelbin: Monotherapie bei älteren Patienten (≥70 Jahre)^{23, 36, 90}
- 5) Taxol/Carboplatin^{67, 84}
- 6) Taxotere/Cisplatin⁹
- 7) Cisplatin plus z.B. Vinorelbin plus simultane Radiotherapie⁹³

Rezidivtherapie (second line chemotherapy):

- 1) Docetaxel Mono⁷⁷
- 2) Pemetrexed²⁰

Das kleinzellige Lungenkarzinom unterscheidet sich von den nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen dadurch, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in fast allen Fällen bereits eine Fernmetastasierung vorliegt und in der Regel eine Operabilität nicht mehr gegeben ist. Nur in sehr frühen Tumorstadien (Stadium I-II) kommt bei dieser Tumorart eine operative Therapie in Frage. Im Anschluss erfolgt dann eine adjuvante Chemotherapie, da das kleinzellige Lungenkarzinom chemosensibel ist. Bei allen anderen Tumorstadien wird die primäre Chemotherapie oder eine simultane Chemo- und Radiotherapie, soweit der körperliche Zustand des Patienten es zulässt, angestrebt. Bei adäquater Therapie können selbst im Stadium IV Verlängerungen der Überlebenszeit von bis zu 12 Monaten erreicht werden.²⁸

Folgende **Therapieschemata** werden gegenwärtig zur Therapie der kleinzelligen Lungenkarzinome (SCLC) eingesetzt:

Initialtherapie (first line chemotherapy):

- 1) Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin³³
- 2) Cisplatin, Etoposid⁹⁶
- 3) Etoposid, Ifosfamid, Cisplatin¹⁸
- 4) Epirubicin, Cyclophosphamid, Vincristin⁹⁰
- 5) Taxol/Etoposid/Cisplatin⁶⁸

Rezidivtherapie (second line chemotherapy):

- 1) Topotecan⁶⁶
- 2) Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin³¹

Zumeist werden 4-6 Zyklen durchgeführt, die alle 3 Wochen wiederholt werden. Bei Nichtansprechen der Therapie nach 2 Zyklen sollte auf ein anderes Schema gewechselt werden. Im Falle einer kompletten Remission des Tumors der Lunge kann eine prophylaktische palliative Bestrahlung des Neurokraniums oder des Mediastinums durchgeführt.

Tabelle 5: Therapieschemata bei Lungenkarzinomen

Therapieform	SCLC	NSCLC
primär operativ +Chemotherapie +Strahlentherapie	I + IIA	I - IIIA
simultane Radio- Chemotherapie	III	IIIB
palliative Chemotherapie	IV	IV

1.7.2. Neuere „zielgerichtete“ Therapieverfahren

Als neue Therapien gelten die sogenannten „small molecules“ und Antikörper gegen Tumoroberflächen oder gegen das Tumorwachstum. Vielversprechende Ergebnisse gibt es bei der Anwendung von EGFR – Tyrosinkinaseinhibitoren, wie Erlotinib (Tarceva®). Studien für die Zweitlinientherapie zeigten Ansprechraten von 8,9%⁵³, für Patienten (Subgruppe: Nichtraucher) mit NSCLC im Stadium III/IV wurde sogar ein Überlebensvorteil von 12 Monaten nachgewiesen.³⁹ Ein weiteres neues Medikament ist Bevacizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen VEGF gerichtet, der die Gefäßneubildung des Tumors hemmt.⁷¹ In Phase III Studien zeigten sich in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin Ansprechraten bis zu 27% mit einem verbesserten Gesamtüberleben der Patienten.⁷¹

1.8. Prognose

Die Überlebenszeit für den erkrankten Patienten ist von dem jeweils vorliegenden histologischen Subtyp und vom jeweiligen Tumorstadium (Staging) abhängig. Die Überlebensdaten aller Patienten mit Lungentumoren insgesamt ist schlecht, die 5-Jahresüberlebensrate liegt unter 5%. Patienten mit einem NSCLC zeigten im Stadium I eine mediane 5-Jahresüberlebensrate von 75-80%, während diese im Stadium IV bei <1% lag.

Die nachfolgende Auflistung zeigt die Überlebensdaten von Patienten mit NSCLC (**Tab. 6**).⁵⁸

Tabelle 6: TNM-Stadium-abhängige Überlebenszeit

Stadium	Mediane Überlebenszeit (Monate)	5-Jahresüberlebensrate(%)
Stadium Ia		75-80
Stadium Ib		55-60
Stadium IIa		55-60
Stadium IIb	36	35-45
Stadium IIIa (T3 N1 M0)	36	30-40
Stadium IIIa (T1-3 N2 M0)	16	15
Stadium IIIb	10-12	5
Stadium IV	6	<1

Die Patienten mit SCLC haben unbehandelt die schlechteste Prognose mit einer 1-Jahresüberlebensrate von 4-6%. Ohne Therapie beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten etwa 3 Monate. Eine Übersicht über die Überlebensraten gibt die folgende Auflistung, die sich an der Stadieneinteilung kleinzelliger Lungentumoren nach der Marburger Klassifikation orientiert (Tab.7).¹⁵

Tabelle 7: Überlebensdaten von Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom

	Ohne Therapie	Mit Chemo-/Radiotherapie Limited Disease	Extensive Disease
Mediane Überlebenszeit (Monate)	3-5	14-21	8-10
Überlebensraten in (%)			
• 1 Jahr	4-5	40-70	20-40
• 2 Jahre		15-30	10-20
• 5 Jahre		5-15	0-5
• 10 Jahre		0-5	

1.9. Zielsetzung der Arbeit

Die schlechte Prognose und die geringen 5-Jahresüberlebensraten der Patienten mit Lungenkarzinom zeigen, wie wichtig ein optimales multimodales Therapiekonzept ist. Gegenwärtig ist unklar, wie hoch der Überlebensgewinn einer Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC einzuschätzen ist. Gelingt es, Variablen zu identifizieren, die einen signifikanten Einfluss auf die individuelle Prognose des Patienten haben, ließe sich von Therapiebeginn an die Therapieauswahl optimieren.

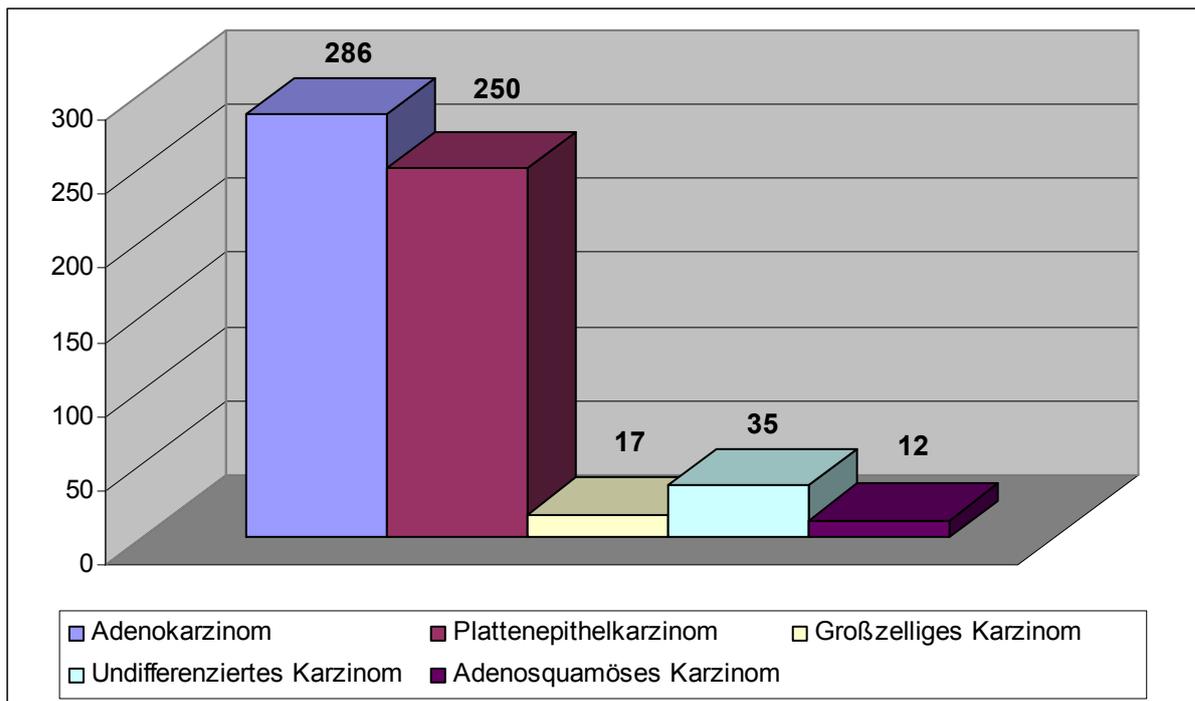
Das Ziel dieser Arbeit war, mittels klinischer und laborchemischer Variablen von 600 Patienten mit NSCLC ein Modell zu entwickeln, welches Patienten in verschiedene Risikogruppen einstuft. Durch den Vergleich der Risikogruppen sollte untersucht werden, wie hoch der Einfluss der palliativen Chemotherapie auf das Gesamtüberleben des Patienten innerhalb einer Risikogruppe ist. Als Variablen sollten Laborparameter wie der Hämoglobin-Wert, der LDH-Wert, die Leukozyten-, Thrombozyten-, und Erythrozytenanzahl, sowie klinische Daten wie das Alter und der Allgemeinzustand der Patienten und der histologische Tumortyp sowie das Tumorstadium berücksichtigt werden. Der Einfluss dieser Werte für das Überleben der Patienten wurde mit Hilfe der Uni- und Multivariatanalysen berechnet.

II. Patienten und Methoden

2.1. Patienten im Überblick

In dieser Studie wurden 600 Patienten aus der Universitätsklinik Düsseldorf oder angegliederten Lehrkrankenhäusern untersucht, die zwischen 1993 und 2004 an einem nicht-kleinzelligen Lungentumor erkrankt waren. Von diesen Patienten wurde vor Therapiebeginn mittels Bronchoskopie oder CT-gesteuerter Punktion eine Biopsie aus der Tumorregion entnommen. Die Diagnose beruhte auf dem immunologischen Nachweis von lungenkarzinomtypischen Mustern wie Zytokeratin- und Chromogranin A, Synaptophysin- und des Thyroid transcription factor-1. Die verschiedenen histologischen Tumorarten waren: 286 Adenokarzinome (47,7%), 250 Plattenepithelkarzinome (41,7%), 17 großzellige Lungenkarzinome (2,7%), 35 undifferenzierte Karzinome (5,9%) und 12 (2%) adenosquamöse Karzinome (**Abb. 4**).

Abbildung 4: Subtypen der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome



Aus den Daten der 600 Patienten wurden folgende Parameter ermittelt:

- Zeitpunkt der Erstdiagnose
- der Todeszeitpunkt (falls verstorben)
- Histologischer Befund
- Klinische Befunde: die Rauchgewohnheiten, das Alter, das Geschlecht der Allgemeinzustand, das Stadium
- Laborchemische Befunde: der LDH-Wert, der Hämoglobin-Wert, die Anzahl der Leukozyten, der Erythrozyten und der Thrombozyten
- Therapeutische Maßnahmen

Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über die Basisdaten der Patienten.

Tabelle 8: Klinische Daten der Patienten mit NSCLC (N=600)

Patienten NSCLC: (n=600)	
--------------------------	--

Durchschnittsalter (in Jahren)	64,67±10,6 (31,5-89,3) *
Geschlecht	446 männlich (74,3%)
	154 weiblich (25,7%)
Raucher/Ex-Raucher	492 (82%)
Nicht-Raucher	42 (7%)
Unbekannt	66 (11%)

*Mittelwert±SD (Spannweite)

Tabelle 9: Laborwerte der 600 Patienten

Laborwerte (N=600)	
LDH (Units/liter)	233,59±196,84*
Hämoglobin (g/dl)	13,2±1,8*
Thrombozyten (µl)	321937±130.385*
Leukozyten (µl)	10.967±7596*
Erythrozyten (Mill./µl)	4,41±0,53*

*Mittelwert±SD (Spannweite)

Der Allgemeinzustand der Patienten ist nach den Kriterien der WHO (volle Aktivität entspricht Grad 0 bis moribund Grad IV) ermittelt worden (**Tab. 10**).

Tabelle 10: Allgemeinzustand des Patienten

Allgemeinzustand	Karnofsky-Index	WHO-Klassifikation	N=558 (%)
Normale Aktivität, keine Beschwerden	100%	0	52 (8,7%)
Geringfügig verminderte Aktivität	90%	0	151 (25,2%)
Deutlich verminderte Aktivität	80%	1	133 (22,2%)
Unfähig zur normaler Aktivität, Patient versorgt sich selbstständig	70%	1	131 (21,8%)
Gelegentliche Hilfe erforderlich	60%	2	67 (11,2%)
Ständige Pflege, häufige Arztbesuche	50%	2	20 (3,3%)
Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	40%	3	3 (0,5%)
Dauernd bettlägerig, Pflegekraft notwendig	30%	3	1 (0,2%)
Schwerkrank, Hospitalisierung	20%	4	
Moribund	10%	4	

Das Überleben der Patienten wurde in Tagen ab dem histologischen Diagnosedatum berechnet. Ebenso erfolgte die Einteilung der Tumorausdehnung nach der TNM-Klassifikation ⁷⁷ und die Zuordnung in das entsprechende Tumorstadium I-IV⁵⁴.

(Tab. 11)

Tabelle 11: Stadieneinteilung der NSCLC nach Histologie geordnet

					Gesamt
Tumorstadium	1	2	3	4	
Adeno-Ca	26	31	75	154	286
Plattenepithel-Ca	27	28	102	93	250
Grosszeller	2	1	9	5	17
nonSCLC	0	2	12	21	35
Adenosquamöses Ca	0	2	4	6	12
Gesamt	55	64	202	279	600

Die Therapie der Patienten erstreckte sich von der Operation, über die Strahlentherapie bis zur Chemotherapie und Kombinationsbehandlungen. 24,2%

(145) der Patienten wurden primär chirurgisch behandelt. Eine primäre chemotherapeutische Behandlung wurde in 36,8% der Patienten (221) verabreicht; 6,2% der Patienten (37) bekamen eine adjuvante Chemotherapie oder eine palliative Chemotherapie bei einem Tumorrezidiv. Im Mittel wurden 5,2 Zyklen verabreicht (Median:4; Spannweite:1-20). Die bevorzugte palliative Chemotherapieoption war zu 73,3% eine Platin-basierende Kombinationstherapie. In 24,4% basierte die Chemotherapie auf eine Gemcitabine Mono- oder Kombinationstherapie mit Vinorelbine. 6 Patienten erhielten ein alternatives Chemotherapeutikum (2,3%). 113 Patienten (18,8%) erhielten eine primäre Strahlentherapie; im Verlauf der Erkrankung bekamen 222 Patienten (37%) zusätzlich zur Primärtherapie eine Strahlentherapie. Eine symptomatisch orientierte Therapie „Best supportive care“ erhielten 121 Patienten (20,2%) (**Tab. 12**).

Tabelle 12: Therapie der Patienten

Therapie	Anzahl	Prozent
keine Therapie	121	20,2
Palliative Chemotherapie	221	36,8
Kurative Operation	145	24,2
Palliative Strahlentherapie	113	18,8

2.2. Verschlüsselung der Daten

Alle gesammelten Daten wurden in einer Microsoft Excel-Datenbank erfasst und anschließend in eine verschlüsselte Form überführt, um mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS die Berechnung der Ergebnisse durchzuführen.

2.3. Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm SPSS 12.0 (Statistical Program for the Social Sciences) verwendet. Als signifikant wurde ein Wert von $p < 0,05$ definiert. Der Mittelwert und der Median mit dem Standardfehler sind für die verschiedenen klinischen Parameter berechnet worden. Nach Kaplan-Meier sind die Überlebenskurven für verschiedene klinischen Variablen mit dem Log-rank Test verglichen worden.⁴⁶ Zensierte Fälle, bei denen Patienten zum Zeitpunkt der Beobachtung noch lebten, oder deren Verbleib unklar war, sind bei der Auswertung und Erstellung der Kaplan-Meier Überlebensfunktionen berücksichtigt und innerhalb

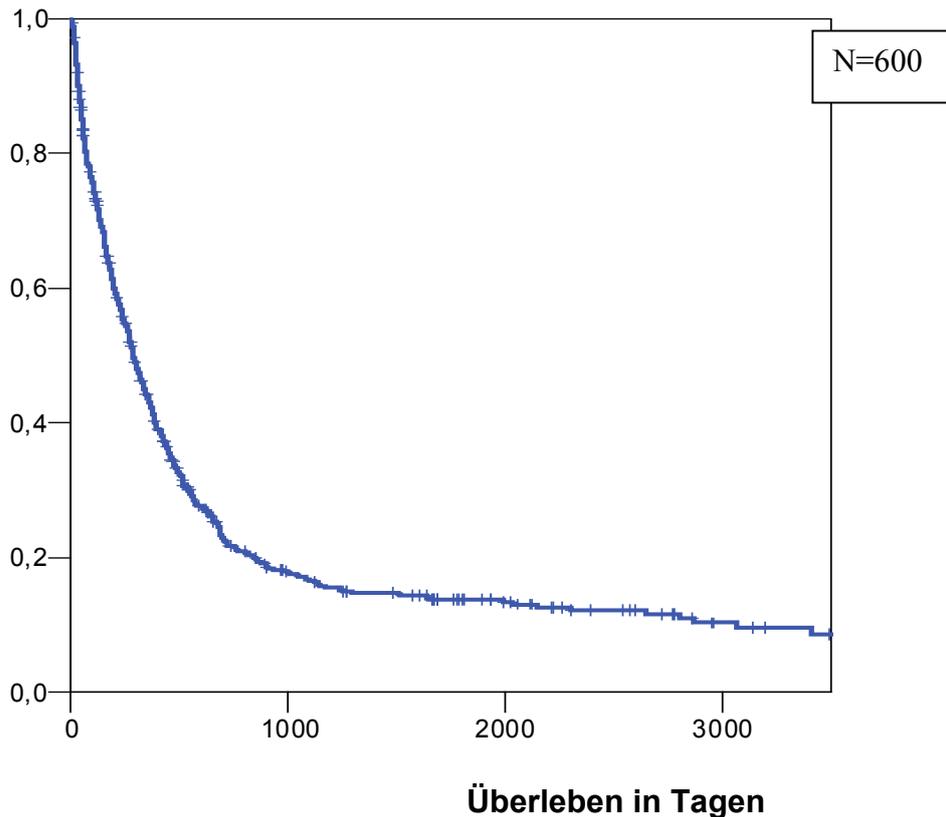
der Grafiken mit einem „+“ markiert. Die Überprüfung dieser prognostischen Parameter mittels der Multivariatanalyse wurde das Cox-Regressionsmodell verwendet. Anhand dieser Ergebnisse wurde der Risikoindex ermittelt.

III. Ergebnisse

3.1. Patienten im Überblick

Das mittlere Alter der 446 Männer (74,3%) und der 154 Frauen (25,7%) betrug $64,67 \pm 10,6$ Jahre (Spannweite: 31,5-89,3 Jahre). Die Überlebensraten für alle 600 Patienten betragen im Median 286 ± 19 und im Mittel 788 ± 59 Tage. Die 1-, 2- und 5-Jahresüberlebensraten betragen 42,7%, 21,8% und 13,8% (**Abb. 5**).

Abbildung 5: Gesamtüberleben der 600 Patienten mit NSCLC



3.2. Identifizierung von klinischen Prognosefaktoren

Mit Hilfe der Kaplan-Meier Überlebensanalysen wurden epidemiologische und klinische Variablen der Patienten ausgewertet. Folgende klinische prätherapeutische erhobene Parameter waren signifikant mit einem schlechteren Überleben der Patienten assoziiert ($p < 0,05$): ein hohes Tumorstadium (I vs. II vs. III vs. IV), ein schlechter Allgemeinzustand (0 vs. I vs. II vs. III vs. IV), ein hohes Alter (> 65 Jahre). Unter den Laborparametern waren ein niedriger Hämoglobinwert (≤ 12 mg/dl), ein erhöhter LDH-Wert (> 240 U/l), ein erhöhter Leukozytenwert ($> 11.000/\mu\text{l}$) und eine von der Norm abweichende Thrombozytenzahl (< 150.000 oder $> 400.000/\mu\text{l}$) mit einem kürzeren Gesamtüberleben der Patienten assoziiert. **(Tab. 13)**

Tabelle 13: Klinische Variablen und deren Einfluss auf das Überleben

Prognostische Variablen	n (%)	Medianes Überleben	p-Wert
Tumorstadium			
I a, b	55 (9,2%)	4466 ± 0	p=0,0158
II a,b	64 (10,7%)	1637 ± 988	p<0,0001
III a,b	202 (33,7%)	276 ± 24	p<0,0001
IV	279 (46,5%)	156 ± 15	
Allgemeinzustand			
0	56 (9,3%)	1008 ± 198	p<0,0001
1	284 (47,3%)	389 ± 27	p<0,0001
2	195 (32,5%)	110 ± 13	p<0,0001
3	22 (3,7%)	17 ± 4	p<0,0001
4	1 (0,2%)	0 ± 0	
Alter			
≤ 65	300	338 ± 28	p=0,0019
>65	300	231 ± 29	
Hb-Wert			
≤ 12	135	175 ± 33	p<0,0001
>12	440	317± 22	
LDH-Wert			
≤ 240	379	332 ± 23	p<0,0001
> 240	135	126 ± 29	
Leukozyten			
≤ 11.000	402	338 ± 23	p<0,0001
>11.000	171	149 ± 17	
Thrombozyten			
150.000-400.000	429	312 ± 22	p=0,0011
< 150.000 >	133	191 ± 25	

Abbildung 6: Einfluss des Tumorstadium auf das Überleben

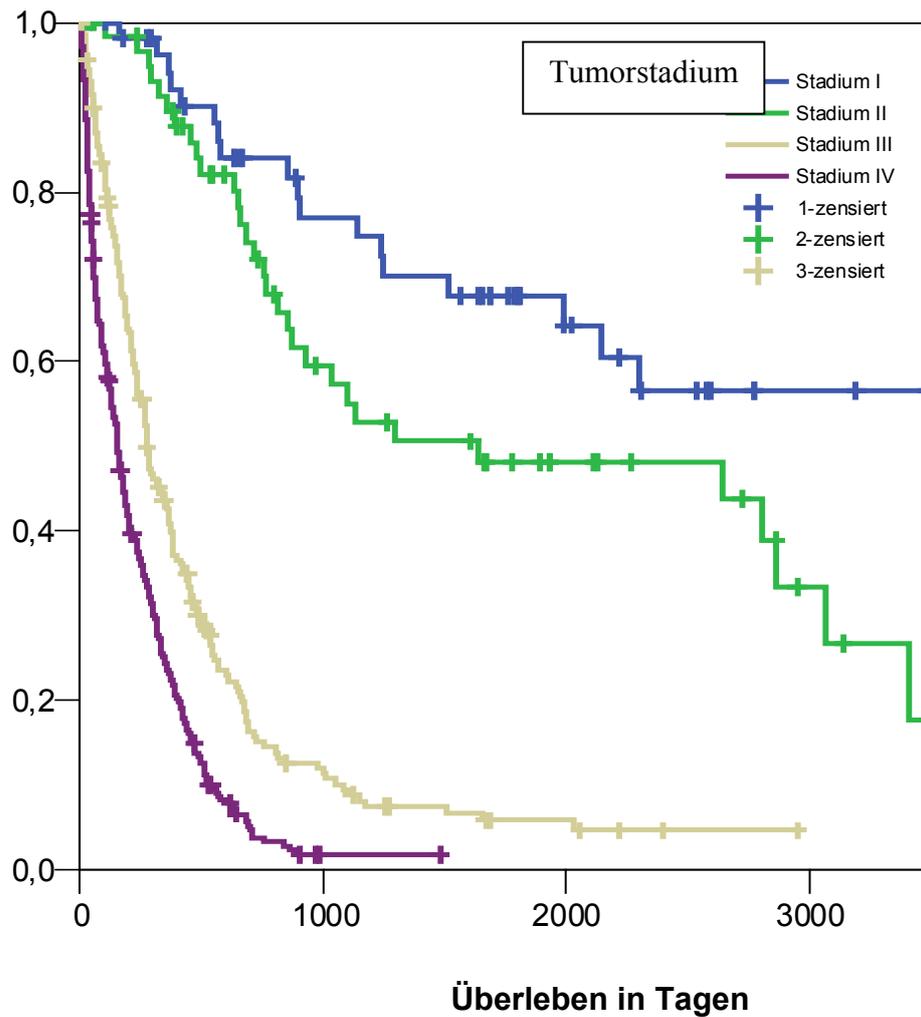


Abbildung 6: Patienten im Tumorstadium I haben eine signifikant längere mediane Überlebenszeit ($p=0,0158$, blaue Linie) mit 4466 ± 0 Tagen im Vergleich zu Patienten im Tumorstadium II (grüne Linie). Diese Patienten wiesen mit 1637 ± 988 Tagen im Vergleich zu Patienten im Stadium III (gelbe Linie) mit 276 ± 24 Tagen ein signifikant längeres medianes Überleben auf ($p<0,0001$). Patienten im Tumorstadium IV (lila Linie) zeigten die kürzeste mediane Überlebenszeit mit 156 ± 15 Tagen ($p<0,0001$).

Abbildung 7: Einfluss des Allgemeinzustandes auf das Überleben

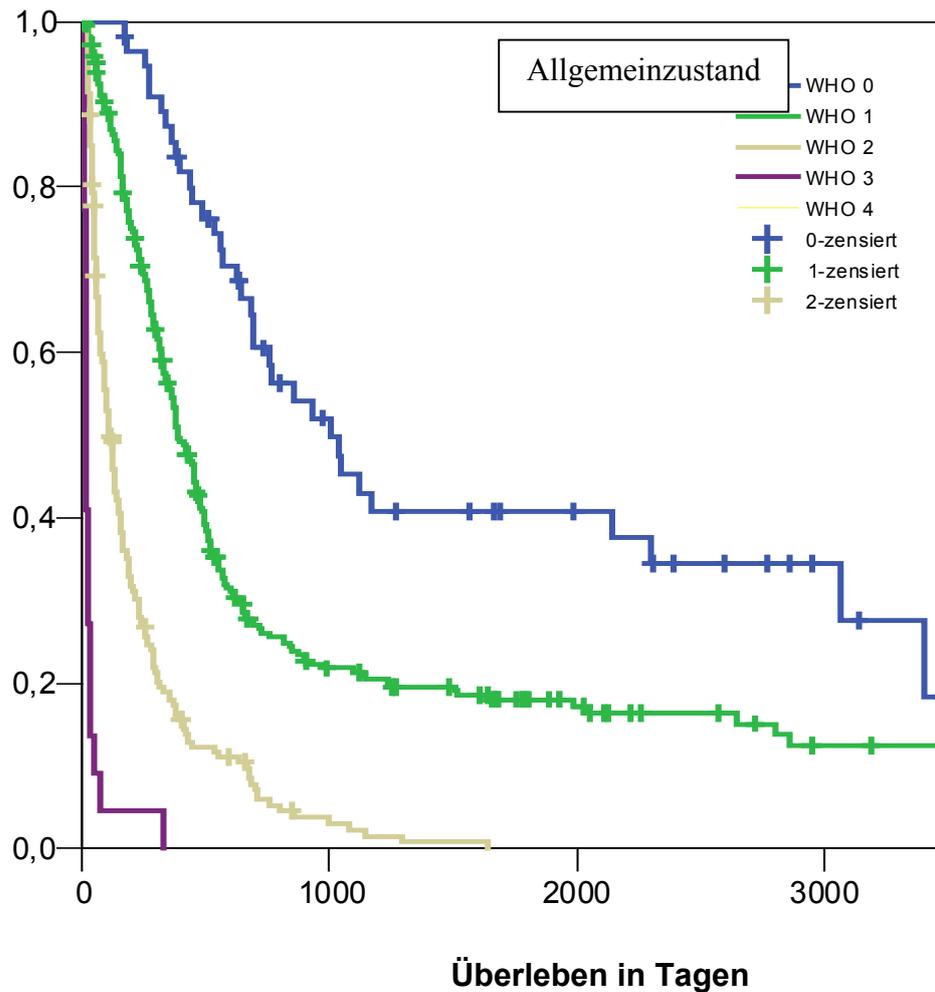


Abbildung 7: Patienten in einem Allgemeinzustand entsprechend WHO I haben mit 1008 ± 198 Tagen eine signifikant längere mediane Überlebenszeit ($p < 0,0001$, blaue Linie) mit im Vergleich zu Patienten im WHO Stadium II (grüne Linie). Diese Patienten wiesen mit 389 ± 27 Tagen im Vergleich zu Patienten im WHO Stadium III (gelbe Linie) mit 110 ± 13 Tagen ein signifikant längeres medianes Überleben auf ($p < 0,0001$). Patienten im WHO Stadium IV (lila Linie) zeigen eine mediane Überlebenszeit von 17 ± 4 Tagen ($p < 0,0001$).

Abbildung 8: Einfluss des Alters auf das Überleben

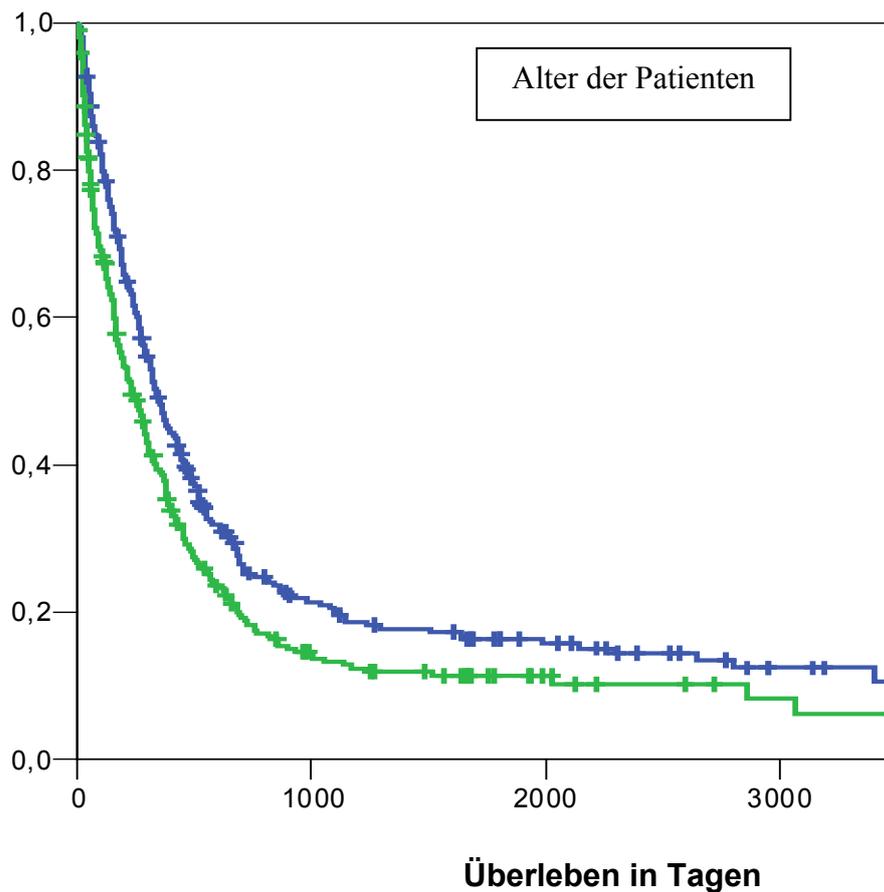


Abbildung 8: Ein signifikanter Unterschied ($p=0,0019$) in der medianen Überlebenszeit zeigte sich beim Vergleich von Patienten mit einem Alter ≤ 65 und >65 Jahren. Die Patienten mit einem Alter ≤ 65 Jahren (blaue Linie) haben eine längere mediane Überlebenszeit von 338 ± 28 Tagen im Vergleich zu 231 ± 29 Tagen für Patienten mit erhöhtem Lebensalter (grüne Linie). Dieses Ergebnis kann nicht auf eine unterschiedliche Behandlungsdauer zurückgeführt werden, da kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Chemotherapiezyklen zwischen den beiden Gruppen ($p=0,505$) bestand.

Abbildung 9: Einfluss des Hämoglobin-Wertes auf das Überleben

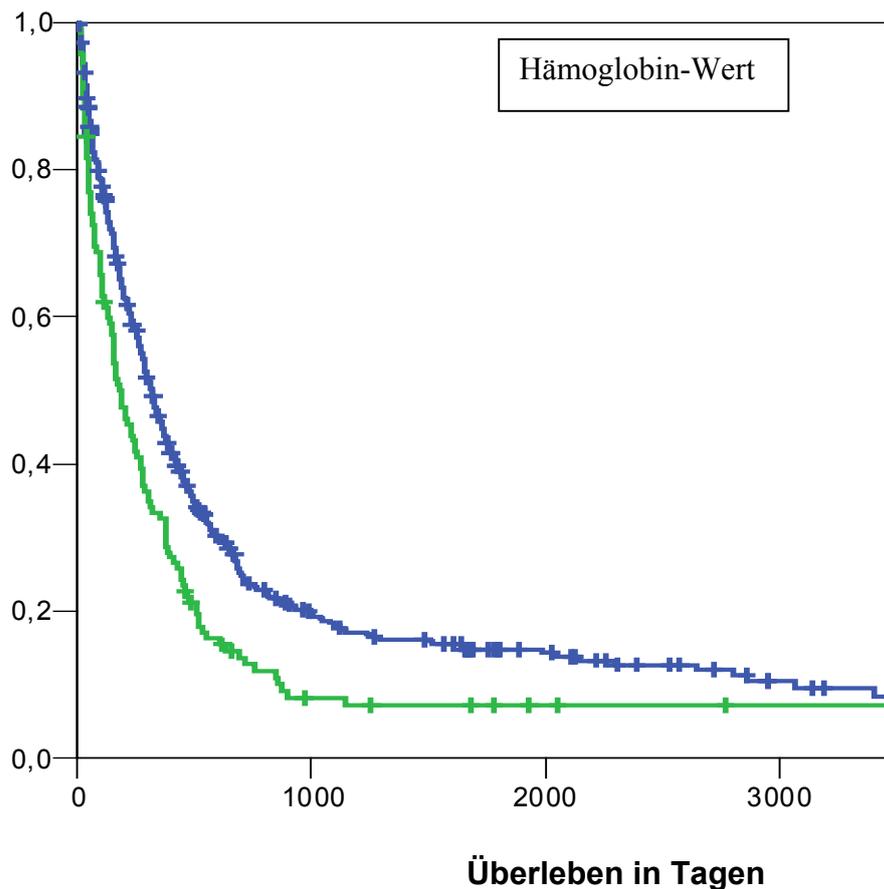


Abbildung 9: Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) in der medianen Überlebenszeit hat sich beim Vergleich von Patienten mit einem normalen Hb-Wert im Vergleich von Patienten mit einem erniedrigten Hb-Wert < 12 g/dl gezeigt. Die Patienten mit einem Hb-Wert ≥ 12 g/dl (blaue Linie) haben eine längere mediane Überlebenszeit von 317 ± 22 Tagen im Vergleich zu 175 ± 33 Tagen für Patienten mit erniedrigtem Hämoglobinwert (grüne Linie).

Abbildung 10: Einfluss des LDH-Wertes auf das Überleben

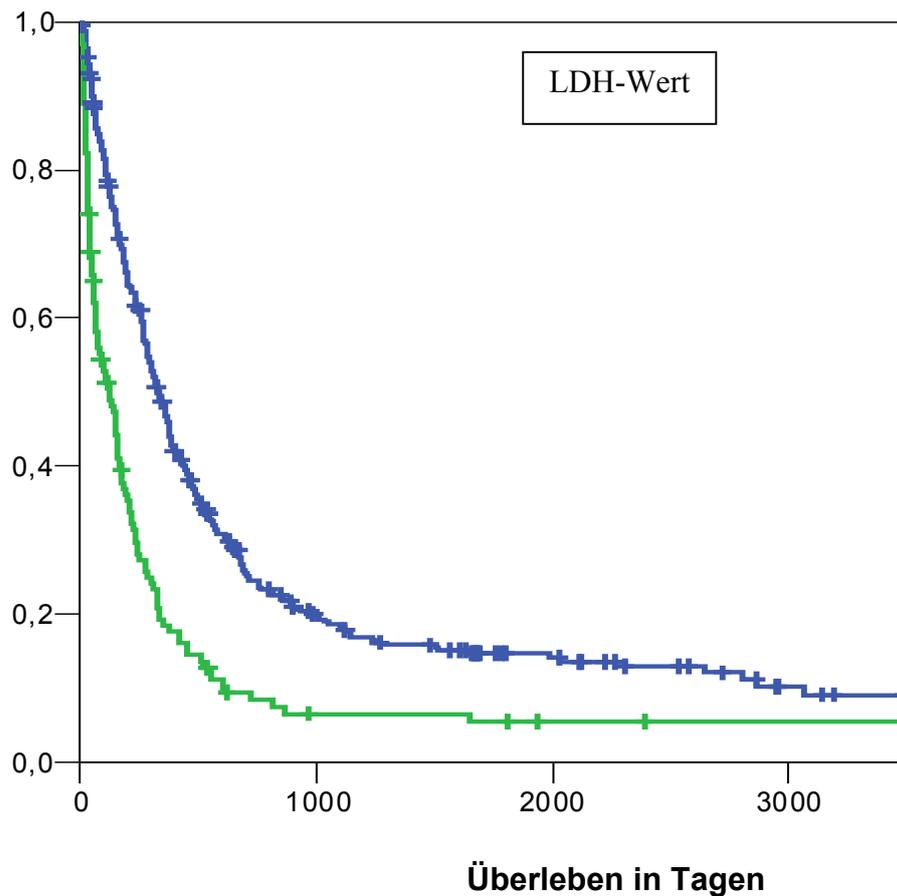


Abbildung 10: Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) in der medianen Überlebenszeit zeigte sich beim Vergleich von Patienten mit einem normalen LDH-Wert zu solchen mit einem erhöhten LDH-Wert >240 Units/l. Letztere haben eine kürzere mediane Überlebenszeit von 126 ± 29 Tagen im Vergleich zu 332 ± 23 Tagen für Patienten mit einem normwertigen LDH-Wert (blaue Linie).

Abbildung 11: Einfluss der Leukozytenzahl auf das Überleben

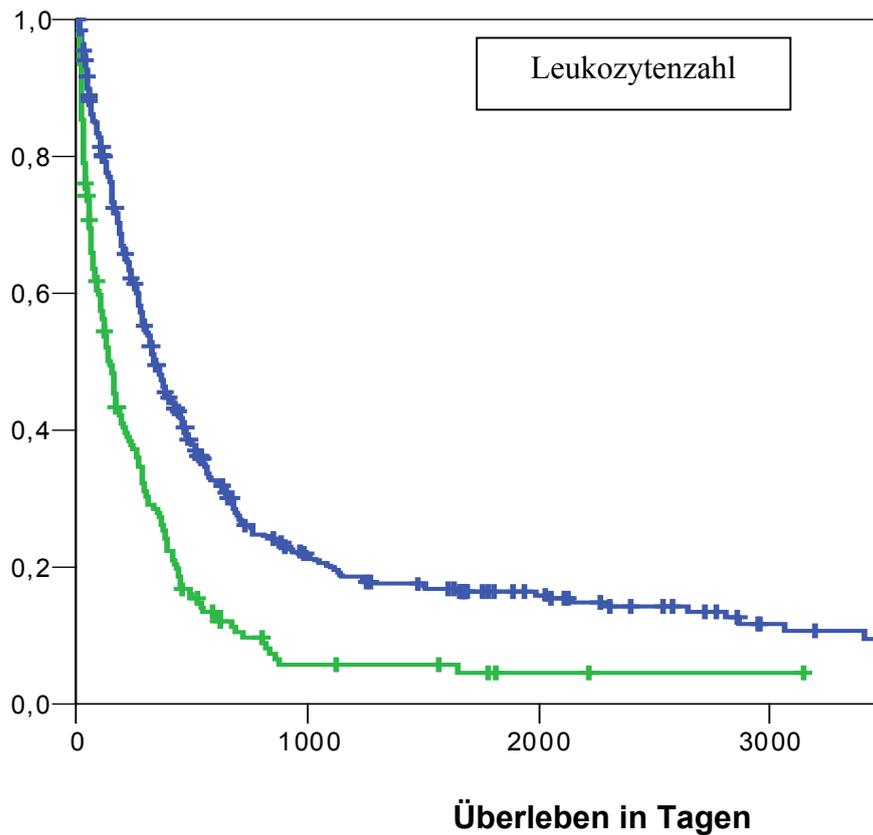


Abbildung 11: Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) in der medianen Überlebenszeit zeigte sich beim Vergleich von Patienten mit normaler Leukozytenzahl ($\leq 11.000/\mu\text{l}$) und erhöhter Leukozytenzahl $>11.000/\mu\text{l}$. Die Patienten mit normaler Leukozytenzahl (blaue Linie) zeigten eine längere mediane Überlebenszeit von 338 ± 23 Tagen im Vergleich zu 149 ± 17 Tagen für Patienten mit einer erhöhten Leukozytenzahl (grüne Linie).

Abbildung 12: Einfluss der Thrombozytenzahl auf das Überleben

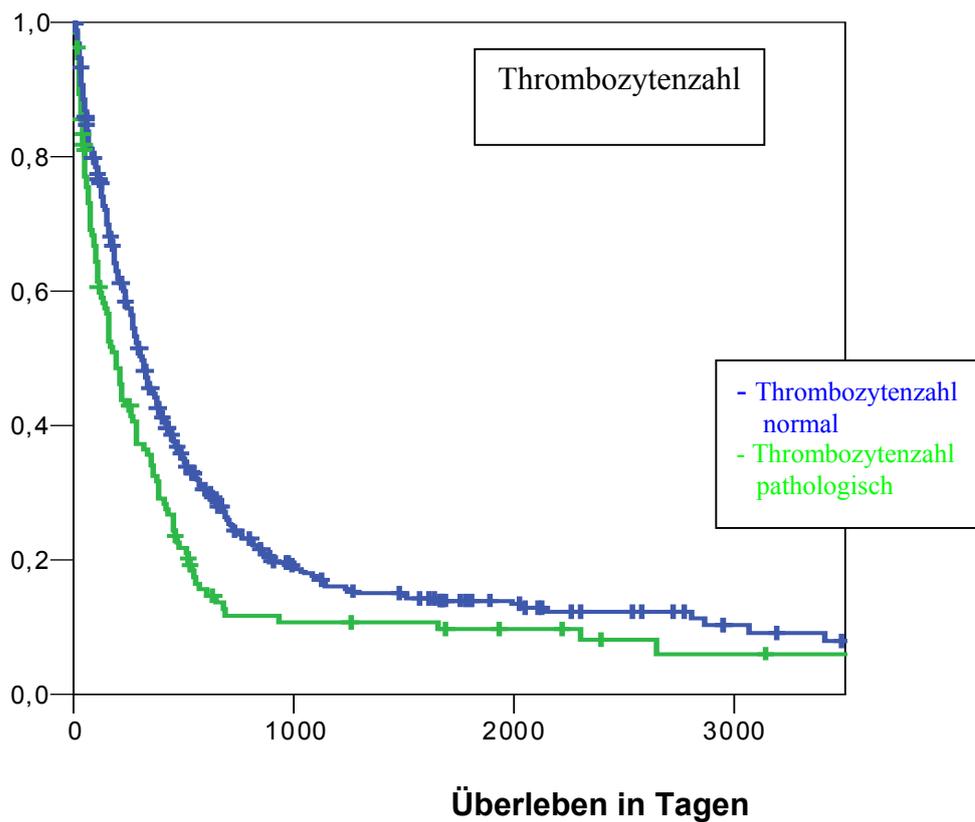


Abbildung 12: Ein signifikanter Unterschied ($p=0,0011$) in der medianen Überlebenszeit zeigt sich beim Vergleich von Patienten mit normaler Thrombozytenzahl im Vergleich von Patienten mit einer erhöhten oder erniedrigten Thrombozytenzahl. Patienten mit normaler Thrombozytenzahl haben eine statistisch längere mediane Überlebenszeit von 312 ± 22 Tagen im Vergleich zu 191 ± 25 Tagen für Patienten mit pathologisch erhöhter oder verminderter Thrombozytenzahl.

3.3. Multivariatanalyse der klinischen und laborchemischen Variablen

In der Univariatanalyse wurden klinische Faktoren identifiziert, die einen Einfluss auf das Überleben der Patienten hatten. Diese waren: das Tumorstadium, der Allgemeinzustand der Patienten, das Alter, sowie folgende Laborwerte vor Therapiebeginn: der Hämoglobin-Wert, der LDH-Wert, die Leukozyten- und Thrombozytenanzahl. In der Multivariatanalyse mit dem Cox-Regressionsmodell wurden folgende Faktoren als unabhängige Variablen identifiziert: das Tumorstadium, der Allgemeinzustand, das Alter, der LDH-Wert und die Leukozytenanzahl. (**Tab. 14**)

Tabelle 14: Ergebnisse der Multivariatanalyse

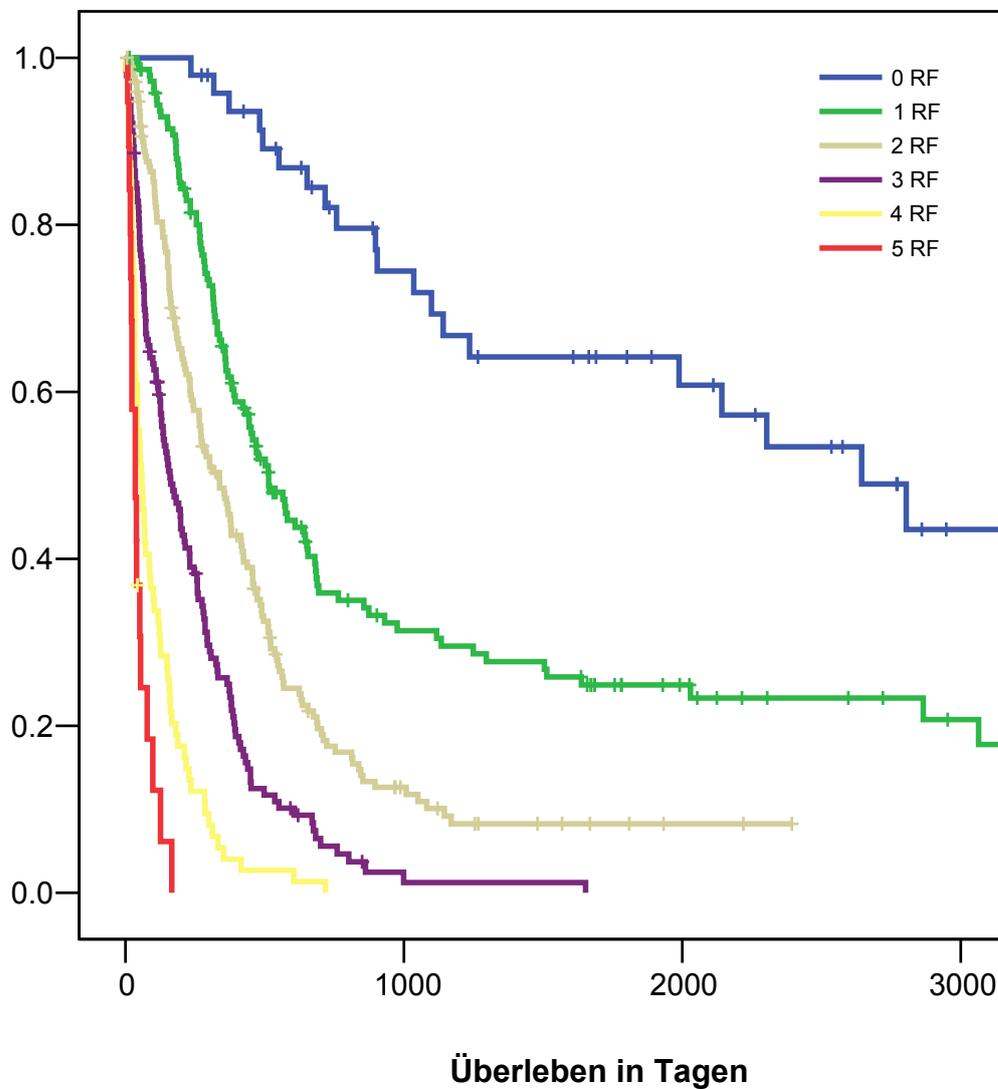
	Relatives Risiko: Exp (B)	P-Wert
A. Alle Patienten (N=600)		
Alter (≤65 Jahre vs. >65 Jahre)	1,33	p=0,008
LDH (≤240units/L vs. >240units/L)	1,91	p<0,0001
Leukozyten (≤11.000/μl vs. >11.000μl)	1,36	p=0,012
Stadium (I vs. II vs. III vs. IV)	2,02	p<0,0001
AZ (0,1 vs. 2,3)	2,51	p<0,0001

Im Gegensatz dazu waren in der Multivariatanalyse das Geschlecht, die Rauchgewohnheiten, der histologische Tumortyp, der Hämoglobinwert und die Thrombozytenanzahl nicht mit dem Überleben der Patienten ($p>0,05$) korreliert. Das individuelle relative Risiko zu Versterben stieg mit der Anzahl der in der Multivariatanalyse ermittelten unabhängigen Risikofaktoren vor Therapiebeginn. Sechs Patientengruppen mit 0-5 Risikofaktoren wurden erstellt und das Gesamtüberleben wurde zwischen den der Gruppen mittels der Kaplan-Meier Methode verglichen. Patienten mit 0, 1 oder 2 Risikofaktoren hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von 64,2%, 24,8% oder 8,3%. Hingegen überlebte kein Patient mit mehr als 3 Risikofaktoren 5 Jahre (**Tab.15, Abb. 13**).

Tabelle 15: Das Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Risikofaktoren

Risikofaktoren	Medianes Überleben in Tagen	Überlebensrate (%)			Risiko-faktoren	P-Wert
		1-JÜR	2-JÜR	5-JÜR		
0 (n=48)	2644 ± 427	95,7	82	64,2	0 vs. 1	p<0,0001
1 (n=144)	514 ± 54	62,5	35,9	24,8	1 vs. 2	p<0,0001
2 (n=173)	336 ± 39	46,9	17,5	8,3	2 vs. 3	p<0,0001
3 (n=140)	160 ± 24	24,9	5,6	0	3 vs. 4	p<0,0001
4 (n=74)	57 ± 13	4,5	0	0	4 vs. 5	p=0,0165
5 (n=19)	35 ± 12	0	0	0		

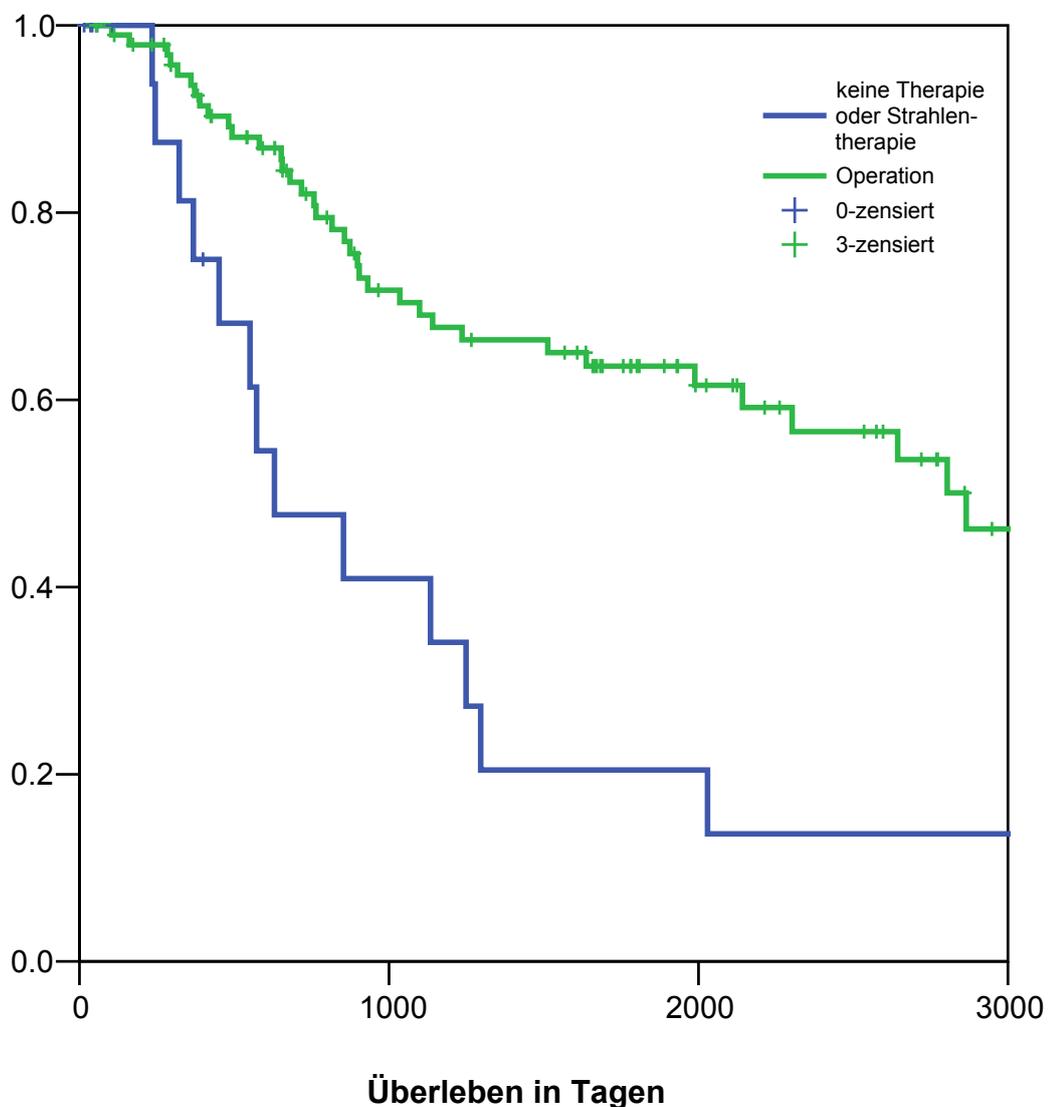
Abbildung 13: Überlebenskurven der 600 Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl der Risikofaktoren



3.3.1. Klinische Prognosefaktoren für Patienten im Stadium I-II

Um den Einfluss der klinischen Faktoren in frühen Erkrankungsstadien zu analysieren wurden 121 Patienten im Stadium I und II näher untersucht. In dieser Gruppe lagen die prätherapeutischen Werte des Hämoglobins, die Leukozytenanzahl, der LDH-Wert, die Thrombozytenzahl und der Allgemeinzustand der Patienten nahezu im Normbereich. Somit wurde außer dem Tumorstadium (S. 30) kein unabhängiger klinischer Prognosefaktor identifiziert. Wie erwartet stellt in diesen Erkrankungsstadien die chirurgische Tumorresektion den limitierenden prognostischen Faktor dar ($p=0,0003$). (**Abb.14**).

Abbildung 14: Überleben in Abhängigkeit von der Therapie im Stadium I und II



Die Abbildung 14 zeigt die Abhängigkeit des Überlebens von der durchgeführten Therapie. Patienten, die eine kurative operative Tumorentfernung in frühen Stadien I

und II erhielten, zeigten erwartungsgemäß eine signifikant längere Überlebenszeit ($p=0,0003$) mit 2865 ± 387 Tagen (grüne Linie) im Vergleich zu 630 ± 90 Tagen für Patienten in frühen Stadien I und II, die keine Therapie oder nur eine palliative Strahlentherapie erhielten (blaue Linie).

3.3.2. Klinische Prognosefaktoren für Patienten im Stadium III-IV

Als nächstes wurden die 479 Patienten in den Tumorstadien III und IV hinsichtlich ihrer prognostischen Faktoren untersucht. Folgende klinische Variablen waren unabhängig mit dem Überleben assoziiert: Allgemeinzustand, Alter, Leukozytenanzahl, Hämoglobin-Wert, LDH-Wert und das Vorhandensein von Metastasen. Da die Mehrzahl der Patienten sich im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium III oder IV befanden, wurde mit der Multivariatanalyse geprüft, ob die klinischen Variablen für diese Patientengruppe signifikant blieben. Wie in **Tabelle 16** dargestellt waren die 5 für die Gesamtgruppe ermittelten Risikofaktoren auch in dieser stadienbezogenen Subgruppe signifikant. Der Hämoglobinwert fiel in der Multivariatanalyse als unabhängiger Faktor heraus.

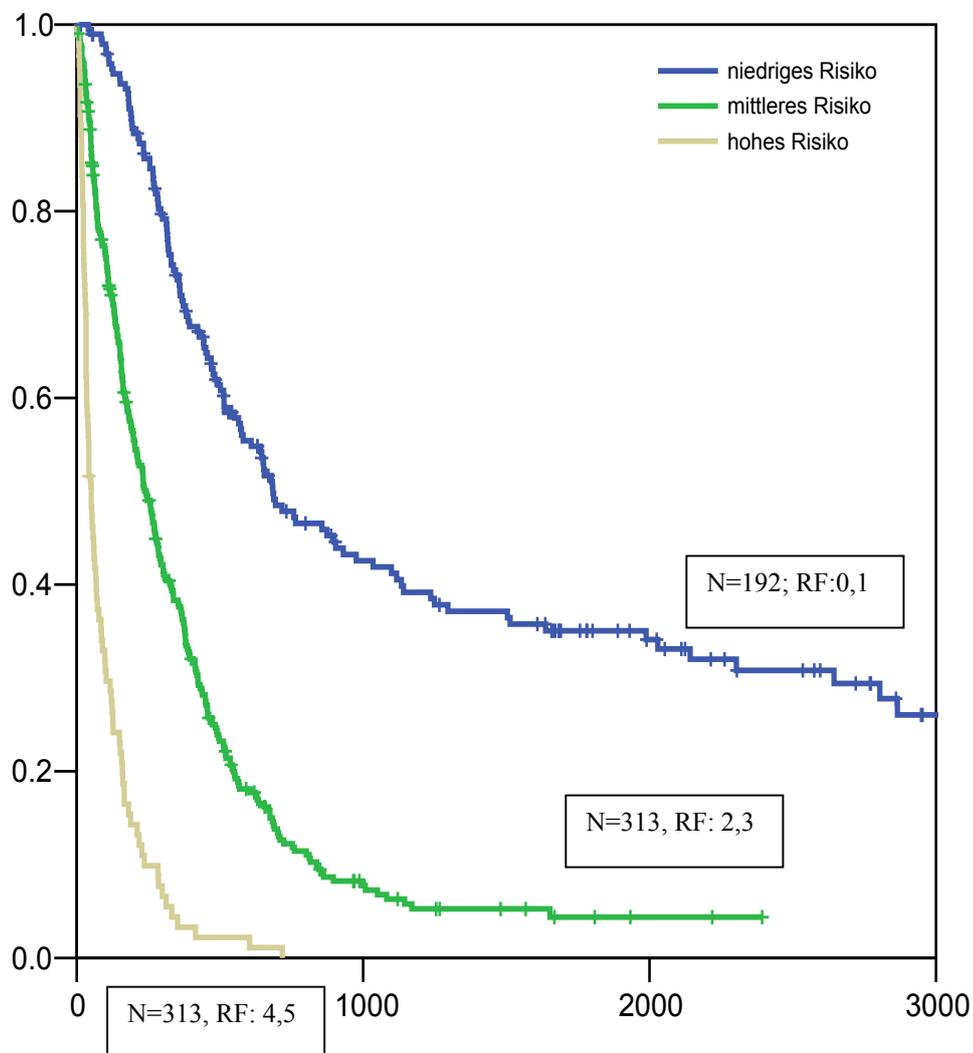
Tabelle 16: Ergebnisse der Multivariatanalyse

	Relatives Risiko: Exp (B)	P-Wert
Patienten im Stadium III/IV (N=479)		
Alter (≤ 65 Jahre vs. >65 Jahre)	1,35	$p=0,009$
LDH (≤ 240 U/l vs. >240 U/l)	1,92	$p<0,0001$
Leukozyten ($\leq 11.000/\mu\text{l}$ vs. $>11.000\mu\text{l}$)	1,29	$p=0,044$
Stadium (III vs. IV)	1,56	$p<0,0001$
AZ (0,1 vs. 2,3)	2,49	$p<0,0001$

3.4. Einteilung der Patienten in Risikogruppen entsprechend der Zahl der prognostischen Faktoren

In Anlehnung zu dem oben genannten Risikofaktorenmodell wurde ein stadienadaptierter Index gebildet und somit Gruppen mit unterschiedlichem Prognoserisiko identifiziert: eine Niedrigrisikogruppe (0,1 Risikofaktor), eine Gruppe mit mittlerem Risiko (2,3 Risikofaktoren) und eine Hochrisikogruppe (4,5 Risikofaktoren). Bei den Risikofaktoren handelt es sich das Tumorstadium, den Allgemeinzustand der Patienten, das Alter, sowie folgende Laborwerte vor Therapiebeginn: der LDH-Wert, die Leukozytenanzahl. Abbildung 15 zeigt die Risikogruppeneinteilung zunächst erneut für alle 600 Patienten.

Abbildung 15: Überlebenskurven der Risikogruppen für alle Patienten (N=600)



Risiko Gruppe	Risikofaktor	MST (Tagen)	Risiko Gruppe	P-Wert
1.niedriges Risiko	0,1 (n=192)	685 ± 111	1 vs. 2	p<0,0001
2.mittleres Risiko	2,3 (n=313)	243 ± 21	2 vs. 3	p<0,0001

3.hohes Risiko	4,5 (n=95)	51 ± 8
----------------	------------	--------

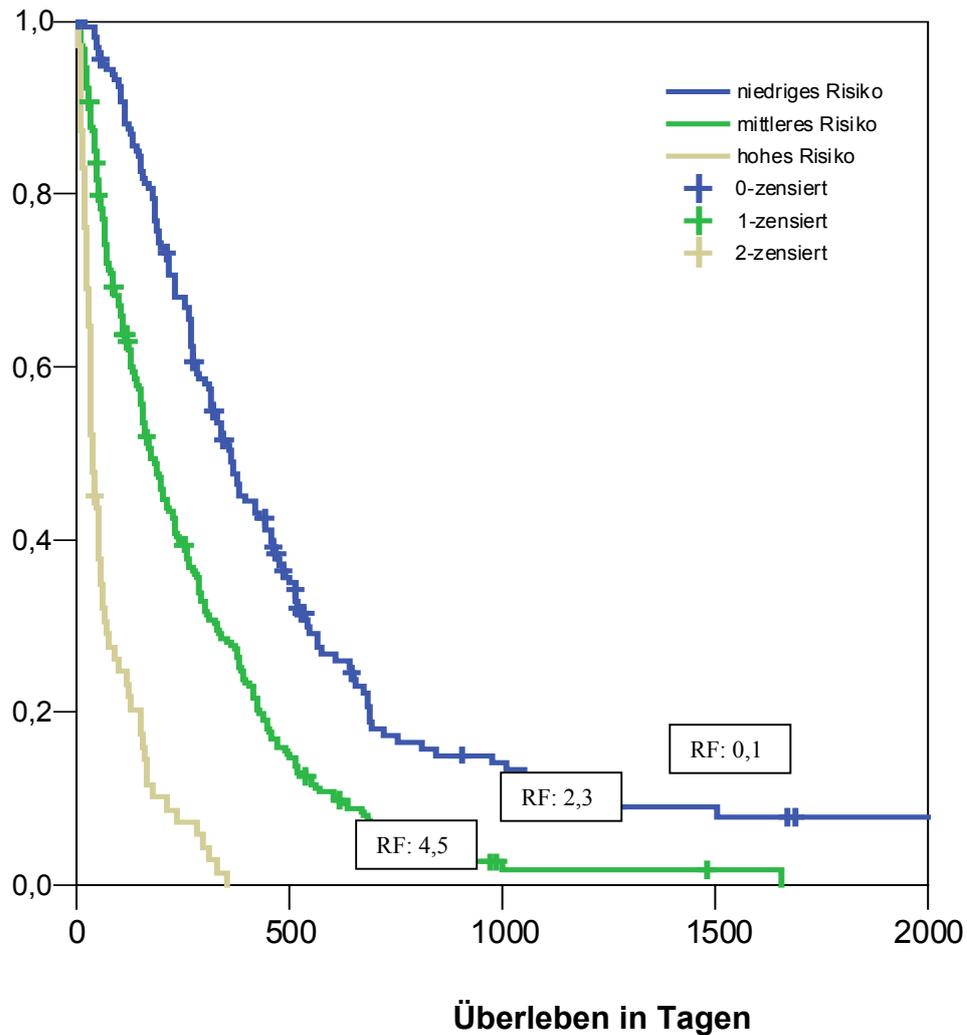
Die 1-Jahresüberlebensrate für die Niedrigrisikogruppe betrug 70,9%, für die mittlere Risikogruppe 36,5% und für die Hochrisikogruppe 3,5%.

Betrachtet man nur die Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV und teilt diese anhand der ermittelten Risikofaktoren dem Allgemeinzustand, dem Alter, der Leukozytenanzahl, dem LDH-Wert und dem Vorhandensein von Metastasen in die drei Risikogruppen ein, ergeben sich folgende Werte: die mediane Überlebenszeit und die 1-Jahresüberlebensrate betrug für die Niedrigrisikogruppe 361 Tage und 48,96%, für die mittlere Risikogruppe 176 Tage und 27,8% und für die Hochrisikogruppe 39 Tage und 0% (**Tab. 17**).

Tabelle 17: Risikogruppen für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC

Risiko Gruppe	Risikofaktor	MST (Tagen)	Risiko Gruppe	P-Wert
1.niedriges Risiko	0,1 (n=162)	361 ± 27	1 vs. 2	p<0,0001
2.mittleres Risiko	2,3 (n=245)	176 ± 15	2 vs. 3	p<0,0001
3.hohes Risiko	4,5 (n=72)	39 ± 8		

Abbildung 16: Überlebenskurven der Risikogruppen für Stadium III und IV



Die Abbildung 16 zeigt die Darstellung der Überlebenskurven von Patienten unterteilt in die drei Risikogruppen. Patienten mit keinem oder einem Risikofaktor (blaue Linie) hatten ein signifikant längeres Überleben ($p < 0,0001$) mit einer medianen Überlebenszeit von 361 ± 27 Tagen im Vergleich zu Patienten mit zwei oder drei Risikofaktoren (grüne Linie), deren mediane Überlebenszeit 176 ± 15 Tagen betrug. Die schlechteste Prognose wiesen Patienten mit vier oder fünf Risikofaktoren auf (gelbe Linie), deren mediane Überlebenszeit war signifikant verkürzt (39 ± 8 Tage; $p < 0,0001$).

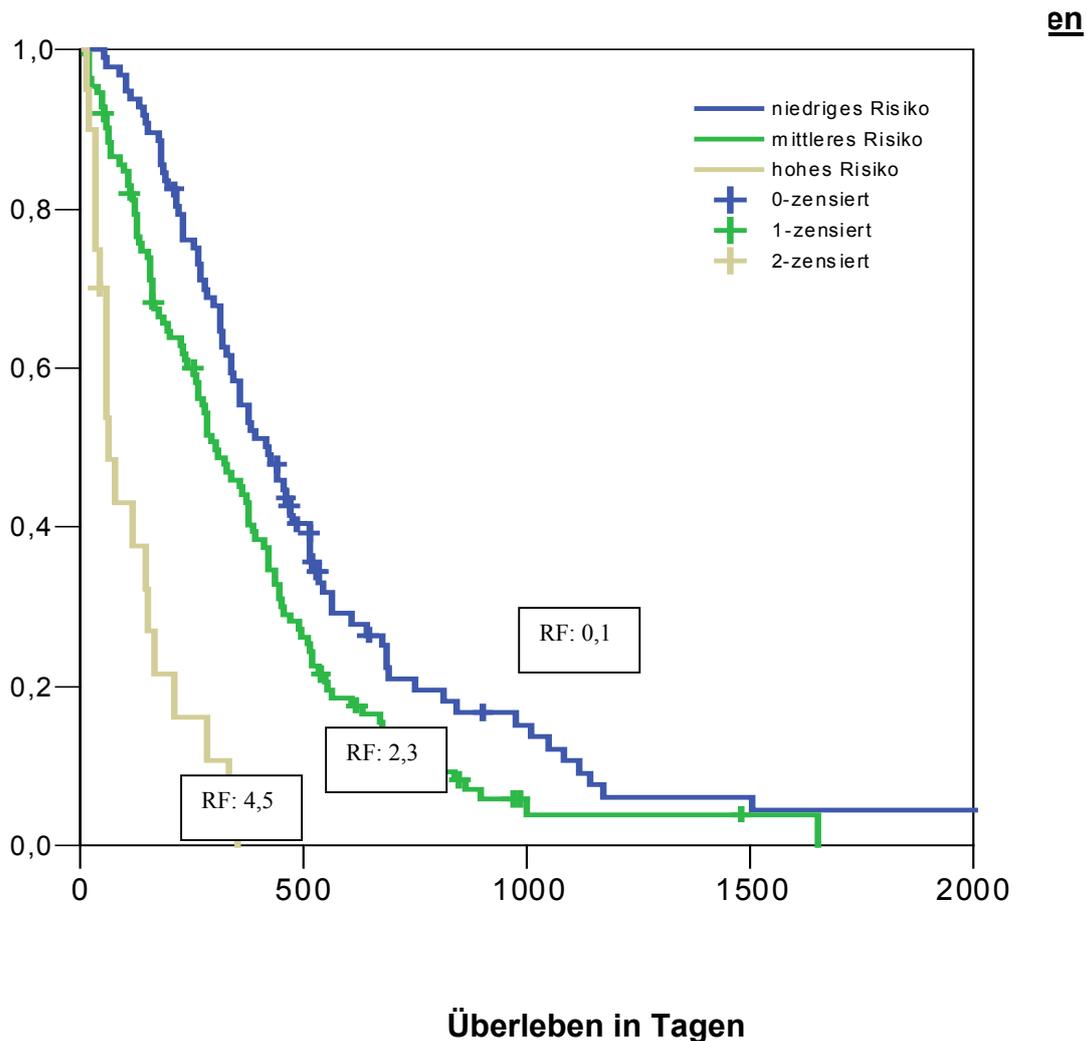
3.5. Einfluss der palliativen Chemotherapie auf das Gesamtüberleben innerhalb der Risikogruppen

Um den Einfluss der Chemotherapie auf das Überleben der 479 Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV zu analysieren wurden zwei Gruppen gebildet: Gruppe 1 bestehend aus 229 Patienten, die mit konventioneller Chemotherapie behandelt wurden und Gruppe 2 bestehend aus 250 Patienten die keine Chemotherapie erhielten. Angelehnt an das Risikofaktorenmodell für Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium III und IV wurden jeweils drei Gruppen mit niedrigem (0 und 1 Risikofaktor), mittlerem (2 und 3 Risikofaktoren) und hohem Risiko (4 und 5 Risikofaktoren) gebildet. (**Tab. 18**) und diese Patienten hinsichtlich ihrer Überlebenszeit verglichen. Die Risikofaktoren waren der Allgemeinzustand, das Alter, die Leukozytenanzahl, der LDH-Wert und das Tumorstadium (III versus IV).

Tabelle 18:

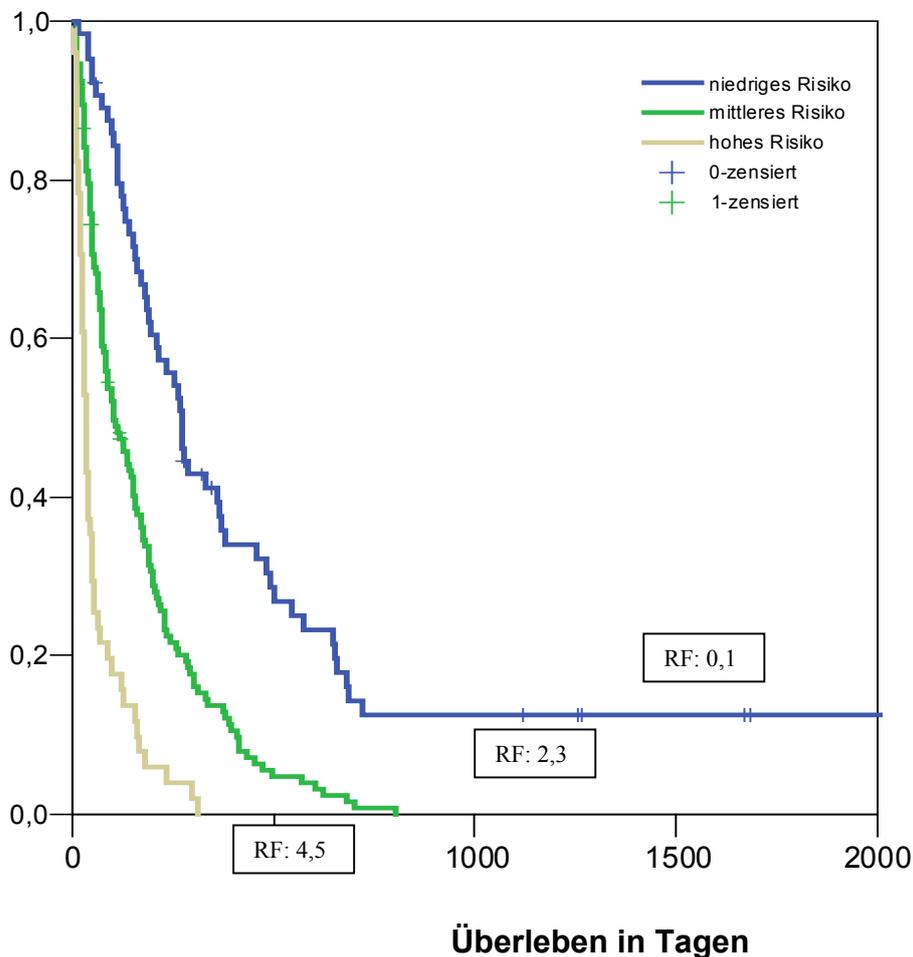
Risiko Faktoren	Gruppe	Medianes Überleben (Tage)	1-Jahres Überleben %	2-Jahres Überleben %	5-Jahres Überleben %
	<i>Keine</i>				
Niedriges Risiko (0,1) n =65	<i>Chemotherapie</i>	271 ± 24	39,35	12,52	0
Niedriges Risiko (0,1) n =97	Chemotherapie	421 ±46	55,33	20,93	4,57
	<i>Keine</i>				
Mittleres Risiko (2,3) n=133	<i>Chemotherapie</i>	105 ± 20	13,76	8,2	0
Mittleres Risiko (2,3) n=112	Chemotherapie	302 ± 38	58,18	10,93	0
	<i>Keine</i>				
Hohes Risiko (4,5) n=52	<i>Chemotherapie</i>	33 ± 3	0	0	0
Hohes Risiko (4,5) n=20	Chemotherapie	66 ± 13	0	0	0

Abbildung 17: Überlebenskurven von 229 chemotherapierten



Die Abbildung 17 zeigt die Darstellung der Überlebenskurven von Patienten, die eine Chemotherapie erhielten. Sie ist unterteilt in die drei Risikogruppen: Patienten mit keinem oder einem Risikofaktor (blaue Linie) hatten ein längeres Überleben ($p=0,0063$) mit einer medianen Überlebenszeit von 421 ± 46 Tagen im Vergleich zu Patienten mit zwei oder drei Risikofaktoren (grüne Linie), deren mediane Überlebenszeit 302 ± 38 Tagen betrug. Die schlechteste Prognose wiesen Patienten mit vier oder fünf Risikofaktoren auf (gelbe Linie), deren mediane Überlebenszeit mit $(66 \pm 13$ Tagen signifikant verkürzt war ($p<0,0001$)).

Abbildung 18: Überlebenskurven von 250 Patienten ohne Chemotherapie, mit Zuordnung in die entsprechenden Risikogruppen

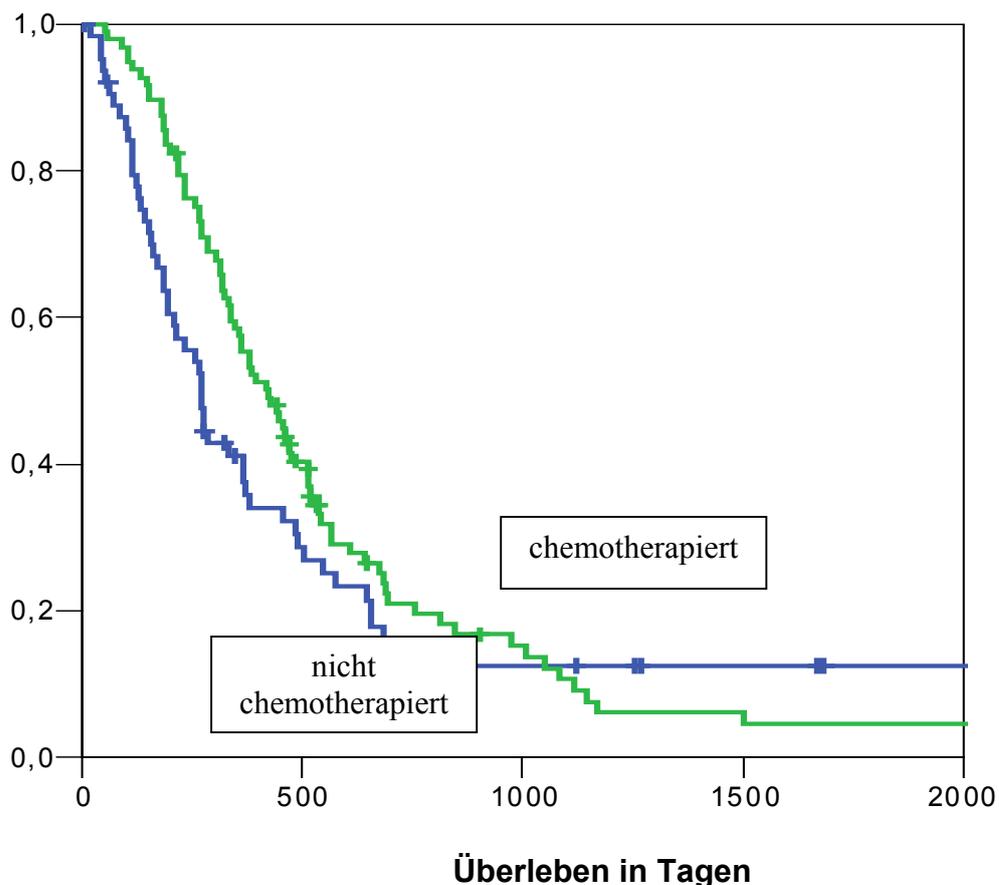


Die Abbildung 18 zeigt die Darstellung der Überlebenskurven von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die keine Chemotherapie erhielten. Sie ist unterteilt in die drei Risikogruppen: Patienten mit keinem oder einem Risikofaktor (blaue Linie) hatten ein längeres Überleben ($p < 0,0001$) mit einer medianen Überlebenszeit von 271 ± 24 Tagen im Vergleich zu Patienten mit zwei oder drei Risikofaktoren (grüne Linie), deren mediane Überlebenszeit 105 ± 20 Tagen betrug. Die schlechteste Prognose wiesen Patienten mit vier oder fünf Risikofaktoren auf (gelbe Linie), deren mediane Überlebenszeit war signifikant verkürzt (33 ± 3 ; $p < 0,0001$).

3.5.1. Vergleich von chemotherapeutisch behandelten und unbehandelten Patienten innerhalb einer Risikogruppe

In der Niedrigrisikogruppe mit 0 bis 1 prognostischen Parameter zeigt sich ein nicht signifikanter Vorteil im medianen Überleben von 5 Monaten (271 vs. 421 Tagen; $p=0,1939$). Patienten mit mittlerem Risiko definiert durch 2 oder 3 prognostischen Parametern zeigten einen Zugewinn von 6,4 Monaten, wenn sie chemotherapiert worden waren (302 Tage vs. 271 Tage; $p<0,0001$). In der Hochrisikogruppe, die 4 oder 5 ungünstige Prognosefaktoren aufwies, hatten die Patienten mit Chemotherapie einen Zugewinn von einem Monat im Vergleich zu den Patienten ohne Chemotherapie (66 Tage vs. 33 Tage; $p=0,0076$).

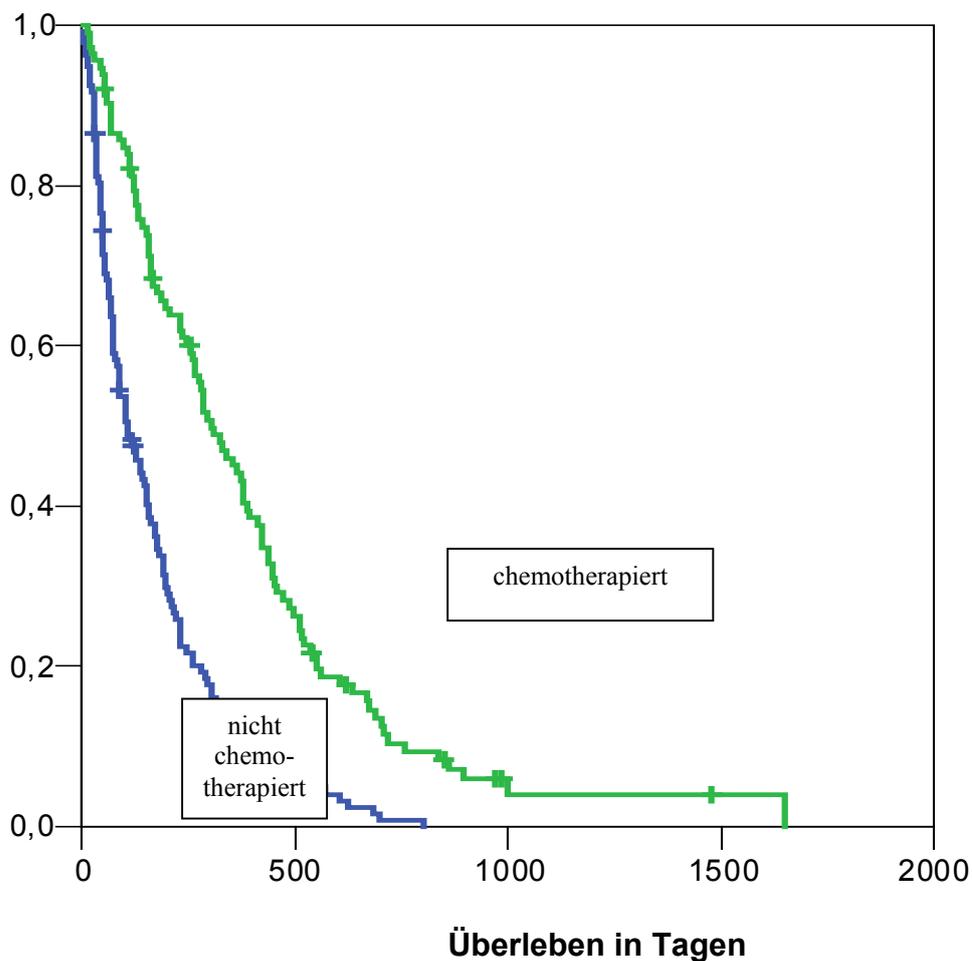
Abbildung 19: Patienten mit keinem oder 1 Risikofaktor
Überleben in Abhängigkeit von der palliativen Chemotherapie



Die Abbildung 19 zeigt die Darstellung der Überlebenskurven von Patienten der Niedrigrisikogruppe mit keinem oder einem prognostischen Marker. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Vorteil im Überleben der Patienten mit verabreichter Chemotherapie ($p=0,1939$).

Abbildung 20: Patienten mit 2 oder 3 Risikofaktoren

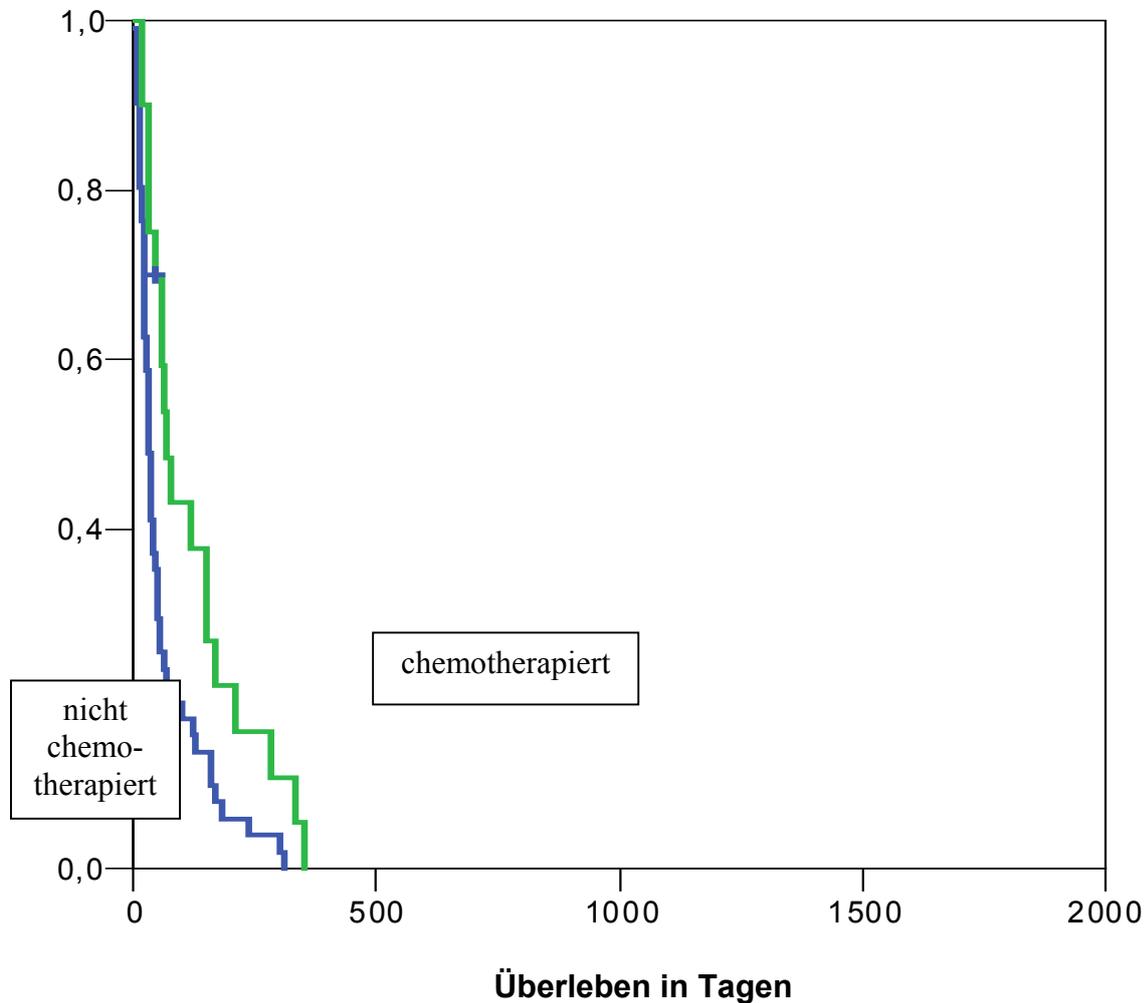
Überleben in Abhängigkeit von der Therapie



Die Abbildung 20 zeigt die Darstellung der Überlebenskurven von Patienten mit einem mittleren Risiko (2 oder 3 prognostische Marker). Chemotherapierte Patienten (grüne Linie) hatten ein signifikant längeres Überleben ($p<0,0001$) mit einer medianen Überlebenszeit von 302 ± 38 Tagen im Vergleich zu Patienten, die keine Chemotherapie erhielten (blaue Linie), deren mediane Überlebenszeit 105 ± 20 Tagen betrug.

Abbildung 21: Patienten mit 4 oder 5 Risikofaktoren

Überleben in Abhängigkeit von der Therapie



Die Abbildung 21 zeigt die Darstellung der Überlebenskurven von Patienten der Hochrisikogruppe mit 4 oder 5 prognostischen Markern. Chemotherapierte Patienten (grüne Linie) hatten ein signifikant längeres Überleben ($p=0,0076$) mit einer medianen Überlebenszeit von 66 ± 13 Tagen im Vergleich zu Patienten, die keine Chemotherapie erhielten (blaue Linie), deren mediane Überlebenszeit 33 ± 3 Tagen betrug.

IV. Diskussion

In dieser Arbeit wurde der Einfluss einer Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom untersucht. Hierfür wurden 600 Patienten herangezogen und zunächst die Prognosefaktoren univariat und multivariat ermittelt. Es fanden sich in der Univariatanalyse folgende Prognosefaktoren, die zu Therapiebeginn mit dem Gesamtüberleben der Patienten assoziiert waren: das Tumorstadium (I vs. II vs. III vs. IV), der Allgemeinzustand (0 vs. I vs. II vs. III vs. IV), das Alter (> 65 Jahre), der Hämoglobinwert (≤ 12 mg/dl), der LDH-Wert (>240U/l), der Leukozytenwert (>11.000/ μ l) und eine von der Norm abweichende Thrombozytenzahl (<150.000; >400.000/ μ l). In der Multivariatanalyse wurden das Tumorstadium, der Allgemeinzustand, das Alter, der LDH-Wert und der Leukozytenwert als unabhängige prognostische Faktoren identifiziert. Nicht dagegen ein niedriger Hämoglobinwert und eine von der Norm abweichende Thrombozytenzahl.

In der Literatur identifizierte Maeda et al.⁵² in seiner Studie bei 261 Patienten mit NSCLC im Stadium III und IV den Allgemeinzustand, einen pathologischen LDH-Wert und das Krankheitsstadium als unabhängige prognostische Faktoren mit Einfluss auf das Überleben. Im Einklang mit unseren Ergebnissen fand auch Caglayan et al.¹² bei 304 Patienten mit einem NSCLC im Stadium IIIB und IV ein hohes Alter (<70 Jahre vs. >70 Jahre) sowie einen erhöhten LDH-Wert als Risikofaktoren. Auch Paesman et al.⁶² identifizierte in seinen Studien bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ein erhöhtes Alter als unabhängigen prognostischen Faktor. Die Gründe hierfür könnten in einer reduzierten oder fehlenden Therapie bei älteren Patienten liegen, da bei dieser Patientengruppe häufig Komorbiditäten vorliegen. Hierzu zählen kardiovaskuläre oder pulmonale Begleiterkrankungen, aber auch ein erhöhtes therapeutisch bedingtes Infektionsrisiko, die einen Einfluss auf die Therapieentscheidung beim älteren Patienten haben können. Im Gegensatz dazu wird der Einfluss der Leukozytenanzahl und des Hämoglobinwertes weiterhin diskutiert. Aoe et al.⁵ fand eine Assoziation zwischen einem niedrigen Hb-Wert oder einer Thrombozytose als ungünstige Prognosefaktoren in seinen Studien. Dies könnte durch eine Knochenmarksinfiltration des Tumors oder durch eine Interaktion von Tumorzellen mit dem Immunsystem begründet sein. Birgegard et al.¹⁰ beschreibt eine Überexpression von inflammatorischen Cytokinen, wie Interleukin-I, Interferon γ

und Tumor Nekrosefaktor (TNF). Diese Cytokine können eine Hämolyse und ein verkürztes Überleben von roten Blutzellen bewirken. Auch eine Unterdrückung von erythropoetischen Progenitorzellen und eine inadäquate Erythropoetin-Produktion durch die Cytokine wurde nachgewiesen. Ein weiterer möglicher Faktor für die schlechte Prognose anämischer Patienten sieht Hockel et al.⁴⁰ in der hypoxischen Kondition der Patienten. Eine Strahlen- und Chemotherapie ist unter gut oxigenierten Verhältnissen effektiver.⁴⁰

Bei der Analyse des Gesamtkollektivs von 600 Patienten mit NSCLC zeigte sich, dass mit steigender Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren auch das individuelle Risiko eines Patienten zu versterben stieg. Die 1-Jahresüberlebensrate bei Patienten ohne die hier ermittelten Risikofaktoren betrug 95,7%, dagegen überlebte kein Patient bereits mit drei Risikofaktoren das erste Jahr. Betrachtet man nur die Patienten im fortgeschrittenen Stadium III und IV, so finden sich dieselben prognostischen Marker wie in der Gesamtgruppe. Dieses Ergebnis ist für die weitere Therapie entscheidend, da oft die Frage bleibt, welcher Patient behandelt werden soll und ob eine Chemotherapie bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren (z.B. hohes Alter, reduzierter Allgemeinzustand) einen Vorteil bringt. Zur Klärung dieser Frage entwickelten wir in Anlehnung an den Shipp-Index einen risikoadaptierten Index zur Einteilung der Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium in verschiedene Risikogruppen. Margaret Shipp⁷⁸ erstellte 1994 für Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) ein Risikomodell zur Identifizierung von Patientenrisikogruppen zur Therapieoptimierung. Dieser Index basierte auf Patientendaten, die das Alter, den LDH-Wert, das Tumorstadium, den Allgemeinzustand und den extranodalen Tumorbefall als Risiko identifizierte und berücksichtigte. In unserem Modell erfolgte die Identifizierung von Patientensubgruppen durch Addition der einzelnen Risikofaktoren. Es wurden drei Risikogruppen ermittelt. Mit Hilfe dieser Unterteilung gelang eine prognostische Abschätzung des Patienten. Die Überlebenszeit der Patienten mit keinem oder einem Risikofaktor in der Niedrigrisikogruppe betrug im Median 12 Monate. In der mittleren Gruppe bei Patienten mit zwei oder drei Prognosefaktoren sank die Überlebenszeit auf ca. 6 Monate. Die schlechteste Prognose zeigten Patienten mit vier oder fünf prognostisch ungünstigen Marker, die eine Überlebenszeit von lediglich 1 Monat aufwiesen.

In der Literatur finden sich weitere Indices zur Einteilung der NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium in Risikogruppen. Maeda et al.⁵² untersuchte 261 Patienten retrospektiv. In seiner Analyse teilte er sein Kollektiv anhand der ersten signifikanten Variable (Allgemeinzustand) auf. Die Subpopulationen wurden durch die zweite, signifikante Variable, dem Stadium dem Patienten weiter unterteilt und somit Patientensubgruppen mit unterschiedlichem Risiko erstellt. Durch diese statistische Methode identifizierte er auch den Serum-Albumin-Wert und das Vorhandensein von Lebermetastasen als prognostische Marker. Albain et al.³ zeigte anhand der gleichen Methode bei 904 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, dass der Allgemeinzustand, der Hämoglobin-Wert, das Alter und der LDH-Wert prognostische Marker darstellen. Ebenso fand Paesmans et al.⁶² bei 1052 Patienten verschiedene Risikogruppen anhand der Variablen des Tumorstadiums, des Allgemeinzustandes, des Gewichtsverlustes und der Anzahl der Neutrophilen.

In allen Studien^{52, 62} wurde das Tumorstadium als wichtiger Prognosefaktor ermittelt. Im Gegensatz zu den Patienten im fortgeschrittenen Stadium stellt für Patienten mit NSCLC im Stadium I-II die chirurgische Tumoresektion die einzige Möglichkeit der Heilung dar. Unsere Daten gehen konfirm mit diesem Ergebnis. Die chirurgische Therapie stellt im Stadium I und II einen unabhängigen Faktor für das Überleben der Patienten dar ($p < 0,0001$). Ginsberg et al.³⁴ empfiehlt in Abhängigkeit von der pulmonalen Restfunktion mindestens die Durchführung der Lobektomie bei T1N0-Tumoren. Bei guter Vitalkapazität ist in Abhängigkeit von der Tumgröße eine Pneumektomie anzustreben. Eine zusätzliche mediastinale Lymphknotenresektion vermindert die Rezidivhäufigkeit bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall. Im Gegensatz zu den Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium haben die weiteren von uns identifizierten Risikofaktoren für die Patienten im Stadium I-II keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p > 0,05$). Somit bleibt für diese Gruppe die chirurgische Tumoresektion Therapie der Wahl.

Die vorliegende Arbeit untersuchte nun den Einfluss der Chemotherapie auf die Prognose der Patienten im Stadium III-IV. Hierzu wurden die Patientenrisikogruppen weiter unterteilt: in Patienten, die eine Chemotherapie erhielten und in Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, sondern nur nach den Grundsätzen der „best supportive care“ oder palliativen Strahlentherapie behandelt wurden.

Betrachtet man nun die Patienten mit einem hohen Risiko (4 oder 5 Risikofaktoren), so zeigten chemotherapierte Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil von einem Monat (Median: 2,2 Monate) im Gegensatz zu Patienten, die keine Chemotherapie erhielten (Median: 1 Monat). In der mittleren Risikogruppe (2 oder 3 Risikofaktoren) findet sich der deutlichste Unterschied im Überleben zwischen chemotherapierten und nicht-chemotherapierten Patienten. Hier lebten die mit Chemotherapie behandelten Patienten durchschnittlich 6,5 Monate länger als die unbehandelten Patienten. Betrachtet man die Patienten in der Niedrigrisikogruppe so findet man ein längeres Überleben von 5 Monaten unter den Patienten mit Chemotherapie. Dieses Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant (14 Monate vs. 9 Monate; $p=0,19$).

Untersucht man die Therapiemöglichkeiten für inoperable Patienten, so findet sich in einigen Studien ein signifikanter Vorteil bei der Applikation von Chemotherapeutika. Shajeeem et al.⁷⁶ beschreibt einen Gewinn im medianen Überleben von 17 Wochen (10 Wochen vs. 27 Wochen) bei der Gabe von Cisplatin/Docetaxel im Vergleich zur Gruppe der „best supportive care“. Gleichzeitig steigt aber auch die Rate an Nebenwirkungen und Komplikationen durch die Therapie (Mukositis, Anämie, Infektionen) und es sinkt die Lebensqualität.⁶⁰ Diese Studien berücksichtigten nicht die Risikofaktoren, die ich in meiner Arbeit identifiziert habe. In Kombination mit meinen Daten könnte ein Patientenkollektiv isoliert werden, welches gut auf die Chemotherapie anspricht und bei gutem allgemeinen Ausgangszustand auch die Nebenwirkungen gut verträgt. Eine andere Studie von Dancey et al.¹⁹ untersuchte bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC den Lebensgewinn unter einer Chemotherapie mit Doxetacel (second line) im Vergleich zum Verlust der Lebensqualität. Doxetacel brachte den Patienten einen signifikanten Lebensvorteil mit wenig Einschränkungen der Lebensqualität und reduzierter Tumorsymptomatik. Dies zeigt, dass weniger aggressive Chemotherapeutika auch bei Patienten angewandt werden können, die sich in einem leicht reduzierten körperlichen Allgemeinzustand befinden. Insgesamt bewirkt eine Chemotherapie im Stadium III bei Patienten in einem guten Allgemeinzustand eine Lebensverlängerung. Im Stadium IIIB und IV hat die Chemotherapie lediglich eine palliative Wirkung und nur einen geringen lebensverlängernden Effekt. Unter den weltweit getesteten Zytostatikakombinationen konnte sich keine Variante als eindeutig überlegen

durchsetzen. Letztendlich muss im Einzelfall die Entscheidung zur Chemotherapie in Bezug zur Nutzen-Lasten-Relation gestellt werden. Die Ergebnisse unserer Arbeit bezüglich des individuellen Patientenrisikos können hierzu unterstützend beitragen.

In dieser Arbeit haben wir klinische Risikofaktoren identifiziert, mit deren Hilfe sich Patienten zu Risikogruppen zuordnen lassen. Entsprechend dieser Risikogruppen kann man die bevorzugte Therapie für jeden Patienten individuell diskutieren. In der Niedrigrisikogruppe hatten die Patienten von einer Chemotherapie mit einem rechnerischen Überlebensvorteil von 5 Monaten profitiert. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant. Patienten mit einem mittleren Risiko zeigten einen klaren Vorteil zugunsten einer chemotherapeutischen Behandlung. Hier empfiehlt sich die Durchführung einer Chemotherapie, da sie zu einem signifikant verlängerten Überleben der Patienten führt. In der Hochrisikogruppe zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil; jedoch betrug der Benefit lediglich 1 Monat bei einem Gesamtüberleben von 2 Monaten. Aus klinischer Sicht ist dieser Vorteil der Chemotherapie nur marginal und wird möglicherweise überwogen durch die Einschränkung der Lebensqualität durch die Nebenwirkungen einer Chemotherapie. Somit sollte eine Therapie auf den dem Grundsatz der „best supportive care“ in diesen Fällen erwogen werden.

Das Ergebnis dieser Arbeit zeigt, dass trotz einer Vielzahl von Therapiemöglichkeiten des Lungenkarzinoms in jedem einzelnen Fall basierend auf die in dieser Arbeit genannten Risikofaktoren individuell über die beste Behandlung für den Patienten entschieden werden sollte. Das erstellte Prognosemodell trägt dazu bei, 3 Subgruppen von Patienten mit einem individuellen Risiko zu identifizieren und unterstützt den Kliniker und möglicherweise auch den Patienten in seiner Entscheidung über die beste individuelle Therapie.

VI. Literaturverzeichnis

1. Abdel-Salam M, Mayall BH, Chew K, Silvermann S et al (1988) Prediction of malignant transformation in oral epithelial lesions by image cytometry. *Cancer* 62:1981-1987
2. Agarwal ML, Agarwal A, Taylor WR et al (1995) P53 controls both the G2/M and the G1 cell cycle check points and mediates reversible growth arrest in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci* 92:8493-8497
3. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M (1991) Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 19:1618-1626.
4. Andachi H, Yashima K, Koda M et al (2002) Reduced Fhit expression is associated with mismatch repair deficiency in human advanced colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 87:441-445
5. Aoe K, Hiraki A, Maeda T, et al (2005) Serum Hemoglobin Level Determined at the First Presentation is a Poor Prognostic Indicator in Patients with Lung Cancer. *Intern Med* 44(8):800-804
6. Athanassiadou P, Psyhoyou H, Kyrkou K et al (1995) Expression of keratins and carcinoembryonic antigen in bronchial squamous metaplasia and lung carcinoma. *Acta Cytologica* 39-6: 1161-1166
7. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD (2005) The 2004 World Health Organisation classification of lung tumors. *Semin Roentgenol* 40(2): 90-97
8. Becker N, Wahrendorf J: Kapitel 9: Lunge: 306-336; *Krebsatlas der BRD 1981-1990, 3.Auflage (1994)*, Springer Verlag, Berlin

9. Betticher D, Tötsch M (2003) Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 21:1752-1759
10. Birgegard G, Aapro MS, Bokemeyer et al (2005) Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology* 68:3-11
11. Breuer RHJ, Postmus PE, Smit ET (2005) Molecular pathology of non-small cell lung cancer. *Respiration* 72:313-330
12. Caglayan B, Fidan A, Salepci B et al (2004) Effects of prognostic factors and treatment on survival in advanced non-small cell lung cancer. *Tuberk Toraks* 52(4):323-332.
13. Campling BG, El-Deiry WS (2003) Clinical implications of p53 mutation in lung cancer. *Mol Biotech* 24:141-156
14. Carbone DP (1997) The biology of lung cancer. *Semin Oncol* 24(4): 388-401
15. Chute JP, Venzon DJ, Hankins L et al (1997) Outcome of patients with small cell lung cancer during 20 years of clinical research at the US National Cancer Institute. *Mayo Clin Proc* 72:901-912
16. Cohen MH: Diagnosis, staging and therapy. *Lung Biology in Health and Disease*, Vol.10 (1978) edited Curtis C. Harris: 1504-1527; Marcel Dekker, New York
17. Cortese DA (1992) Prognostic value of sputum. *Chest* 102-5: 1315-1316
18. Czownicki Z, Pasz P, Michalek A et al (2000) [Use of etoposide, ifosfamide and cisplatin (EIP) for treatment of inoperable non-small cell lung cancer]. *Pneumonol Alergol Pol* 68(9-10):411-416

19. Dancey J, Sheperd FA, Gralla RJ et al (2004) Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell-lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 43:183-194
20. De Marinis F, De Petris L (2004) Pemetrexed in second-line treatment of non-small cell lung cancer. *Oncology* 18:38-42
21. Delbrück H: *Lungenkrebs*, S.23, 3.Auflage (2003) Kohlhammer Verlag
22. Denoix PF (1946) Enquete permanent dans les centres anticancereux. *Bull Inst Nat Hyg* 1:70-75
23. Depierre A, Lemarie E, Dabouis G et al (1991) A phase II study of Navelbine (vinorelbine) in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 14(2):115-119
24. Depierre A, Chastang C, Quoix E et al (1994) Vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial. *Ann Oncol* 5(1):37-42
25. Doll R, Hill AB (1952) A study of the etiology of carcinoma of the lung. *British Medical Journal* 2:1271-1286
26. Donhijzen K (1998) Histologisches Malignitätsgrading. *Dt Arztebl* 95:2391-2395
27. Drings P (1986) Bronchialkarzinom. Neue Erkenntnisse zur Epidemiologie und Klinik. *Therapiewoche* 36:1628-1632
28. Duale Reihe: Innere Medizin, Sonderausgabe (2001), Tumoren der Bronchien und der Lunge, S.502-510, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
29. Eddy DM (1989) Screening for lung cancer. *Ann Intern Med* 111-3:232-237

30. Fong KM, Sekido Y, Gazdar AF et al (2003) Lung cancer 9: Molecular biology of lung cancer: clinical implications. *Thorax* 58:892-900
31. Franklin WA: The biology of bronchial premalignancy. *Semin Resp Crit Care Med* 17-4:309-321
32. Garfinkel L, Stellmann SD (1988) Smoking and lung cancer in woman: findings in a prospectice study. *Cancer Res* 48(23):6551-6555
33. Giaccone G, Rodriguez JA (2005) EGFR inhibitors: what have we learned from the treatment of lung cancer? *Nat Clin Pract Oncol* 2(11):554-561
34. Ginsberg RJ (1997) Resection of non-small cell lung cancer: how much and by what route. *Chest* 112:203-205.
35. Grandori C, Gomez-Roman N, Felton-Edkins ZA et al (2005) c-Myc binds to human ribosomal DNA an stimulates transcription of rRNA genes by RNA polymerase I. *Nature cell biology* 7(2):668-675.
36. Gridelli C, Perrone F, Gallo C et al (1997) Vinorelbine is well tolerated and active in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A two-stage phase II study. *Eur J Cancer* 33(3):392-327
37. Häußlinger K, Hubert RM: Bronchialkarzinom (1996) *Pneumologie* 50:599-603
38. Hassenstein E.O.M (1997) Strahlentherapie beim Bronchialkarzinom. Was ist Routine, was ist neu? *Atemw.-Lungenkrkh.* 6:322-326
39. Herbst RS, Prager D, Hermann R et al (2005) TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23(25):2892-2899

40. Hockel M, Schlenger K, Aral B et al (1996) Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Res* 56:4509-4515
41. Hunter T (1997) Oncoprotein networks. *Cell* 88:333-346
42. Jahn I, Jöckel KH, Ahrens W et al (1990) Ergebnisse der Epidemiologie des Lungenkrebses bei Frauen. *Pneumologie* 44:114-123
43. Janerich DT, Thompson DW, Varela LR et al (1990) Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med* 323-10: 632-636
44. Jensik R.J. The extent of resection for localized lung cancer. Segmental resection. In: Kittle C.F. (ed.): *Current controversies in thoracic surgery*. Saunders; Philadelphia 1986:175-182
45. Joeckel KH Gesundheitsrisiken durch Passivrauchen, *Dt Ärzteblatt* 97/2000: A-952-2857
46. Kaplan EL, Meier P (1958) Non parametric estimation from incomplete observations. *J Amer Stat Assoc* 53:457-481
47. Kirschner J, Korbmacher T, Müller R et al (1999) Tumormarker im Serum und in der bronchialalveolären Lavageflüssigkeit beim Bronchialkarzinom. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 25-1:24-32
48. Konietzko N, Teschler H: *Asbest und Lunge*. Darmstadt, Steinkopff 1992
49. Krystal GW, Honsawek S, Kiewlich D et al (2001) Indolinone tyrosine kinase inhibitors block kit activation and growth of small cell lung cancer cells. *Cancer Research* 61:3660-3668
50. Laack E, Hossfeld DK (2000) Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. *Dt. Ärztebl* 97:A-373-384

51. Lampert T, Burger M (2004) Rauchgewohnheiten in Deutschland – Ergebnisse des telefonischen Bundes-Gesundheitssurveys 2003. *Das Gesundheitswesen* 66:511-517
52. Maeda T, Ueoka H, Tabata M (2000) Prognostic Factors in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: Elevated Serum Levels of Neuron Specific Enolase Indicate Poor Prognosis. *Jpn J Clin Oncol* 30(12):534-541
53. Massarelli E, Herbst RS (2006) Use of novel second-line targeted therapies in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 33(1):9-16
54. Mori K, Yanase Y, Kaneko M et al (1989) Diagnosis of peripheral lung cancer in cases of tumors 2 cm or less in size. *Chest* 95: 304-308
55. Morr H, Nolte D, Bronchialkarzinom. Ätiologie, Diagnostik-Therapie. Vor- und Nachsorge. Kolloquium der Bad Reichenhaller Forschungsanstalt f. Krankheiten d. Atmungsorgane. 21. und 22. Juni 1986. Dusterl-Verlag Dr.Karl Feistle, Münsche-Deisenhofen 1987
56. Mountain CF (1997) Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111:1710-7
57. Müller KM (1988) Die Bronchialschleimhaut im Vorfeld des Lungenkrebses,. Atemwegs- und Lungenerkrankungen 14-8:370-374
58. Naruke T, Goya T, Tsuchiyar R et al (1998) Prognoses and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Clin Oncol* 10:1927-1932
59. Netter FH: Das Bronchialkarzinom, Farbatlanten der Medizin (1982) Band 4: Atmungsorgane: 158-171; Thieme-Verlag, Stuttgart

60. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, Shparyk Y et al (2006) Phase III trial comparing supportive care alone with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24 (34):5441-7
61. Osann KE (1998) Epidemiology of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 4(4): 198-04
62. Paesmans M, Sculier JP, Libert P (1995) Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1052 patients. *J Clin Oncol*; 13:1221-30.
63. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55(2): 74-108
64. Parra H (2002) Superiority of three-week versus four-week schedule of cisplatin and gemcitabine: Results of a randomized phase II study. *World Conference on Lung cancer. Abstract Book #155*
65. Pasini F, Pelosi G, Valduga F, et al. (2002) Late events and clinical prognostic factors in stage I non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 37:171-177
66. Pawel J v, Gatzemeier U, Pujol J-L et al (2001) Phase II Comparator Study of oral versus intravenous Topotecan in Patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 19(6):1743-1749
67. Pisters K, Ginsberg R, Giroux D et al (2001) Phase II bimodality lung oncology team (BLOT) trial of induction paclitaxel/carboplatin (PC) in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Effekt of number of unduction cycles, sites of relapse and survival. *Proc ASCO* 20: abstr 1288
68. Reck M, von Pawel J, Macha H et al (2003) Randomized phase III trial of paclitaxel, etoposide, and carboplatin versus carboplatin, etoposide, and vincristine in patients with small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:1118–27
69. Robert Koch-Institut: www.rki.de/

70. Rohr UP, Rehfeld N, Geddert H et al (2005) Prognostic relevance of Fragile Histidine Triad Protein Expression in Patients with Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Research* 11:180-185
71. Sandler AB, Gray R, Brahmer J et al (2005) Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC #704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial – E4599. *Proc. ASCO*, abstr. LBA 4
72. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al (2002) Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346(2):92-8
73. Schneider J, Popp W, Voitowitz HJ (1997) Berufskrankheit Lungenkrebs. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 23(12):708-716
74. Sculier JP, Lafitte JJ, Paesmans M (2007) Patients with low Karnofsky performance status and advanced non-small cell lung cancer are improved with chemotherapy: a retrospective analysis of a phase III randomised trial. *Eur Respir J* 9
75. Sekido Y, Fong KM, Minna JD et al (1998) Progress in understanding the molecular myristoyltransferase type 1. *Can J Physiol Pharmacol* 84:707-712
76. Shajeem O, Behera D, Aggarwal AN (2003) Chemotherapy versus best supportive care in the management of lung cancer. *J Assoc Physicians India* 51:261-264
77. Shepherd FA Dancey J, Ramlau R et al (2001) Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 19(7):2108-2109

78. Shipp M A (1994) Prognostic Factors in Aggressive Non-Hodgkin`s Lymphoma: "Who Has High-Risk" Disease? *Blood* 38 (5):1165-1173
79. Sobin LH, Wittekind CH: TNM classification of malignant tumors, 6th ed. (2002), New York, Wiley-Liss., Inc.,(published by UICC)
80. Sörensen S, Glimelius B, Nygren P (2001) A systematic overview of chemotherapy effects in non-small cell lung cancer. *Acta Oncol.* 40(2):327-339
81. Sridhar KS, Raub WJ, Duncan RC et al (1991) Lung carcinoma in 1,336 patients. *Am J Clin Oncol* 14(6):496-508
82. Statistisches Bundesamt Stand 2003, www-Seiten des Statistischen Bundesamt Deutschland („www-genesis.destatis.de/genesis/online“)
83. Stewart N, Hicks GG, Paraskevas F et al (1995) Evidence for a second cell cycle block at G2/M by p53. *Oncogene* 10:109-115
84. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA et al for CALGB Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group (2004) Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Prot 9633. *Proc ASCO*, abstr 7019
85. Swank PR, Greenberg SD, Hunter NR et al (1989) Identification of features of metaplastic cells in sputum for the detection of squamous cell carcinoma of the lung. *Diag Cytopathol* 5:98-103
86. Szabo E, Mulshine J (1993) Epidemiology, prognostic factors and prevention of lung cancer. *Curr Opin Oncol* 5:302-309
87. Thomas M, Gatzemeier U, Georg R (2000) Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. *Deutsche Gesellschaft für Pneumologie* 54 (8):361-371

88. Tomizawa Y, Nakajima T, Kohno T et al (1998) Clinicopathological significance of Fhit protein expression in stage I non-small cell lung carcinoma. *Cancer Res* 58: 5478-83
89. Toledo G, Sola JJ, Lozano MD et al (2004) Loss of FHIT protein expression is related to high proliferation, low apoptosis and worse prognosis in non-small-cell lung cancer. *Mod Pathol* 17:440-448
90. Veronesi A, Cartei G, Crivellari D et al (1994) Cisplatin and etoposide versus cyclophosphamide, epirubicin and vincristine in small cell lung cancer: a randomised study. *Eur J Cancer* 30A(10):1474-1478
91. Veronesi A, Crivellari D, Magri MD et al (1996) Vinorelbine treatment of advanced non-small cell lung cancer with special emphasis on elderly patients. *Eur J Cancer* 32A(10):1809-11
92. Vollset SE, Tverdal A, Gjessing HK (2006) Smoking and deaths between 40 and 70 years of age in women and men. *Ann Intern Med* 144(6):381-9
93. Vokes E, Herndon II J, Crawford J et al (2002) Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B study 9431. *J Clin Oncol* 20:4191-4198
94. P.von Bültingslöwen F, Emslander HP, Gallenberger S (2000) Diagnostik des Bronchialkarzinoms. In: Schalhorn A (Hrsg.) *Tumorzentrum München: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumoren der Lunge und des Mediastinums*. 5.überarbeitete Auflage 2000, W. Zuckerschwerdt Verlag, München Bern Wien New York
95. Weiss W (1997) Cigarette smoking and lung cancer, trends – A light at the End of the Tunnel. *Chest* 111:1414-1416

96. Wilke H, Acherrath W, Schmoll HJ et al (1988) Etoposide and split-dose cisplatin in small-cell lung cancer. Am J Clin Oncol 11(5):572-8
97. Wolf M, Havemann K: Kleinzellige Bronchialkarzinome. (Hrsg) Therapiekonzepte Onkologie. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage (1995), pp 420-445, Springer, Berlin Heidelberg New York
98. Wynder EL, Graham EA (1950) Tobacco smoking as a possible etiologic factor in Bronchogenetic Carcinoma; a study of 684 proved cases. J Am Assoc 143(4):329-338
99. Wynder EL (1982) The Etiology, epidemiology and prevention of lung cancer. Seminars in Respiratory Medicine 3-3:135-139
100. Zöchbauer S, Krajnik G, Huber H (1994) Bronchial cancer-development, diagnosis, therapy, prognosis. Wien Klin Wochenschr 106(14):431-47

Eigene Publikationen aus der Arbeit:

Rehfeld N, Geddert H, Atamna A, Rohrbeck A, Garcia G, Kliszewski S, Neukirchen J, Bruns I, Steidl U, Fenk R, Gabbert HE, Kronenwett R, Haas R, Rohr UP (2006) The influence of the pituitary tumor transforming gene-1 (PTTG-1) on survival of patients with small cell lung cancer and non-small cell lung cancer. J Carcinog 5(1): 4

Rehfeld N, Geddert H, Atamna A, Gabbert HE, Steidl U, Fenk R, Kronenwett R, Haas R, Rohr UP (2006) Coexpression of fragile histidine triad and c-kit is relevant for prediction of survival in patients with small cell lung cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15(11): 2232-8.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den zahlreichen Personen bedanken, die am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren. Zunächst danke ich meinem Betreuer PD Dr. med. Ulrich Rohr für die persönliche und intensive Betreuung, für die guten Ratschläge und das stets offene Ohr für alle Probleme bei der Erstellung und Durchsicht dieser Arbeit.

Insbesondere danke ich PD Dr. med. Ralf Kronenwett, meinem Doktorvater und Referenten, für die aufmerksame Durchsicht und Korrektur der Arbeit.

Prof. Dr. med. Rainer Haas danke ich für die Möglichkeit, in seiner Klinik eine Promotion anzustreben.

Bei meiner Familie und meiner Frau möchte ich mich ganz herzlich bedanken, deren Förderung und Unterstützung mir ein reibungsloses Studium mit dem Abschluss dieser Arbeit ermöglicht haben.

Curriculum vitae

Abedel-Salam Atamna

- 29.09.1979** : Geburt in Hadera/Israel
- 1985-1997** : Schulausbildung
- 1999** : Allgemeine Hochschulreife
- 2000-2001** : Einreise nach Deutschland
Teilnahme am Sprachkurs an der Universität
Nürnberg/Erlangen
- 2001 - 2006** : Studium der Zahnmedizin an der
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
- 2001 – 2005** : Studentische Hilfskraft an der Heinrich-Heine-Universität
(Zentrum für Anatomie und Hirnforschung)
Studentische Hilfskraft im Zahnärztlichen Notdienst der
Heinrich-Heine-Universität
- 2003 - 2006** : Arbeit an der Dissertation „Klinische Prognosefaktoren“
(Betreuer: PD Dr. U.-P. Rohr)
- November 2006** : Zahnmedizinisches Staatsexamen
- März 2007** : Vorbereitungsassistent in der Zahnklinik Leverkusen

Risikoadaptierter Index anhand klinischer Prognosefaktoren bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom: Wer profitiert von einer palliativen Chemotherapie?

Zusammenfassung der Dissertation von Abedel Salam Atamna

In dieser Arbeit wurden sowohl klinische als auch laborchemische Faktoren von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ausgewertet. Mittels dieser Variablen wurde ein Modell entwickelt, welches Patienten in verschiedene Risikogruppen einstuft. Durch den Vergleich der Risikogruppen sollte untersucht werden, wie hoch der Einfluss der palliativen Chemotherapie auf das Gesamtüberleben des Patienten in diesen ist.

Von 600 Patienten mit NSCLC Lungenkarzinom wurden Laborparameter und klinische Daten retrospektiv untersucht. Mit Hilfe der Uni- und Multivariatanalysen wurde berechnet, ob Laborparameter wie der Hämoglobin-Wert, der LDH-Wert, die Leukozyten-, Thrombozyten-, und Erythrozytenanzahl, sowie klinische Daten wie das Alter und der Allgemeinzustand der Patienten und der histologische Tumortyp sowie das Tumorstadium unabhängige prognostische Faktoren darstellen. In einem weiteren Schritt erfolgte die Zuteilung der Patienten anhand der Anzahl der Risikofaktoren in verschiedene Risikogruppen. Mit Hilfe der Multivariatanalysen wurde der Einfluss der Chemotherapie in den einzelnen Risikogruppen auf das Gesamtüberleben der Patienten analysiert.

Folgende klinische Parameter waren bei den 600 Patienten in der Univariatanalyse signifikant mit einem schlechteren Überleben der Patienten assoziiert: ein hohes Tumorstadium ein schlechter Allgemeinzustand, ein hohes Alter. Unter den Laborparametern waren ein niedriger Hämoglobinwert, ein erhöhter LDH-Wert, ein erhöhter Leukozytenwert und eine von der Norm abweichende Thrombozytenzahl mit einem kürzeren Gesamtüberleben der Patienten assoziiert. In der Multivariatanalyse waren ein niedriger Hämoglobinwert und eine von der Norm abweichende Thrombozytenzahl nicht signifikant. Mit der Anzahl der Risikofaktoren stieg das individuelle Risiko eines Patienten zu Versterben. So wurden sechs

Patientengruppen mit 0-5 Risikofaktoren erstellt. Die 5-Jahresüberlebensraten der Gruppen unterschieden sich jeweils signifikant.

Betrachtet man nur die 479 Patienten mit den Tumorstadien III und IV wurden folgende Variablen als unabhängige prognostische Faktoren in der Multivariatanalyse ermittelt: Allgemeinzustand, Alter, Leukozytenanzahl, LDH-Wert und das Vorhandensein von Metastasen. Um den Einfluss der Chemotherapie auf das Überleben dieser Patienten zu analysieren wurden zwei Gruppen gebildet: Gruppe 1 bestehend aus 229 Patienten, die mit konventioneller Chemotherapie behandelt wurden und Gruppe 2 bestehend aus 250 Patienten die keine Chemotherapie erhielten. Angelehnt an das Risikofaktorenmodell wurden jeweils drei Gruppen mit niedrigem (0 und 1 Risikofaktor), mittlerem (2 und 3 Risikofaktoren) und hohem Risiko (4 und 5 Risikofaktoren) gebildet.

In der Niedrigrisikogruppe zeigte sich ein nicht signifikanter Vorteil im medianen Überleben von 5 Monaten für chemotherapierte Patienten. Patienten mit mittlerem Risiko zeigten einen Zugewinn von 6,4 Monaten, wenn sie chemotherapiert worden waren. In der Hochrisikogruppe hatten die Patienten mit Chemotherapie einen Zugewinn von einem Monat im Vergleich zu den Patienten ohne Chemotherapie.

In dieser Arbeit wurden klinische Risikofaktoren identifiziert, mit deren Hilfe sich Patienten zu Risikogruppen zuordnen lassen. Das erstellte Prognosemodell trägt dazu bei, Subgruppen von Patienten mit einem unterschiedlichen Risiko zu Sterben zu identifizieren. Es unterstützt somit den Kliniker und auch den Patienten in seiner Entscheidung über die beste individuelle Therapie.