

Kornelia Stefanie Ohlhauser geb. Rechnitzer  
Dr.med.

## **Der Einfluß prognostischer Faktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und Radiotherapie**

Geboren am 28.07.1959 in Neckarsteinach  
Reifeprüfung am 02. 05.1978 in Neckargemünd  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1988 bis WS 2001/2002  
Physikum am 03.04.1991  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 17.12.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. P. Drings

Keine andere Krebsart hat in den letzten Jahren in den westlichen Ländern so beängstigend zugenommen wie das Bronchialkarzinom. Ständig steigenden Patientenzahlen stehen stagnierenden Behandlungsergebnissen gegenüber. Die Mehrzahl der nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) ist zum Diagnosezeitpunkt bereits inoperabel. Die Chemo- bzw. Radiotherapie entfaltet meist nur eine rein palliative oder zeitlich befristete Wirkung. Es erscheint wichtig, durch neue Denkansätze die Konzeption der Behandlung zu verändern. Eine genauere Charakterisierung von Patienten kann helfen, wichtige Risiko- und Prognosefaktoren zu finden, die eine patienten-spezifische Behandlung mit besseren Ergebnissen als bisher möglich machen.

So war das Ziel der vorliegenden Analyse, die dominierenden unabhängigen Prognosefaktoren von Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom und Radiotherapie zu bestimmen. Basierend auf diesen Faktoren sollte ein Prognoseindex erstellt werden, der das Patientenkollektiv in unterschiedliche prognostische Gruppen unterteilt. Es wurden die potentiell prognose-relevanten Faktoren von 456 vorher unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und Radiotherapie, die in der Zeit vom 1.1.1987-31.12.1990 in die Thoraxklinik Heidelberg-Rohrbach aufgenommen wurden, prospektiv evaluiert. Insgesamt 30 vor Behandlungsbeginn erhobene Patientendaten, darunter 5 tumor-assoziierte Faktoren, 5 patienten-assoziierte Faktoren und 20 initiale Laborparameter wurden untersucht. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit aller 456 Patienten betrug 233 Tage (7,8 Monate). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem bzw. drei bzw. fünf Jahren belief sich auf 32,8% bzw. 6,2% bzw. 3,3%. Von den 456 radiotherapierten Patienten waren 391 (86%) männlich und 65 (14%) weiblich. Das Alter der Patienten reichte von 39 bis 84 Jahren, mit einem Mittelwert von 65,5 Jahren. Die histologischen Typen des NSCLC verteilten sich folgendermaßen: 282 Patienten (61,8%) mit Plattenepithelkarzinom, 114 Patienten (25,0%) mit Adenokarzinom, 53 Patienten (11,6%) mit großzelligem Karzinom, 3 Patienten (0,7%) mit gemischtzelligem Tumor. Bei 4 Patienten (0,9%) war lediglich eine Zuordnung zur Gruppe der nicht-kleinzelligen Karzinome möglich. Bei der Erhebung der Tumorstadien

ergab sich folgende Verteilung: zum Stadium I zählten 27 Patienten (5,9%), zum Stadium II 33 (7,2%), 129 (28,3%) wurden dem Stadium IIIA zugeordnet, 125 Patienten (27,4%) zum Stadium IIIB, 134 (29,4%) zum Stadium IV. Bei 8 Patienten war das Tumorstadium nicht feststellbar. 66 Patienten (14,5%) wurden dem Leistungsindex 3 und 4 zugeordnet. 133 (29,2%) der Stufe 2, 213 Patienten (46,7%) zur Stufe 1 und 44 (9,6%) erhielten den Leistungsindex 0. Bei 29 Patienten (6,3%) war der Leistungsindex unbekannt.

In der univariaten Analyse erwiesen sich 16 Parameter als prognostisch signifikant für die Überlebenszeit der Patienten. Die multivariate Analyse basierend auf dem Regressionsmodell nach Cox (Cox 1972) zeigte, daß die folgenden Faktoren unabhängig voneinander einen positiven Einfluß auf die Überlebenszeit der Patienten ausübten: Hämoglobin  $>12,0$  g/dl ( $p=0,006$ ), Laktat-Dehydrogenase  $\leq 200,0$  U/l ( $p=0,035$ ), Serum-Gamma-Glutamyl-Transferase  $\leq 60,0$  U/l ( $p=0,032$ ), Lymphozyten  $>2,0$  /nl ( $p=0,008$ ), Tumorstadium I+II (TNM) ( $p<0,001$ ).

Auf der Grundlage dieser 5 unabhängigen prognostischen Faktoren wurde für jeden Patienten ein Prognoseindex berechnet. Basierend darauf ließen sich daraus drei prognostische Gruppen (gut, mittel, schlecht) bilden. Die mediane Überlebenszeit innerhalb dieser Gruppen betrug 412 Tage (13,7 Monate) vs 260 Tage (8,6 Monate) vs 133 Tage (4,4 Monate) ( $p<0,001$ ). Patienten mit dem geringsten Risikoindex, d.h. mit der besten Prognose hatten somit einen Überlebensvorteil von 279 Tagen (9,3 Monaten) gegenüber Patienten der Hochrisikogruppe mit der schlechtesten Überlebensprognose.

Durch die Einbeziehung von prognostischen Faktoren in das therapeutische Konzept wird eine individuellere Beurteilung der Patienten ermöglicht. Die Behandlung in den jeweiligen prognostischen Untergruppen kann optimiert werden und zu einem besseren Therapieergebnis beitragen. Mit Hilfe des Prognoseindex könnten diejenigen Patienten präziser identifiziert werden, die von einer aggressiven Therapie profitieren, um Patienten mit schlechter Prognose eingreifende Maßnahmen zu ersparen, die ihre Lebensqualität verschlechtern und ihre Lebensdauer weiter verkürzen würden.