

Aus der III. Medizinischen Klinik
(Direktor: Prof. Dr. med. Wolf-K. Hofmann)
der Medizinischen Fakultät Mannheim

**Untersuchung zur Symptomatik und zur Versorgungsrealität von Patienten mit
Lungenkarzinomen einer universitären Palliativstation**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

Vorgelegt von
Marissa Jung

aus
Neustadt an der Weinstraße
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. (apl.) Dr. med. D. Buchheidt

Für Niklas

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	6
1.1 Daten zum Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC).....	8
1.1.1 <i>Epidemiologie</i>	8
1.1.2 <i>Klassifikation</i>	10
1.2 Daten zum kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC).....	14
1.2.1 <i>Epidemiologie</i>	14
1.2.2 <i>Klassifikation</i> □	14
1.3 Risikofaktoren bei Lungenkarzinomen.....	19
1.4 Überlebenszeitanalysen bei Lungenkarzinomen.....	20
1.5 Therapie	22
1.5.1 <i>Palliative Behandlung des NSCLC</i>	23
1.5.2 <i>Palliative Behandlung des SCLC</i>	25
1.5.3 <i>Neue Behandlungsansätze</i>	25
1.5.4 <i>Symptomlinderung bei Patienten mit Lungenkarzinom und palliativmedizinischer Behandlungsindikation</i>	26
2 PALLIATIVMEDIZIN	28
2.1.1 <i>Begriffsbestimmung</i>	28
2.1.2 <i>Historische Entwicklung vom Hospiz zur modernen Palliativmedizin</i>	29
2.1.3 <i>Aufgaben der Palliativmedizin</i>	31
2.1.4 <i>Palliativmedizinische Versorgungsstruktur in Deutschland</i>	33
2.1.5 <i>Die Palliativstation am Universitätsklinikum Mannheim</i>	33
2.2 Zielsetzung der Arbeit.....	34
3 METHODIK	35
3.1 Patientenkollektiv	35
3.2 Datenerhebung und Auswertungskriterien	37
3.3 Statistische Auswertung	40
4 ERGEBNISSE	42
4.1 Patientencharakteristika	42
4.1.1 <i>Diagnose- und Geschlechterverteilung</i>	42
4.1.2 <i>Alter bei erster Aufnahme auf die Palliativstation</i>	45
4.2 Tumorcharakteristika	46

4.3	Häufigste Aufnahmegründe.....	48
4.3.1	<i>Häufige Symptome</i>	48
4.3.2	<i>Lebensqualität</i>	50
4.3.3	<i>Laborparameter bei Aufnahme</i>	51
4.4	Therapie während des Aufenthaltes	57
4.4.1	<i>Schmerztherapie</i>	57
4.4.2	<i>Transfusion, Antibiotikagabe und parenterale Ernährung</i>	58
4.4.3	<i>Kortikosteroidgabe</i>	60
4.4.4	<i>Gabe von Bisphosphonaten</i>	61
4.4.5	<i>Interventionelle Maßnahmen</i>	62
4.4.6	<i>Antitumoröse Systemtherapie während des Aufenthaltes</i>	66
4.4.7	<i>Radiotherapie während des Aufenthaltes</i>	67
4.5	Schicksal der Patienten	68
4.5.1	<i>Gesamtüberleben</i>	68
4.5.2	<i>Tod versus Entlassung</i>	69
4.5.3	<i>Sterbeorte</i>	70
4.6	Prognostische Faktoren.....	71
4.6.1	<i>Univariate Analysen</i>	71
4.6.2	<i>Multivariate Analysen</i>	87
5	DISKUSSION	91
6	ZUSAMMENFASSUNG	108
7	LITERATURVERZEICHNIS	109
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	124
9	LEBENS LAUF	126
10	DANKSAGUNG	129

1 EINLEITUNG

Die Palliativstation des Universitätsklinikums Mannheim behandelt Patienten mit fortgeschrittenen unheilbaren Erkrankungen, von denen der größte Teil an malignen Tumorerkrankungen leidet. Diese Arbeit soll die Besonderheiten von Patienten mit bösartigen Erkrankungen der Lunge untersuchen, welche eine spezialisierte stationäre Palliativversorgung erhalten.

Krebserkrankungen werden in Deutschland seit 2009 flächendeckend erfasst. Dadurch kann die jährliche Inzidenz für Deutschland auf der Datengrundlage von elf Registern mit hoher Vollständigkeit vom ZfKD (Zentrum für Krebsregisterdaten) geschätzt werden. Es erkrankten im Zeitraum von 2014 bis 2016 jährlich etwa 492.000 Personen an Krebs. Die Mortalitätsdaten zeigen im gleichen Zeitraum pro Jahr etwa 226.000 Männer und Frauen, die an Krebs starben (Zentrum für Krebsregisterdaten Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister e.V., 2019). Die drei häufigsten Tumorarten bei Männern sind Prostatakrebs (25,7 % aller Krebsneuerkrankungen, Lungenkrebs (13,7 %) und Darmkrebs (13,5 %), bei den Frauen finden sich Krebserkrankungen an der Brust (31,1%), des Darmes (12,9%) sowie an der Lunge (7,6%) unter den die drei häufigsten Krebsneuerkrankungen (Hermann et al., 2016).

Bösartige Erkrankung der Lunge gehören damit zu einer der häufigsten Krebserkrankung in Deutschland. Es erkrankten 2016 21.497 Frauen und 35.962 Männer an bösartigen Tumoren der Lunge. Im gleichen Jahr verstarben 16.481 Frauen und 29.324 Männer an dieser Erkrankung. Seit Ende der 1990er Jahre kommt es zu einem Anstieg der Neuerkrankungsrate auch bei den Frauen, während es bei den Männern im gleichen Zeitraum zu einer Reduktion der Prävalenz kam. Diese unterschiedliche Entwicklung kann auf bereits länger zurückliegende Veränderungen der Tabak-Rauchgewohnheiten zurückgeführt werden.

Lungenkrebs gehört zu den prognostisch ungünstigen Tumoren, was sich in einer niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 20 % bei Frauen und 15 % bei Männern ausdrückt. So liegt das Lungenkarzinom hinsichtlich des prozentualen Anteils der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2014 bei den Männern mit 24,4 % an erster Stelle und bei den Frauen mit 15,3 % an zweiter Stelle der Sterbefälle.

(Krebsregisterdaten, 2017). Weltweit war Lungenkrebs im Jahr 2018 mit 2,094 Millionen Fällen der am häufigsten diagnostizierten malignen Tumor, gefolgt vom Mammakarzinom mit 2,089 Millionen und dem Prostatakarzinom mit 1,28 Millionen Fällen.

Mit 1,76 Millionen Toten weltweit war das Lungenkarzinom die häufigste krebsbedingte Todesursache (Bray et al., 2018).

Lungenkarzinome sind epitheliale Malignome, die primär in der Lunge entstanden sind. Histologisch unterscheidet man zwischen klein- und nicht-kleinzelligen Karzinomen, daneben gibt es seltenere Entitäten.

Bei den nicht-kleinzelligen Karzinomen kann weiter nach histologischen, genetischen und immunhistochemischen Parametern differenziert werden.

Die Lunge ist daneben auch Prädilektionsstelle für Metastasen zahlreicher anderer Malignome. Diese müssen bei der exakten Diagnosestellung gegebenenfalls auch histopathologisch ausgeschlossen werden.

Betrachtet man die Statistiken zur prozentuellen Verteilung der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014, ist bei Männern das Lungenkarzinom mit 13,9 % als zweithäufigste Tumorlokalisation zu sehen, bei Frauen mit 8,5 % als dritthäufigste Tumorneuerkrankung (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2013).

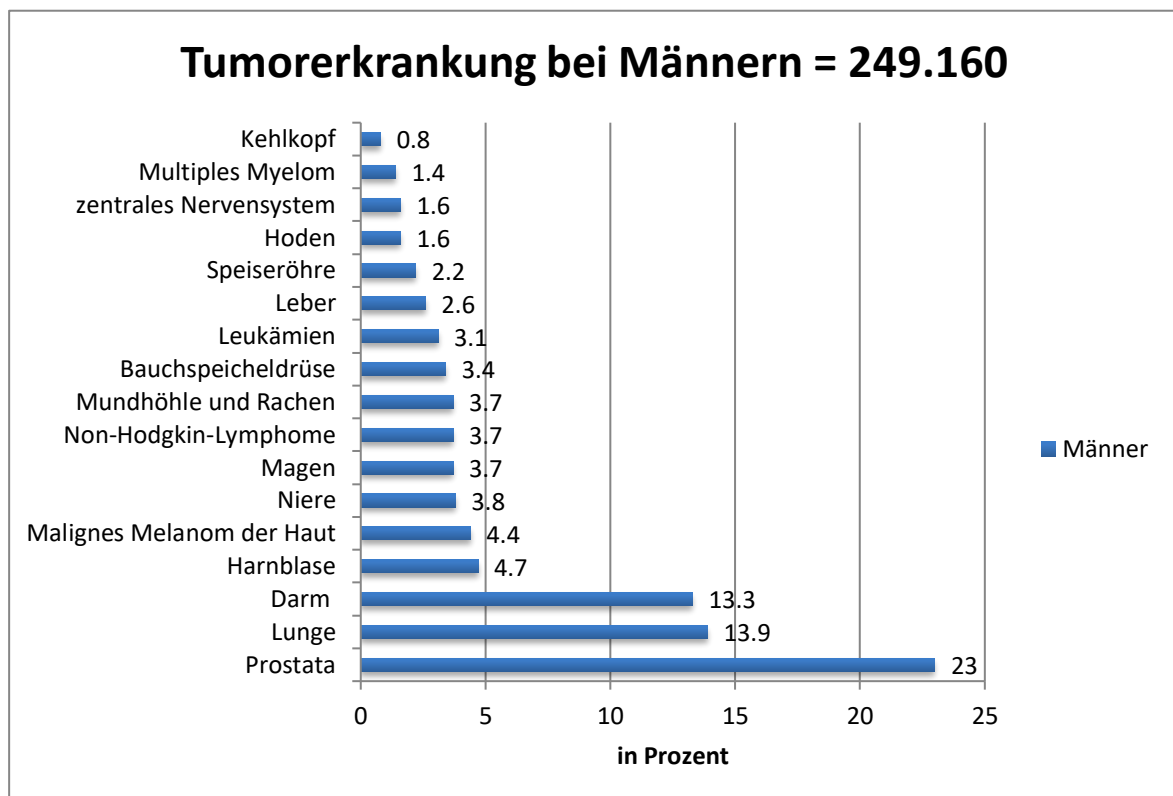


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisation an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) Robert Koch Institut, 2013/2014

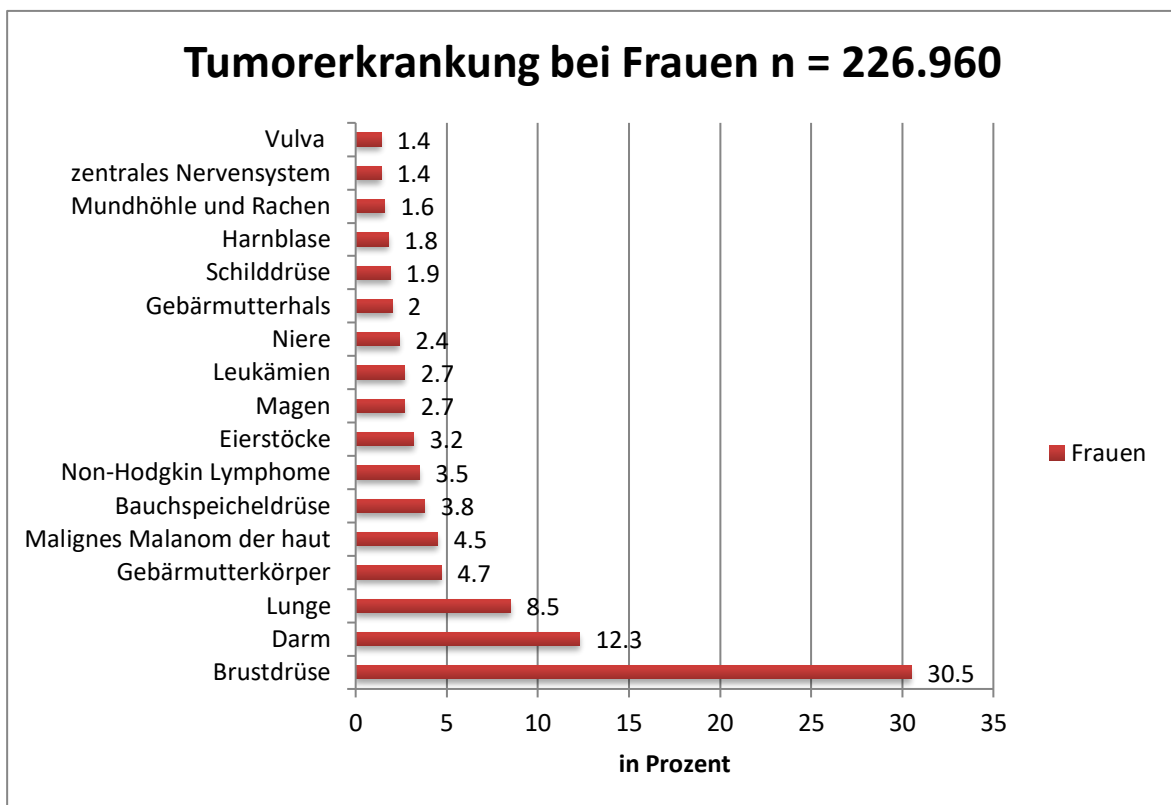


Abbildung 2: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisation an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) Robert Koch Institut 2013/2014

1.1 DATEN ZUM NICHT-KLEINZELLIGEN LUNGENKARZINOM (NSCLC)

1.1.1 Epidemiologie

Die Daten zur Inzidenz des NSCLC werden durch das epidemiologische Krebsregister der Bundesländer, die am Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch Institut in Berlin bundesweit ausgewertet werden, erhoben (Kraywinkel und Schönfeld, 2018).

Zur Erhebung der Daten für die Inzidenz und die Stadien-Verteilung wird auf die Daten der Register für den Zeitraum 2003-2014 zugegriffen, die nach Einschätzung des Zentrums für Krebsregisterdaten einen Erfassungsgrad von mindestens 90 % aufweisen. Die Bundesländer Bayern, Brandenburg, Bremen, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Saarland, Sachsen, Schleswig-Holstein, Thüringen sowie der Regierungsbezirk Münster sind darin erfasst. Zur Berechnung der Überlebensraten werden ebenfalls die Daten aus dem Register ausgewählt, die festgelegte Qualitätskriterien bezüglich der Überlebensraten aufweisen und schon in anderen Erhebungen des ZfKD die Grundlage für die bundesweiten Daten darstellten. In Deutschland kam es 2014 zu ca. 54.000 Neuerkrankungen an Lungenkrebs pro Jahr. Die größte Gruppe der Lungenkarzinome ist die der nicht-kleinzelligen

Lungenkarzinomen mit 80%. Der Anteil der neu aufgetretenen Fälle an nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen betrug etwa 43.000 Patienten, davon waren etwa 15.000 Frauen betroffen (Kraywinkel und Schönfeld, 2018). Der Anteil der Adenokarzinome ist bei Frauen mit 46 % aller malignen Lungentumore deutlich höher als bei Männern (36%). Dies mag daran liegen, dass das Adenokarzinom, auch unabhängig vom wichtigsten Risikofaktor wie Tabakrauchen, am häufigsten bei Nichtrauchern auftritt. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zu umweltbezogenen Risikofaktoren wie beispielsweise Feinstaub (Raaschou-Nielsen et al., 2013). Der Anteil der Plattenepithelkarzinome jedoch ist bei Männern mit 29 % deutlich höher als bei Frauen mit 15 %. Der Anteil der sonstigen Karzinome ist bei den übrigen Subtypen bei beiden Geschlechtern ähnlich.

In der nachfolgenden Tabelle werden die Änderungen der histologischen Subtypen in den letzten 10 Jahren erfasst. Dabei zeigt sich eine relative Zunahme in der Gruppe der Adenokarzinome. Der stärkste Rückgang liegt in der Gruppe der großzelligen Karzinome. Plattenepithelkarzinome sind ebenfalls leicht zurückgegangen. Insgesamt zeigt sich bei den NSCLC ein Anstieg der altersstandardisierten Erkrankungsraten bei den Frauen und ein Rückgang bei den Männern. Als eine Ursache kann das geänderte Rauchverhalten bei Frauen, mit Zunahme der Anzahl von weiblichen Rauchern, diskutiert werden.

	Männer		Frauen	
	2003-04	2013-14	2003-04	2013-14
	%	%	%	%
Adenokarzinome	25,6	36,6	36,2	46,1
Plattenepithelkarzinome	32,8	28,6	17,2	15,1
Großzellige Karzinome	11,5	4,9	11,6	5
Neuroendokrine Tumore	1,5	3	3,5	5,1
Nicht näher bezeichnete Malignome	4,8	4,1	5,5	3,9
Sonstige Formen	6,1	6,8	5,8	6,4

Tabelle 1: Verteilung der bösartigen Neubildungen der Lunge nach histologischem Typ und Geschlecht (ICD-10 C33–34, Deutschland 2003 bis 2014 und 2013 bis 2014 (Kraywinkel und Schönfeld, 2018))

1.1.2 Klassifikation

Histologisch werden NSCLC nach der WHO/IARC-Klassifikation in Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, großzellige Karzinome, Karzinoide (die heute zu den neuroendokrinen Tumoren, NET gezählt werden) und seltenere Sonderformen (z. B. Pancoast-Tumor) unterteilt (Duell et al., 2017; Eberhardt et al., 2015).

Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC) werden aufgrund ihrer Ausbreitung in verschiedene Stadien unterteilt. Diese genaue Zuordnung ist die Grundlage für die Einleitung einer adäquaten Therapie und ist letztendlich auch entscheidend für die Prognose.

Die sogenannte TNM-Klassifikation ist ein international gültiges System (UICC Version 8 seit 2017). Die UICC (Union international contre le cancer) wurde 1993 gegründet und hat ihren Sitz in Genf. Es handelt sich um eine non-profit-Organisation, sie vereint 1100 Organisationen in 170 Ländern und hat sich dem weltweiten Kampf gegen Krebs verschrieben (Union for International Cancer Control (UICC), 2020).

Die Ziffern hinter den Buchstaben geben genauere Hinweise auf die Ausdehnung des Tumors (T1-4), die Zahl und Lage der befallenen Lymphknoten (N0-3) und das Vorhandensein oder Fehlen von Metastasen (M0 und M1) (Asamura et al., 2015).

- die Größe und Ausdehnung des Tumors (T)
- die Beteiligung der Lymphknoten (N)
- das Vorhandensein von Metastasen (M)

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T1a (mi)	Minimal invasives Adenokarzinom (solitäres Adenokarzinom mit überwiegend lepidischem Wachstumsmuster, <3 cm in der größten Gesamtausdehnung mit einem invasivem (in der CT solidem) Anteil < 5 mm
	T1a	Größter Durchmesser ≤ 1 cm
	T1b	Größter Durchmesser > 1 cm und ≤ 2 cm
	T1c	Größter Durchmesser > 2 cm und ≤ 3 cm
	T2	Größter Durchmesser > 3 cm und ≤ 4 cm <u>oder</u> Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von Karina, aber ohne direkte Invasion der Karina.

	T2a	Infiltration der viszeralen Pleura oder tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen.
	T3	Größter Durchmesser > 5 cm aber ≤ 7 cm <u>oder</u> Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und superior sulcus), N. phrenicus, parietales Perikard oder zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor.
	T4	Größter Durchmesser > 7 cm oder mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen (V. cava, Aorta, Pulmonalarterie, Pulmonalvene intraperikardial), Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina oder zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen.
N (Lymphknoten)	N0	Keine Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/ oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/ oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclavikulären Lymphknoten
M (Metastase)	M0	Keine Fernmetastase
	M1	Fernmetastasen
	M1a	Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen, Pleura mit knotigem Befall, maligner Pleuraerguss, maligner Perikarderguss
	M1b	Isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
	M1c	Mehrere Fernmetastasen > 1 in einem oder mehreren Organen

Tabelle 2: Beschreibung der TNM Stadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project (Wittekind, 2016)

STADIUM	PRIMÄRTUMOR	LYMPHKNOTEN	FERNMETASTASE
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a (mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1 a-b	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
	Jedes T	Jedes N	M1b
IVB	Jedes T	Jedes N	M1c

Tabelle 3: Klassifikation nach Tumorstadien nach UICC 8 (Goldstraw et al., 2016).

Das Stadium IIIA wird noch zusätzlich nach Robinson unterteilt, da dieses heterogene Stadium eine große therapeutische Relevanz zeigt (Robinson et al., 2007).

STADIUM	BESCHREIBUNG
IIIA1	Inzidentelle Lymphknotenmetastasen nach postoperativer Aufarbeitung im Präparat
IIIA2	Intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
IIIA3*	Präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstation (PET, Mediastinoskopie, Biopsie)
IIIA4	Ausgedehnte (“bulky”) oder fixierte N2 –Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinal Lymphknoten >2-3 cm) mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2- Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler befallener kleinerer (1-2 cm) Lymphknoten

*Legende: * klinisch ist eine Unterscheidung in unilevel und multilevel sinnvoll*

Tabelle 4: Subklassifikation des Stadiums IIIA

1.2 DATEN ZUM KLEINZELLIGEN LUNGENKARZINOM (SCLC)

1.2.1 Epidemiologie

Die Daten zur Inzidenz des kleinzelligen Lungenkarzinoms werden durch das epidemiologische Krebsregister der Bundesländer, die am Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut in Berlin erhoben werden, bundesweit ausgewertet (Kraywinkel und Barnes (2017).

Bundesweit sind im Jahr 2013 in Deutschland etwa 7440 Neuerkrankungen an einem kleinzelligen Lungenkarzinom aufgetreten. Frauen sind zu einem Anteil von 40 % (n=2951) erkrankt. Der Anteil der gemeldeten kleinzelligen Karzinome entspricht 16 % bei den Frauen und 13 % bei den Männern, bezogen auf alle Lungenkarzinome. Die Inzidenz beträgt bei Männern ca. 15/100.000, bei Frauen ca. 7/100.000 (Hermann et al., 2016).

Der Anteil der kleinzelligen Lungenkarzinome ist in den letzten 15 Jahren zurückgegangen. 2003 lag der Anteil bei den Frauen noch bei 25 % und bei den Männern bei 20 % aller Lungenkarzinome. Insgesamt zeigt sich ein Rückgang der Raten des Plattenepithelkarzinoms und des kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Männern, jedoch auch eine allgemeine Zunahme von allen Arten von Lungenkrebs bei Frauen. Dies deckt sich auch mit internationalen Beobachtungen (Devesa et al., 2005).

1.2.2 Klassifikation

Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine hohe Zellteilungsrate und somit einer raschen Wachstumsprogredienz. Diese biologischen Attribute begründen die hohe Chemo- und Strahlentherapie-Sensibilität des Tumors in der Primärbehandlung. Andererseits führen sie auch zu einer frühzeitigen Disseminierung und hohen Rezidivraten.

In den Stadien Very Limited Disease und Limited Disease besteht ein kurativer Therapieanspruch. Die Therapie erfolgt multimodal mit Einbeziehung von Operation, medikamentöser Tumortherapie und Bestrahlung.

Die mittlere Überlebenszeit der unbehandelten metastasierten Erkrankung ist ausgesprochen ungünstig und beträgt weniger als drei Monate.

Durch Einsatz angemessener Behandlungsstrategien kann die mittlere Überlebenszeit bei Fernmetastasierung auf acht bis zwölf Monate und bei begrenzter Erkrankung auf 14 bis 20 Monate erhöht werden. Während bei Vorliegen einer Fernmetastasierung ein Langzeitüberleben über fünf Jahre nur in extrem seltenen Einzelfällen (<1 %) beobachtet wird, liegt die rezidivfreie Fünfjahresüberlebensrate bei limitierter Erkrankung zwischen zehn und 20 Prozent (Colice et al., 2003).

Zwischen der Stadieneinteilung beim SCLC und NSCLC ist aufgrund der Analysen der IASLC ein minimaler Unterschied zu konstatieren: so wird aktuell beim SCLC noch die Einteilung aus

UICC 7 in M1a und M1b beibehalten. Für eine bereits jetzt durchzuführende Unterscheidung in IVA und IVB waren die verwendeten Daten aufgrund zu kleiner Patientenzahlen in den Subgruppen noch nicht aussagekräftig genug.

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T1a (mi)	Minimal invasives Adenokarzinom
	T1a	
	T1b	Größter Durchmesser < oder =1 cm
	T1c	Größter Durchmesser > 1 cm und = 2 cm
		Größter Durchmesser > 2 cm und = 3 cm
	T2	Größter Durchmesser > 3 cm und ≤ 5 cm <u>oder</u> Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina, aber ohne direkte Invasion der Carina. Infiltration der viszeralen Pleura oder tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen.
	T2a	Größter Durchmesser > 3 < oder = 4 cm
	T2b	Größter Durchmesser > 4 oder =5 cm
T3	Größter Durchmesser > 5 cm aber ≤ 7 cm <u>oder</u> Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Sulcus Superior), N. phrenicus, oder parietales Perikard zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor.	
T4	Größter Durchmesser > 7 cm oder Tumor mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen (V. cava, Aorta, Pulmonalarterie, Pulmonalvene intraperikardial), Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen.	
N (Lymphknoten)	N0	Keine Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten

	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/ oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten
M (Metastase)	M0	Keine Fernmetastase
	M1	Fernmetastasen
	M1a	Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen, Pleura mit knotigem Befall, maligner Pleuraerguß, maligner Perikarderguß
	M1b	Isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
	M1c	Mehrere Fernmetastasen > 1 in einem oder mehreren Organen

Tabelle 5: Die überarbeitete Stadien Einteilung erfolgt auf der Basis der TNM und der UICC 8 Kriterien (Nicholson et al., 2016).

STADIUM	PRIMÄRTUMOR	LYMPHKNOTEN	FERNMETASTASE
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a (mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1 a-b	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1a
	Jedes T	Jedes N	M1b

Tabelle 6: Zur Klassifikation wird die über viele Jahrzehnte im Jahre 1957 von der Veterans Administration Lung Study entwickelte Unterteilung in Limited und Extensive Disease verwandt (Rami-Porta et al., 2011)

Diese Einteilung orientiert sich primär an der Durchführbarkeit einer Strahlentherapie. Als Limited Disease wird eine Tumorausdehnung definiert, die mittels eines tolerablen Strahlenfeldes vollständig erfasst und bestrahlt werden kann. Eine Ergänzung stellt die Unterteilung des Stadiums „Limited Disease“ in eine Gruppe „Very Limited Disease“ (VLD) ohne Nachweis einer mediastinalen Lymphknotenbeteiligung und in eine LD Gruppe mit mediastinaler Lymphknotenbeteiligung dar.

Stadium	Beschreibung
Limited Disease (LD)	Auf den initialen begrenzenden Tumor mit oder ohne ipsi- oder kontralaterale mediastinale oder supraclaviculare Lymphknotenmetastasen * und mit oder ipsilateralen Pleuraerguß unabhängig vom zytologischen Ergebnis *
Extensive Disease (ED)	Jede Ausbreitung über „Limited Disease“ hinaus

Tabelle 7 Ergänzung Stadium „Limited Disease“.

**supraclaviculäre Lymphknoten und zytologisch maligner Pleuraerguß werden von einigen Gruppen auch dem Stadium Extensive Disease zugerechnet.*

Stadien der Veterans Administration Lung Study	Zuordnung zur TNM Klassifikation
Very Limited Disease	T1-2 N0-1
Limited Disease	T3-4 und / oder N2-3
Extensive Disease	M1

Tabelle 8: Zuordnung von TNM Merkmalen zur Klassifikation der Veterans Administration Lung Study (Duell et al., 2017; Rami-Porta et al., 2011)

1.3 RISIKOFAKTOREN BEI LUNGENKARZINOMEN

Bei Lungenkarzinomen sind Risikofaktoren wissenschaftlich nachgewiesen und viele auch der breiten Öffentlichkeit bekannt. Das Hauptrisiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken besteht im aktiven inhalativen Tabak-Rauchen oder durch Passivrauchen (Brennan et al., 2004). Zigarettenrauch als Ursache von Lungenkrebs ist der Hauptrisikofaktor, der bereits in den 1950er Jahren beschrieben wurde und dessen nachteiliger Einfluss in einer Vielzahl von Untersuchungen immer wieder belegt wurde (Kuznetsov und Mielck, 2012).

Der Teer-, Nikotin- und Kohlenmonoxid Gehalt von Zigarettenrauch ist über die letzten Dekaden in den meisten Ländern deutlich gefallen, ohne dass dies das Krebsrisiko verringert hätte. Somit kam es auch durch die Einführung der „leichten“ Zigarette nicht zu einer Verminderung des Lungenkrebsrisikos.

Die mehr als 100 epidemiologischen Studien zum Lungenkrebsrisiko durch inhalatives Aktivrauchen wurden durch die International Agency for Research on Cancer (IARC), die Teil der Welt-Gesundheitsorganisation ist, neu bewertet (World Health Organization, 2004).

Diese kommt zu den Schlüssen, dass der wichtigste Einflussfaktor die Dauer des Rauchens ist. Dabei steigt das Krebs Erkrankungsrisiko an, je früher eine Person mit dem Rauchen beginnt und umso länger sie raucht. Das Risiko steigt auch proportional mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten. Je früher man mit dem Rauchen wieder aufhört, umso größer ist der Nutzen des Nicht-Rauchens. Ebenso sinkt das Risiko, wenn mit dem Rauchen vollständig aufgehört wird. Es gibt keinen Unterschied für den karzinogenen Effekt bei Männern und Frauen; Rauchen erhöht das Risiko für alle histologischen Zelltypen.

In einer europäischen Studie zeigt sich in der Gruppe der derzeitigen Zigarettenraucher bei Männern ein 24fach höheres Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, als für lebenslange Nichtraucher (Simonato et al., 2001).

Ex-Raucher haben ein 7,5-fach höheres Risiko. Die entsprechenden Risikoschätzungen für Frauen lauten 8,7-fach höheres Risiko für Raucherinnen und ein zweifach höheres Risiko für Ex-Raucherinnen. Auch der Konsum von Zigarren, Zigarillos oder Pfeifentabak war mit einem signifikant erhöhten Lungenkrebsrisiko verbunden. Bei Männern lag das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, für einen Zigarren-/Zigarillo- bzw. Pfeifen-Raucher achtfach bzw. neunfach höher im Vergleich zu Nichtrauchern (Boffetta et al., 1999).

Insgesamt sind in der EU 85 % der Lungenkrebstodesfälle auf das Rauchen zurückzuführen (91 % Männer, 65 % Frauen) (Mc Neill, 2004).

Passivrauchen ist dabei ebenfalls ein erwiesenes Humankanzerogen. Die IARC hat in einer zusammenfassenden Wertung von mehr als 50 Studien zu Lungenkrebs eine Einstufung von Passiv-Rauch als Humankanzerogen vorgenommen (Secretan et al., 2009).

Als weitere Risikofaktoren gelten die Luftverschmutzung und Feinstaubbelastung in der Luft sowie Dieselabgase. Die IARC (International Agency for Research on Cancer) der Weltgesundheitsorganisation hat in ihrer Monographie 109 im Jahre 2013 die Exposition mit Feinstaub und Luftschadstoffen zum erwiesenen Humankanzerogen erklärt. Global wird geschätzt, dass jedes Jahr 223.000 Menschen infolge der Luftverschmutzung an Lungenkrebs sterben, wobei die Hälfte dieser Todesfälle auf China und Ostasien entfällt (Lim et al., 2012).

Ein weiterer Risikofaktor liegt in der beruflichen Exposition gegenüber Kanzerogenen. Diese wird für ca. neun bis 15 % aller Lungenkrebsfälle verantwortlich gemacht. Die Latenzzeit liegt bei 30 bis 40 Jahren (Nowak und Huber, 2006).

Bei beruflichen Expositionsstoffen kann es sich um Asbest oder andere Mineralfasern, Polzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Chromate, Siliziumdioxid, Arsen, Nickel, Wolfram, Cadmium, Dichlordimethylether und Beryllium handeln. Demzufolge ist es notwendig, bei jedem Patienten mit Lungenkarzinom eine umfassende Arbeitsanamnese zu erheben (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

1.4 ÜBERLEBENSZEITANALYSEN BEI LUNGENKARZINOMEN

In den Jahren von 2011 bis 2013 kam es zu einer etwa ein Prozent höheren durchschnittlichen relativen Fünf-Jahres-Überlebens-Rate (RS5) als im vorausgehenden Fünfjahreszeitraum bei Patienten mit der Diagnose Lungenkarzinom. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate der Frauen liegt in allen Altersbereichen höher als bei den Männern. Mit steigendem Alter bei Diagnosestellung kommt es bei beiden Geschlechtern zu einer Abnahme der Fünf- Jahres-Überlebensrate.

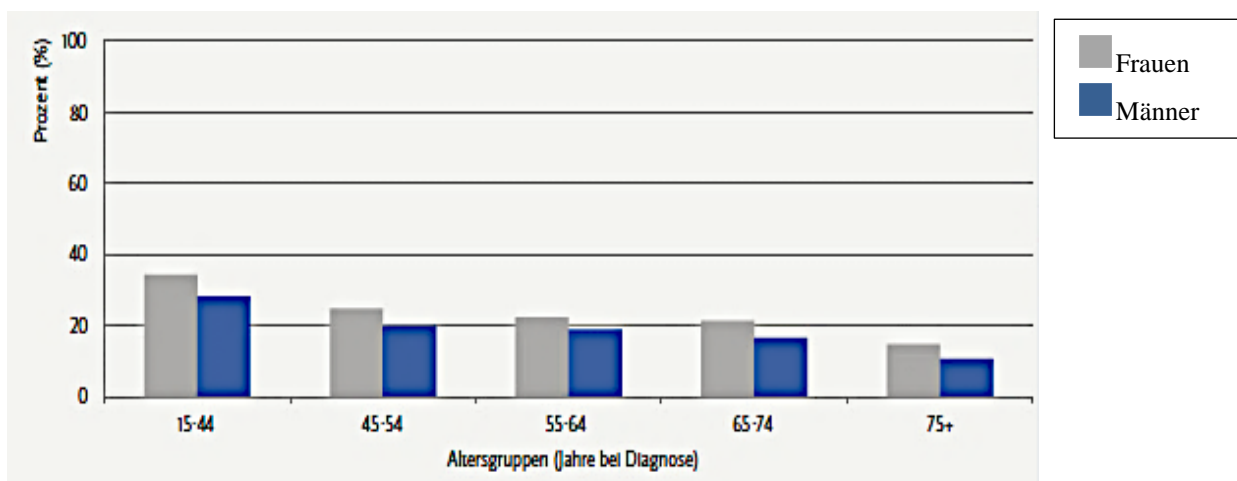


Abbildung 3: Relatives 5 -Jahres Überleben, Lungenkarzinom nach Geschlecht

und Altersgruppe (Zentrum für Krebsregisterdaten Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister e.V., 2019)

Bei beiden Geschlechtern sinkt die Fünf-Jahres-Überlebensrate mit steigendem UICC- Stadium kontinuierlich ab.

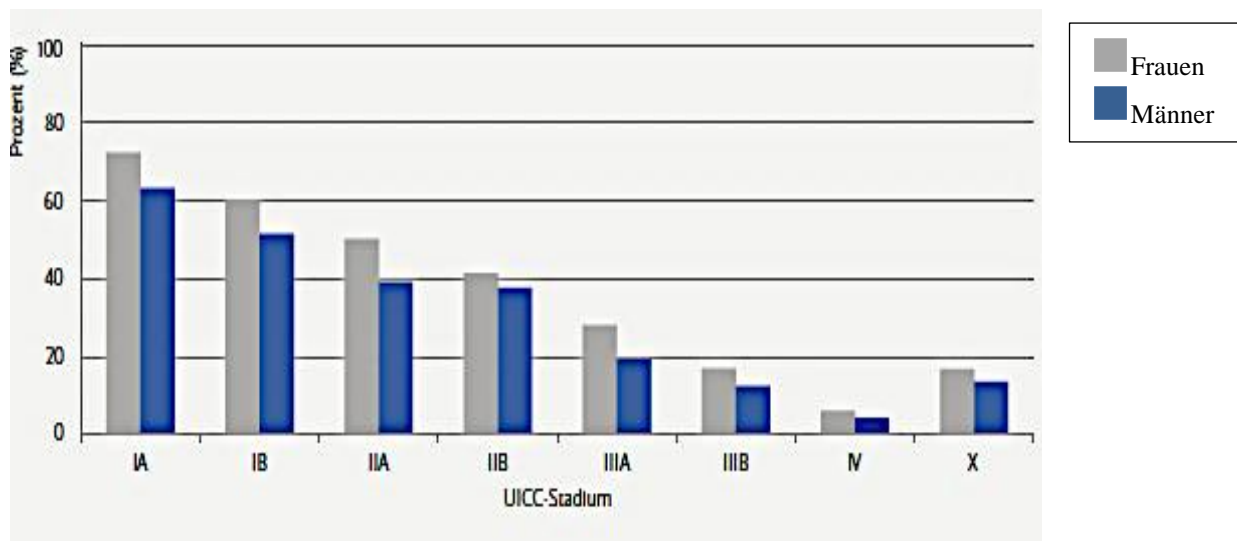


Abbildung 4: Relatives 5-Jahres-Überleben, Lungenkrebs nach UICC Stadium und Geschlecht (Zentrum für Krebsregisterdaten Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister e.V., 2019)

Frauen haben in allen Stadien eine bessere Prognose.

Bei 40 % der Patienten kann das genaue UICC-Stadium aufgrund fehlender Daten nicht korrekt bestimmt werden.

Gerade in frühen Stadien wird die Prognose durch den Differenzierungsgrad der Tumore beeinflusst.

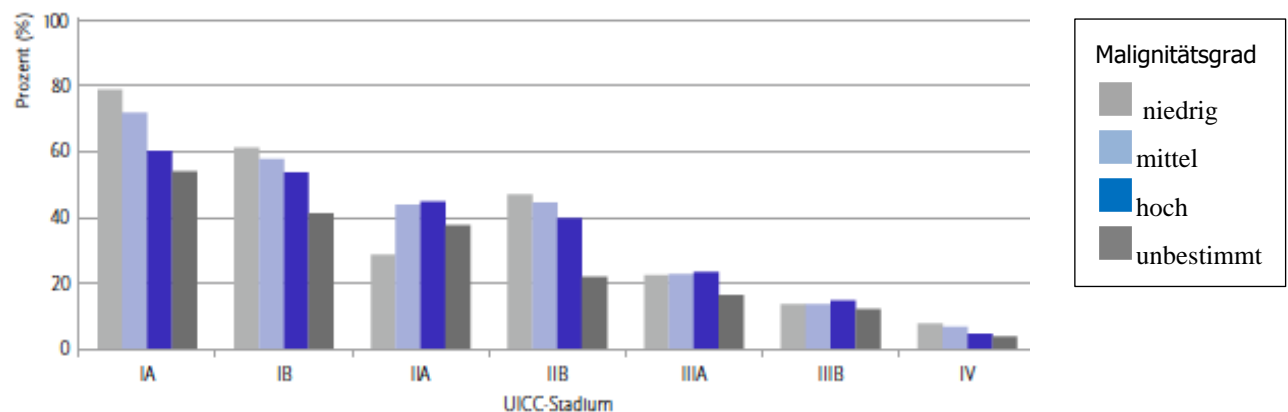


Abbildung 5: Relatives 5 Jahres Überleben, Lungenkarzinom nach UICC Stadium und Malignitätsgrad (Zentrum für Krebsregisterdaten Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister e.V., 2019)

Der Überlebensvorteil von Frauen kann durch einen jeweils etwas erhöhten Anteil von gut differenzierten Karzinomen oder von Karzinomen im frühen Stadium nur teilweise erklärt werden.

Es zeigen sich auch große Unterschiede im Überlebenszeitraum mit Lungenkrebs, die je nach histologischem Typ des Tumors variieren.

Dabei ist der Fünf-Jahres-Überlebenzeitraum bei Patienten mit einem kleinzelligen Tumor und bei unspezifischen Angaben mit Werten deutlich unter zehn Prozent am niedrigsten. Die gut differenzierten neuroendokrinen Tumore (Karzinoide) zeigen bei einem jedoch sehr geringen Anteil von Lungenkarzinomen (ein Prozent) mit einem RS5 Wert über 75 % eine sehr gute Prognose auf. Danach folgen die etwas häufigeren bronchoalveolären Adenokarzinome mit Werten von 48 % bei Frauen und 37 % bei Männern.

Insgesamt gesehen liegen die Überlebensraten bei Lungenkarzinomen in Europa trotzdem auf einem niedrigen Niveau. Verglichen mit dem europäischen Mittelwert der EUROCARE – Studie waren die Werte für Deutschland um 2,6 % höher. Die Autoren weisen jedoch auf einen Fallstrick bei der Studie hin. So kann es vor allem bei Krebsarten mit schlechter Prognose durch das Nicht-Erfassen von geringen Anteilen von Todesfällen es zu einer relevanten Überschätzung des Überlebens kommen. (De Angelis et al., 2014).

1.5 THERAPIE

Bei dem Begriff palliative Therapie handelt es sich um eine gegen eine nicht kurativ behandelbare Grunderkrankung gerichtete Tumor-Behandlung. Dabei kann es sich um medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen bei nicht-heilbaren Erkrankten mit dem primären Ziel der Lebensverlängerung und/oder Symptomkontrolle (z.B. Strahlentherapie, operative Verfahren, medikamentöse Tumortherapien). Sie beziehen sich auf die Tumorbiologie und sind somit tumorspezifisch.

Die palliative Tumortherapie ist von dem Begriff einer palliativmedizinischen Therapie abzugrenzen. Allein die Tatsache, dass eine palliative Tumortherapie durchgeführt wird, ist kein Ausschlusskriterium zur Durchführung einer palliativmedizinischen Therapie oder stationären oder ambulanten Palliativversorgung, sondern ergänzt diese.

Die Besprechung einer palliativen Therapie bei Lungenkarzinomen erfolgt interdisziplinär im Team (Tumorboard). Dabei soll schon frühzeitig auch die Notwendigkeit und die Möglichkeiten der palliativmedizinischen Therapie umfassend empfohlen und dann entsprechend kommuniziert (Patient, Angehörige, Behandlungsteam) werden. Bei dieser Krebserkrankung ist aufgrund der schlechten Prognose der Erhalt der Lebensqualität ein wichtiges Ziel der Versorgung.

Die S3-Leitlinie zur Versorgung von Menschen mit Lungenkrebs empfiehlt verschiedene therapeutische Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität (Goeckenjan et al., 2010).

Es hat sich in der Vergangenheit gezeigt, dass sich die Lebensqualität sowohl kurz vor Diagnosestellung als auch bis zu drei Monate nach Stellung einer Diagnose und dem Therapiebeginn verschlechtert hat. Dies zeigte eine Studie aus Freiburg aus dem Jahr 2008, anhand derer die Patienten eine Verschlechterung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in allen Teilbereichen im Vergleich zu einem altersmäßig vergleichbaren Kollektiv in der Normalbevölkerung aufwiesen (Fuchs, 2008).

Hierbei fielen im Besonderen die niedrigen Werte für die allgemeine Lebensqualität und im emotionalen Bereich auf. Innerhalb von drei Monaten kam es darüber hinaus zu einer Verschlechterung der körperlichen Funktionsfähigkeit und der symptombedingten Lebensqualität. Dies wurde auf die Nebenwirkungen der Therapie oder das Fortschreiten der Erkrankung zurückgeführt.

Die S3-Leitlinie zum Lungenkrebs empfiehlt daher ebenso eine regelmäßige Erfassung der Lebensqualität im Krankheitsverlauf (Goeckenjan et al., 2010).

Wichtig sind eine rechtzeitige Erkennung von Symptomveränderungen und aufkommenden neuen Problemen. Diese sollten frühzeitig erkannt und, wenn nötig, auch behandelt werden. Darüber hinaus ist das regelmäßige Erfassen der Lebensqualität als „vertrauensbildende Maßnahme“ und zur Förderung der Arzt-Patient-Kommunikation etabliert (Tessmer et al., 2011).

1.5.1 Palliative Behandlung des NSCLC

Fünfunddreißig bis 40 % der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden im Stadium IV diagnostiziert. Bei der Mehrzahl der Patienten ist der Therapieanspruch palliativ. Ausnahme sind Patienten im neu definierten Stadium M1b, z. B. mit solitären Nebennieren-, ZNS-, Lungen-, Leber- oder Knochenmetastasen, bei denen ein potenziell kurativer Therapieansatz in Frage kommt. Voraussetzung hierzu ist eine lokal kurativ/ablativ zubehandelnde Erkrankung, d.h. eine lokale Tumorausdehnung bis maximal Stadium IIIA₃.

Die Therapie des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms gründet auf sechs Therapiesäulen. Darunter fallen konventionelle Chemotherapie, antiangiogene Therapie, molekular gezielte Therapie, Immuntherapie, die palliative Strahlentherapie und die frühzeitige palliativmedizinische Therapie. Patienten mit Karzinomen im metastasierten Stadium werden primär möglichst mit einer Carboplatin- oder Cisplatin-basierten Zweier-Chemotherapie behandelt. Beim Plattenepithelkarzinom kommen noch Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel als Therapeutika in Frage. Bei Patienten, die an einem nicht-

squamösen NSCLC erkrankt sind, ist eine zusätzliche Therapie mit Pemetrexed indiziert. Dies hat sich im Hinblick auf das mediane Überleben als leicht überlegen erwiesen (Scagliotti et al., 2008). Eine weitere Möglichkeit bei dem nicht-squamösen NSCLC ist die Gabe von Bevacizumab, eines monoklonalen Antikörpers gegen den vascular endothelial growth factor (VEGF). Die Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, sowie die anschließende Erhaltungstherapie mit Bevacizumab führte ebenfalls zur Verlängerung des medianen Überlebens. Die Gabe von Ramucirumab, einem Antikörper gegen den VEGF-Rezeptor ist in Kombination mit Docetaxel zur Zweitlinientherapie des NSCLC auch unabhängig vom histologischen Typ zugelassen. Bei Adenokarzinomen ist ein Therapieversuch mit einem oral verfügbaren Tyrosinkinaseinhibitor wie Nintedanib indiziert, eine Therapie bei einem Plattenepithelkarzinom mit Necitumumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin kann ebenfalls durchgeführt werden. Eine weitere Möglichkeit bietet der Einsatz von molekular gezielter Therapie mit Hilfe eines Tyrosinkinaseinhibitors wie Osimertinib oder Crizotinib bei entsprechender molekularer Konstellation. Darüber hinaus kann der Einsatz von Immuntherapie indiziert sein. Dabei kommt es zum Einsatz der Checkpoint-/PD-1-Inhibitoren (programmed death receptor 1) Pembrolizumab oder Nivolumab.

Jedoch liegt die mediane Überlebenszeit bei metastasierten Lungenkarzinomen bei palliativer Chemo- und Strahlentherapie nur in Bereich von Monaten, wenngleich durch die neuen gezielter wirkenden Therapeutika eine deutliche Verbesserung der Überlebenszeiten erreicht werden kann. Damit stellt der Erhalt und die Verbesserung der Lebensqualität ein wesentliches Therapie-/Interventionsziel dar. Palliativmedizinische Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Diagnostik erfolgt symptom- und therapieorientiert. Dabei stehen die Linderung und Kontrolle von für den Patienten belastenden Symptomen im Vordergrund. Die Hauptsymptome sind Luftnot, Schmerzen, Energielosigkeit, Müdigkeit, Obstipation, Übelkeit und Erbrechen; in der Regel handelt es sich nicht um einzelne, sondern um eine Vielzahl von Symptomen (Teunissen et al., 2007). Die Erkenntnis des Nutzen eines frühzeitigen integrativen Konzeptes zwischen onkologischer Standardtherapie und palliativmedizinischer Behandlung führte in den USA bereits zu offiziellen Empfehlungen onkologischer und pneumologischer Fachgesellschaften, Lungenkrebs-Patienten im fortgeschrittenen Stadium eine frühzeitige palliativmedizinische Mitbetreuung anzubieten (Smith et al., 2012). Auch in der deutschen S3-Leitlinien für Palliativmedizin wird dieses Konzept empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

1.5.2 Palliative Behandlung des SCLC

Die Prognose des metastasierten kleinzelligen Lungenkarzinoms ist schlecht, da das Karzinom aufgrund des aggressiven biologischen Verhaltens eine hohe Rezidiv-Neigung aufweist. Der Tumor zeigt eine kurze Tumorverdopplungszeit und frühe Metastasierungstendenzen. Dies begründet, dass 70 % der Erkrankten bereits bei Erstdiagnose an einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium leiden (Sebastian und Stratmann, 2017).

Die Sensibilität hinsichtlich der Chemotherapie ist initial gut, jedoch liegt die mittlere Überlebenszeit ohne Therapie im metastasierten Stadium bei wenigen Wochen, im lokal begrenzten Stadium bei zwölf Wochen (George et al., 2015). Aufgrund der schlechten Überlebenszeiten ist die Chemotherapie schon primär palliativ intendiert und wird ggf. kombiniert mit Strahlentherapie. Die Ansprechraten liegen zwar im Bereich von 75 bis 85 %, die mediane Überlebenszeit dieser Patientengruppe aber nur bei zehn Monaten (Meuwissen et al., 2003). Bei der Auswahl der Chemotherapie gilt aktuell, dass die Kombinationschemotherapie der Monotherapie überlegen ist; diese Therapiemodalität stellt den chemotherapeutischen Standard beim kleinzelligen Lungenkarzinom dar (Lowenbraun et al., 1979). Etablierte Schemata sind aktuell Kombinationstherapien von Cis-oder Carboplatin mit Etoposid oder die Kombination Doxorubicin/Epirubicin mit Cyclophosphamid und Vincristin oder Etoposid mono bei Gesamtansprechraten von 58% bis 65 % (Goeckenjan et al., 2010). Als Zweitlinientherapie kann der Einsatz von Topotecan erfolgen. In der Drittlinie gibt es aktuell keine validierten Strategien, manchmal wird auf die Kombination aus der Erstlinie oder Monotherapien zurückgegriffen.

1.5.3 Neue Behandlungsansätze

Durch neue Erkenntnisse in der Molekularbiologie und Pathologie und der Immunbiologie lassen sich therapeutisch neue Ansatzpunkte für fortgeschrittene metastasierte Lungenkarzinome finden. Darunter fällt die Entwicklung von neuen molekular zielgerichteten Hemmstoffen zur Eindämmung des Tumorwachstums und durch die Entwicklung von sog. Checkpoint-Inhibitoren, welche die immunologische körpereigene Abwehrreaktion nutzen (Schadendorf und Schuler, 2017).

Nach erfolgreicher Durchführung von zwei Therapiestudien kam es im Herbst 2019 zur Zulassung von Atezolimumab in Kombination mit einem Platinderivat und Etoposid in der Erstlinientherapie bei SCLC (Serke, 2019). Zweit- und Drittlinientherapien mit Checkpoint-Inhibitoren werden aktuell in Phase-III-Studien untersucht.

Spezielle Biomarker wie beispielsweise der PD-L1-Status oder die Tumormutationslast haben in Studien widersprüchliche Ergebnisse gezeigt; sie müssen weiter untersucht werden, um Patienten individuelle immunologisch basierte Therapiekonzepte anbieten zu können.

Man spricht von sogenannten Treibermutationen, wenn spezielle Mutationen die Proliferationsaktivität der malignen Zelle, beispielsweise bei Patienten mit NSCLC, beeinflussen. Therapeutisch kann man den Effekt dieser Treibermutationen inhibieren; dies zeigt klinisch eine gute Wirksamkeit. Aktuell stehen die aktivierenden Mutationen des EGF-R (epithelial growth factor receptor) und die EML-4/ALK Translokation klinisch im Fokus. Die Häufigkeit der EGF-R-Mutationen liegt in Westeuropa bei ca. 10–15 % und die der EML-4/ALK-Translokation bei ca. 4 % der Nicht-Plattenepithelkarzinome vor. Diese Mutationen treten nie kombiniert auf. Wenn eine aktivierende Mutation des EGF-R vorliegt, ist eine orale Therapie mit einem entsprechenden Tyrosinkinase-Inhibitor die Therapie der ersten Wahl. Patienten mit diesem Merkmal zeigen eine deutlich verbesserte Wirksamkeit von EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Afatinib, Erlotinib und Gefitinib gegenüber einer alleinigen konventionellen Standard-Chemotherapie (Rosell et al., 2012). So zeigen Patienten unter dieser zielgerichteten Therapie deutlich längere mediane Überlebenszeiten. In der Literatur werden mediane Überlebenszeiten von 24 -36 Monaten angegeben (Zhou et al., 2011). Durch Einsatz der Tyrosinkinase-Inhibitoren kommt es zu signifikant höheren Ansprechraten sowie einer gebesserten Lebensqualität als unter einer platinbasierten Chemotherapie. Beim Vorliegen eines Lungenkarzinoms mit einer EML-4/ALK-Translokation ist von einer hohen Wirksamkeit von Crizotinib auszugehen. Die Ansprechraten dieses Medikaments liegt bei 65 % (Shaw et al., 2013)

1.5.4 Symptomlinderung bei Patienten mit Lungenkarzinom und palliativmedizinischer Behandlungsindikation

Die palliativmedizinische Therapie wird zum Zweck der Verbesserung der Lebensqualität und zur Linderung von häufig quälenden Symptomen durchgeführt. Ein häufiges Problem gerade in den letzten Wochen des Lebens sind psychiatrische und neurologische Symptome, die sich auf die Geschäftsfähigkeit der Patienten auswirken. In der bundesweit erhobenen Hospiz- und Palliativerhebung (HOPE) zeigt sich eine deutlich gesteigerte Prävalenz der Symptome Dyspnoe und Verwirrtheit bei Patienten mit Lungenkarzinom im Vergleich zu Patienten mit Lungenmetastasen anderer Tumoren oder zu Patienten ohne maligne Erkrankungen der Lunge (Alt-Epping et al., 2012). Es konnte schon früh gezeigt werden, dass Erwachsene mit Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium die höchste Anzahl von Symptomen und Bedenken im Zusammenhang mit Gesundheits- und Existenzfragen aufweisen, gemessen an Patienten mit

anderen Karzinomen. Die Anzahl der körperlichen Symptome korrelierte hochgradig mit dem Grad der emotionalen Belastung (Weisman und Worden, 1976).

Die Verwirrtheit wird häufig durch Hirnmetastasen, welche häufig beim SCLC vorkommen, ausgelöst. Eine Ganzhirnbestrahlung ist bei manifesten Hirnmetastasen die Therapie der Wahl, eine OP oder eine stereotaktische Bestrahlung kann bei ZNS-Oligometastasierung indiziert sein. Eine grundsätzlich prophylaktische Ganzhirnbestrahlung aller Patienten kann jedoch nicht empfohlen werden (Takahashi et al., 2017). Andere delirogene Konstellationen können hier ebenfalls eine Rolle spielen.

Das ebenfalls häufig vorkommende Symptom der Dyspnoe wird im palliativen Setting mittels Gabe von Opioiden, physikalischen Maßnahmen wie Atemtraining oder Inhalation, seltener Sauerstoffgabe (bei Hypoxämie), sowie -bei Indikation- minimal invasive Interventionen wie Pleuradrainagen oder Pleurexanlagen bei malignen Ergüssen oder Stenteinlage bei maligner Bronchusstenose versucht zu behandeln. Eine auftretende Dyspnoe beeinträchtigt vorwiegend körperliche Aktivitäten wie Gehen und Arbeiten, während Verwirrtheit den psychischen Zustand beeinträchtigt. Aufgrund der oft raschen Tumorprogredienz ist die Wirkung der therapeutischen Maßnahmen leider oft nur sehr kurzfristig.

Schmerzen im Zusammenhang mit Lungenkrebs sind durch multiple Ausprägungen gekennzeichnet, die meist durch das Fortschreiten der Erkrankung induziert werden und dadurch zu den gefürchtetsten Symptomen gehören. Für die schmerzstillende Behandlung kommen hauptsächlich Opioide zum Einsatz (Mercadante und Vitrano, 2010). Diese werden gemäß des Analgesie-Stufenschemas der Welt-Gesundheitsorganisation verabreicht. Die häufigsten Schmerzlokalisationen sind Brust- und Lendenwirbelsäulenschmerzen, wobei knapp 40 % der Patienten zwei oder mehr anatomisch unterschiedliche Schmerzlokalisationen haben können. Die wichtigsten pathophysiologischen Subtypen bei Lungenkarzinom-Schmerzen sind nozizeptive oder somatische Schmerzen, während bei etwa einem Drittel der Fälle ein viszeraler oder neuropathischer Subtyp besteht (Mercadante et al., 1994).

In einer weiteren Untersuchung konnte ein Zusammenhang zwischen der Beeinträchtigung des physischen Zustandes und der Beeinträchtigung des psychischen Zustandes durch Schmerz gezeigt werden (Tanaka et al., 2002). Durch das Vorhandensein von Schmerzen nimmt der Aktivitätsgrad des Patienten ab. Ebenso ist es verständlich, dass eine Beeinträchtigung der Stimmung erfolgt und somit ein Risikofaktor für das Entstehen einer Depression vorhanden ist (Massie und Holland, 1990).

Jedoch konnte auch nachgewiesen werden, dass Schmerzen auch bei anderen Karzinom-Arten eine große Rolle spielen (Vainio und Auvinen, 1996).

Ein Symptomenkomplex aus Schmerz, Müdigkeit und Dyspnoe wurde bei Patienten mit fortgeschrittenen Lungenkarzinomen schon 1992 beschrieben (Krech et al., 1992).

Eine Besonderheit bei den kleinzelligen Karzinomen ist das Vorkommen von paraneoplastischen Symptomen. Darunter finden sich Symptome wie SIADH (Schwartz-Bartter-Syndrom) M. Cushing, Lamber-Eaton-Syndrom, Ataxien, Dysarthrie und Schwindel. Problematisch bei der Behandlung ist ausgerechnet das initial gute Ansprechen auf die Chemotherapie, mit teilweise komplettem Verschwinden der Tumorlast. Somit wird den Patienten und den Angehörigen eine gute Prognose suggeriert. Es bedarf einer frühzeitigen palliativmedizinischen Mitbetreuung der Patienten, damit diese auch bei einem wiedereinsetzenden Tumorprogress, der nicht selten unverhofft und krisenhaft eintritt, sofort wieder gut betreut sind.

Wichtig bei den kurzen Überlebenszeiten ist ein frühzeitiges Einbinden eines multi-professionellen Teams. Dadurch kann eine multifaktorielle Verbesserung der Lebensqualität, die Reduktion der Symptomlast und auch die Durchführung weniger belastender Therapien in den letzten Lebenswochen erreicht werden.

2 PALLIATIVMEDIZIN

2.1.1 Begriffsbestimmung

Das lateinische Wort „pallium“ bedeutet „Mantel“ (Duden, 2015).

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert die Palliativmedizin als einen

„Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihrer Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art.“

(WHO, 2002)

Die Definition der European Association for Palliative Care lautet ähnlich: Palliativmedizin ist die angemessene medizinische Versorgung von Patienten mit fortgeschrittenen und progredienten Erkrankungen, bei denen die Behandlung auf die Lebensqualität zentriert ist und die eine begrenzte Lebenserwartung haben und die nicht mehr kurativ zu behandeln sind. (Radbruch und Payne, 2009)

Ursprünglich für Tumorpatienten entwickelt, werden in der Palliativmedizin alle Menschen, die an einer voranschreitenden, weit fortgeschrittenen und an einer die Lebenserwartung begrenzenden Erkrankung leiden, behandelt. Vor allem betrifft dies Patienten einer unheilbaren Krebserkrankung, aber auch mit AIDS und verschiedenen nicht kurativ behandelbaren Erkrankungen. Während die kurative Medizin das Wohlbefinden der Patienten vorübergehend

dem Ziel der Heilung unterordnet, geht es der Palliativmedizin darum, die Lebensqualität schwerstkranker und sterbender Menschen so weit wie möglich zu erhalten und Sterbende adäquat zu versorgen und zu begleiten. Eine Lebensverlängerung um jeden Preis ist nicht das Ziel der Behandlung und Sterben wird als Teil des Lebens akzeptiert. Um dieses Ziel zu erreichen, ist es notwendig, dass Vertreter vieler Berufsgruppen wie Pflegende, Seelsorger, Psychologen, Sozialarbeiter, Ärzte und andere Therapeuten wie Physio- und Ergotherapeuten zur Betreuung hinzugezogen werden. Diese arbeiten Hand in Hand, um eine umfassende Betreuung zu erreichen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2020). Ausgehend von den Grundprinzipien der Palliativmedizin erklärt sich somit die Relevanz der Multiprofessionalität in der Palliativmedizin. Dabei sollen alle Dimensionen des Patienten hinsichtlich seiner Bedürfnisse und seiner Leiden angenommen werden, die alle Berufsgruppen als Team betreffen.

Dabei ist es notwendig, die Palliativmedizin schon frühzeitig in den Krankheitsverlauf zu integrieren, auch wenn noch lebensverlängernde Therapien wie Strahlen- oder Chemotherapien durchgeführt werden, um die Lebensqualität zu wahren (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

2.1.2 Historische Entwicklung vom Hospiz zur modernen Palliativmedizin

Die moderne Hospizbewegung (hospitium = lat. Herberge) fußt in der Tradition der Herbergen, die ab dem Ende des 4. Jahrhunderts entlang der christlichen Pilger Routen in ganz Europa entstanden sind und gesunden und kranken Pilgern, die Obdach suchten, auf ihren Reisen zu unterstützen. Der Fokus lag dabei nicht nur auf dem physischen Wohl, sondern auch auf der Umsorgung spiritueller und psychischer Bedürfnisse. Krankenhaus und Hospiz entwickelten sich im Laufe der letzten beiden Jahrhunderte zu zwei verschiedenen Institutionen. An die ‚Herbergen‘ knüpft die moderne Hospizbewegung symbolisch an, indem sie Orte schaffen will, an denen Schwerkranke und sterbende Menschen in der letzten Lebensspanne optimal versorgt und begleitet werden.

In diesem Sinne gründete die britische Krankenschwester und Ärztin Dr. Cicely Saunders 1967 das St. Christopher's Hospice in London. Sie leitete von dort aus die moderne Hospizentwicklung und die heutige Palliativmedizin ein. Sie erkannte als eine der Ersten die Notwendigkeit der Aufrechterhaltung der Lebensqualität und die Selbstbestimmung bei nicht mehr kurativ behandelbaren Patienten (Shephard, 1977).

Eng mit ihrem Namen verbunden ist auch das Konzept des „total pain“.

Dabei könne bei Menschen mit einer schweren Erkrankung das Leid in vier verschiedenen Ebenen modellhaft betrachtet werden, der psychischen, sozialen, körperlichen und spirituellen Ebene. Bei vielen Patienten spielen oft alle vier Ebenen eine Rolle. Die Antwort auf das „Total

Pain“ Konzept liegt in „Total Care“. Dabei werden möglichst alle Bedürfnisse der Betroffenen möglichst auf allen vier Ebenen betrachtet. Dabei gilt jedoch eine Hierarchie der Bedürfnisse, die vorgibt, wie sie nacheinander behandelt werden müssen. Die Reihenfolge entspricht der Hierarchie in der Maslow´schen Bedürfnispyramide. Zunächst erfolgt eine Verringerung des körperlichen Schmerzes, bevor weitere Bedürfnisse in den Mittelpunkt gelangen (Gerhard, 2015). Das bedeutet: Palliative Care lindert Schmerzen und andere belastende Symptome. Um den anstehenden Problemen des Betroffenen und seiner Angehörigen gerecht zu werden, wird in einem „interdisziplinären Team“ gearbeitet. Ziel der Palliative Care ist die Erhaltung bzw. die Wiederherstellung einer symptomfreien bzw. symptomarmen Lebensqualität des Patienten. Dabei sind alle Handlungen auf den Betroffenen zugeschnitten. Palliative Care integriert psychische und spirituelle Aspekte, steht den Angehörigen und Freunden bei der Verarbeitung seelischer und sozialer Probleme während des Krankheitsverlaufe bis zum Tod des Patienten zur Seite.

Von Großbritannien breitete sich die moderne Hospizbewegung in viele Länder innerhalb und außerhalb Europas aus. 1975 gründete der kanadische Chirurg und früherer Saunders Schüler Balfour Mount im Royal Victoria Hospital in Montreal seine neue Krankenstation und benannte seine Station als „Palliative Care“ (Thöns und Sitte 2013).

1994 wurde in Köln die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin gegründet. Sie hat es sich als wissenschaftliche Fachgesellschaft zur Aufgabe gemacht „Ärzte und andere Berufsgruppen zur gemeinsamen Arbeit am Aufbau und Fortschritt der Palliativmedizin zu vereinen und auf diesem Gebiet die bestmögliche Versorgung der Patienten zu fördern“ (Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, 2015).

In Deutschland gibt es jetzt rund 1.500 ambulante Hospizdienste, ca. 230 stationäre Hospize für Erwachsene sowie 17 stationäre Hospize für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene, ca. 330 Palliativstationen in Krankenhäusern, drei davon für Kinder- und Jugendliche (Stand 05.03.2019, Quellen DHPV und Deutscher Kinderhospizverein), in denen pro Jahr etwa 30.000 Menschen versorgt werden.

Bis heute wächst das ehrenamtliche Hospiz-Engagement in Deutschland stetig, zurzeit engagieren sich unter dem Dach des DHPV ca. 120.000 Menschen bürgerschaftlich, ehrenamtlich oder hauptamtlich in der Hospiz- und Palliativarbeit, eine große Zahl davon ehrenamtlich (Deutscher Hospiz- und Palliativ Verband e.V., 2018).

2.1.3 Aufgaben der Palliativmedizin

Die Palliativmedizin hat es sich zur Aufgabe gemacht, körperliche und psychische Symptome zu lindern, um eine gute Lebensqualität bei unheilbar Kranken zu erreichen und zu erhalten.

Zu diesem Zweck hat die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) folgende Leitsätze entwickelt:

1. Im Mittelpunkt der Hospiz- und Palliativarbeit stehen der schwerstkranke und sterbende Mensch jeden Alters und die ihm Nahestehenden. Sie benötigen gleichermaßen Aufmerksamkeit, Fürsorge und Wahrhaftigkeit. Die Hospiz- und Palliativarbeit richtet sich nach den Bedürfnissen und Rechten der schwerstkranken und sterbenden Menschen, ihrer Angehörigen und Freunde. Einbezogen sind insbesondere auch die Belange der Kinder.
2. Die Hospizbewegung betrachtet das menschliche Leben von seinem Beginn bis zu seinem Tode als ein Ganzes. Sterben ist Leben - Leben vor dem Tod. Im Zentrum stehen die Würde des Menschen am Lebensende und der Erhalt größtmöglicher Autonomie. Voraussetzung hierfür sind die weitgehende Linderung von Schmerzen und Symptomen schwerster lebensbeendender Erkrankungen durch palliativärztliche und palliativ-pflegerische Versorgung sowie eine psychosoziale und spirituelle Begleitung der Betroffenen und Angehörigen. Diese lebensbejahende Grundidee schließt Tötung auf Verlangen und Beihilfe zur Selbsttötung aus.
3. Sterben zu Hause oder in der gewohnten Umgebung zu ermöglichen, ist die vorrangige Zielperspektive der Hospiz- und Palliativarbeit. Der Ausbau ambulanter Strukturen, die Knüpfung regionaler Netzwerke und eine enge Zusammenarbeit unterschiedlicher Professionen und Ehrenamtlicher sind hierfür Voraussetzung. Wenn eine palliative Versorgung zu Hause nicht oder nur begrenzt möglich ist, stehen voll- und teilstationäre Einrichtungen in Form von Hospizen und Palliativstationen - ggf. auch im Wechsel mit ambulanter Versorgung – zur Verfügung.
4. Die Einrichtungen der Hospiz- und Palliativversorgung in ihren vielfältigen Gestaltungsformen sind damit wesentliche Bausteine im bestehenden Gesundheits- und Sozialsystem, die in enger Kooperation mit den anderen Diensten und Einrichtungen des Gesundheits- und Sozialsystems eine kontinuierliche Versorgung sterbender Menschen gewährleisten. Sie bedürfen insoweit der entsprechenden Absicherung im sozialen Leistungsrecht.
5. Zur Hospiz- und Palliativarbeit gehört als ein Kernelement der Dienst Ehrenamtlicher. Sie sollen gut vorbereitet, befähigt und in regelmäßigen Treffen begleitet werden. Durch ihr Engagement leisten sie einen unverzichtbaren Beitrag zur Teilnahme der

Betroffenen und der ihnen Nahestehenden am Leben des Gemeinwesens und tragen dazu bei, die Hospizidee in der Gesellschaft weiter zu verankern.

6. Schwerstkranke und sterbende Menschen und ihre Angehörigen, die der Versorgung und Begleitung bedürfen, brauchen professionelle Unterstützung durch ein multidisziplinäres Team, dem Ärztinnen und Ärzte, Pflegekräfte, Seelsorgerinnen und Seelsorger, Sozialarbeiterinnen und Sozialarbeiter, Ehrenamtliche u. a. angehören sollten. Für diese Tätigkeit benötigen sie spezielle Kenntnisse und Erfahrungen in der medizinischen, pflegerischen, sozialen und spirituellen Begleitung und Versorgung. Dies setzt eine sorgfältige Aus-, Fort-, und Weiterbildung entsprechend den jeweiligen Qualifizierungsstandards, fortgesetzte Supervision und Freiräume für eine persönliche Auseinandersetzung mit Sterben, Tod und Trauer voraus.
7. Zur Sterbebegleitung gehört im notwendigen Umfang auch die Trauerbegleitung.

(Beschluss der Mitgliederversammlung der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) vom 5.10.2007)

2.1.4 Palliativmedizinische Versorgungsstruktur in Deutschland

Die palliativmedizinische Versorgungsstruktur hat innerhalb von 25 Jahren eine rasche Entwicklung erfahren. Dies hat zu einem ihren Grund an der zu erwartenden epidemiologischen Entwicklung unserer Gesellschaft durch die steigende Lebenserwartung, zum anderen erfährt dieser Bereich aktuell eine große gesundheits- und gesellschaftspolitische Unterstützung.

Jeder vierte Mann und jede fünfte Frau in Deutschland verstirbt an einer Krebserkrankung. Auf europäischer Ebene wurde in einem 2014 erschienenen WHO-Bericht der palliativmedizinische Bedarf für Patienten mit einer Krebserkrankung auf 218 Betten pro 100.000 Erwachsene geschätzt. Deshalb wird in den nächsten Jahren die Entwicklung von Modellen zur Integration von Palliativ- und Hospizangeboten in die Regelversorgung im Fokus stehen.

Es wurde für Deutschland entschieden, zunächst von einer Zweiteilung der Palliativversorgung in spezialisierte und allgemeine Palliativversorgung auszugehen, auch wenn es international Modelle einer Drei- oder Vierteilung gibt.

Dies ist der Tatsache geschuldet, dass für den ambulanten Bereich die SAPV (Spezialisierte Ambulante Palliativversorgung) inzwischen gesetzlich klar definiert ist, die verschiedenen Formen der allgemeinen Palliativversorgung sich in Deutschland aber noch nicht soweit differenziert haben, dass von einer weiteren Unterteilung dieser Versorgungsform gesprochen werden kann (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2020).

Seit 2003 ist die Palliativmedizin auch als eigenständiger Inhalt der Weiterbildungsordnung für Ärzte aufgenommen worden. Palliativmedizin ist seit knapp zehn Jahren ein klinischer Querschnittsbereich im Medizinstudium und damit Lehr- und Prüfungsfach.

2.1.5 Die Palliativstation am Universitätsklinikum Mannheim

1998 wurde am Universitätsklinik Mannheim eine Palliativstation als zweite Palliativstation in Baden-Württemberg und die vierte an einer deutschen Universität gegründet. Damit wurde in Mannheim der Bedarf im palliativmedizinischen Bereich frühzeitig erkannt. Organisatorisch gehört die Palliativstation zur 3. Medizinischen Klinik. Das Team besteht aus einem Leitenden Stationsarzt, dem Stationsarzt, den Pflegenden, Seelsorgern, einer Psychologin, einer Sozialarbeiterin, einem schmerztherapeutisch-konsiliarisch tätigem Arzt, Physiotherapeuten sowie ehrenamtlichen Mitarbeitern ambulanter Hospizdienste. Zudem werden Musik- und Kunsttherapie angeboten. Zusätzlich begleitet ein SAPV-Team die Überleitung in die häusliche Pflege und sichert die optimale spezialisierte ambulante palliativmedizinische Versorgung der Patienten.

2.2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Insgesamt steigt die Rate an Publikationen in der Palliativmedizin zwar an, trotzdem zeigt eine mit PubMed durchgeführte Recherche die zum gegenwärtigen Zeitpunkt niedrige Publikationsrate von Studien an, die sich mit der Versorgungsrealität, dem Schicksal und der Prognose von Patienten mit Lungenkarzinomen befassen, die auf einer Palliativstation behandelt werden. Insbesondere könnten klinische und laborchemische Marker von Bedeutung sein, die einen objektiven Hinweis auf die Prognose der Patientengruppe mit Lungenkarzinomen auf Palliativstation geben können, um eine optimale Therapie individuell gewährleisten zu können.

In dieser Arbeit soll die Gruppe der Patienten mit fortgeschrittenen Lungenkarzinomen, die auf der Palliativstation des Universitätsklinikum Mannheim behandelt wurden, untersucht werden, nachdem bereits mehrfach Untersuchungen an homogenen Patientengruppen mit anderen malignen Erkrankungen auf der Palliativstation des Universitätsklinikums Mannheim im Hinblick auf Versorgungssituation und Prognosefaktoren untersucht worden waren (Aeckerle, 2011; Gencer et al., 2009; Kopp, 2011; Kripp et al., 2014).

Ziel der Arbeit war die retrospektive Untersuchung und Definition von Parametern, die bei der objektiven Einschätzung der individuellen Prognose hilfreich sein könnten, um Über- oder Untertherapien zu vermeiden. Dabei wurde der Fokus auf klinische und laborchemische Parameter gelegt, um möglichst einen praktikablen, wenig komplexen Prognose-Index zu generieren.

Zweite Zielsetzung der Untersuchung war die Beschreibung der Versorgungsqualität der Patienten mit Lungenkarzinomen der Palliativstation der III. Medizinischen Klinik des Uniklinikums Mannheim. Diese Fragestellung wurde ebenfalls retrospektiv untersucht.

3 METHODIK

Alle Patientendaten wurden zur Auswertung anonymisiert. Alle Analysen wurden nach den Richtlinien für „Good Clinical Practice“ (GCP) und der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Ethik-Kommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg hat die entsprechenden Unterlagen erhalten und erhob aus ethischer und berufsrechtlicher Sicht keine Bedenken gegen das Vorhaben (Referenznummer: 2016-651N-MA).

3.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Es wurden seit Gründung der Palliativstation der III. Medizinischen Klinik in Mannheim seit Mitte 1998 bis Ende 2018 insgesamt 7500 Patienten aufgenommen. In diese Untersuchung wurden diejenigen Patienten eingeschlossen, die im Beobachtungszeitraum von 2005 bis 2018 auf die Palliativstation des Uniklinikum Mannheims aufgenommen wurden und an einem Lungenkarzinom erkrankt waren, im Einzelnen waren dies Patienten mit fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen, kleinzelligen und NOS (non other specified) Lungenkarzinomen.

Hinsichtlich einzelner Aufnahmen auf Station werden Patienten in dieser Arbeit als „Fälle“ bezeichnet, wenn es um die Betrachtung von Prognose und Überlebenszeit geht, wird von den „Patienten“ ausgegangen.

Aus allen dokumentierten Fällen der Station im Untersuchungszeitraum wurden jene mit einem Lungenkarzinom identifiziert und in die Untersuchung einbezogen. Insgesamt handelt es sich dabei um 610 Fälle (wegen mehrfacher stationärer Behandlungen einzelner Patienten) und 488 Patienten.

Das durchschnittliche Alter der 488 Patienten betrug 67 Jahre. Der jüngste Patient war 39 Jahre alt, der älteste Patient war 96 Jahre alt.

Die meisten Patienten waren männlich (n = 282, 58 %), 203 waren weibliche Patientinnen (42 %). Die mittlere Aufenthaltsdauer auf der Palliativstation betrug 15,4 Tage, wobei die kürzeste Aufenthaltsdauer wenige Stunden umfasste, die längste Aufenthaltsdauer 91 Tage betrug.

Das größte untersuchte Kollektiv war die Gruppe der Patienten mit nicht-kleinzelligen Adenokarzinomen (n = 270; 44,3 %), gefolgt von Patienten mit kleinzelligen Lungenkarzinomen (n = 192; 31,5%) und Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (n = 89; 14,6%). Danach folgten Patienten mit NOS-Karzinomen (n = 49; 8%) und Patienten mit nicht histologisch differenzierten Lungenkarzinomen zum Zeitpunkt der Aufnahme (n = 10; 1,6%).

Der Großteil der aufgenommenen Patienten bezogen auf die Fälle (n = 556; 93%) hatte zum Zeitpunkt der Aufnahme bereits Metastasen, während 43 Patienten (7 %) keine Metastasen aufwiesen. In 11 Fällen wurden keine Angaben zur Metastasierungssituation gemacht.

281 Fälle wiesen eine solitäre Metastasen-Lokalisation auf (46%), 144 Fälle wiesen zwei Metastasen-Lokalisationen (23,6%), 117 Fälle (19%) drei Metastasen-Lokalisationen, 48 wiesen vier Metastasen-Lokalisationen (8%), 18 Fälle (3,1%) wiesen fünf Metastasen Lokalisationen und zwei Fälle (0,3%) wiesen sechs Metastasen-Lokalisationen zum Zeitpunkt der jeweiligen stationären Aufnahme auf.

Patienten mit einem Rezidiv stellten die kleinste Gruppe mit n = 35 (6,3%) dar. Die meisten Patienten hatten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Palliativstation kein Rezidiv eines Lungenkarzinoms (n = 521; 93,7%).

Die Diagnose eines weiteren Karzinoms wurde bei jeder fünften Aufnahme zusätzlich gestellt. So gab es 120 Patienten (21%), die eine andere maligne Erkrankung in ihrer Krankengeschichte aufwiesen.

Der klinische Status der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme wurde nach dem Schema der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) klassifiziert. ECOG 4 wird dabei als vollständig bettlägerig und angewiesen auf fremde Hilfe bei der Pflege definiert. Ein ECOG-Stadium 3 beschreibt eine Situation, in der der Patient mehr als 50 % der (wachen) Tageszeit bettlägerig und nur eingeschränkt zur Selbstversorgung fähig ist. ECOG 2 beschreibt Patienten, die weniger als 50 % der Tageszeit bettlägerig und fähig sich selbst zu versorgen sind. ECOG 1 definiert Patienten als nur wenig eingeschränkt belastbar bei körperlichen Aktivitäten und ein ECOG-Stadium Null liegt bei Patienten vor, die alle Aktivitäten wie vor dem Beginn der Erkrankung ausführen können. (Oken et al., 1982)

Zum Zeitpunkt der Aufnahme hatten 62 Patienten (16,62%) einen Funktionsstatus von ECOG 4, der größte Teil der Patienten (n = 201; 53,89%) einen ECOG-Status von 3. Einen ECOG-2-Status hatten 82 Patienten (21,98%). Eine normale beziehungsweise nur leicht eingeschränkte Aktivität (ECOG 1 bzw. 0) war bei 28 Patienten (7,5%) vorhanden. Bei 115 Patienten waren keine hinreichenden Angaben zum ECOG-Stadium zum Zeitpunkt der Aufnahme gemacht worden.

3.2 DATENERHEBUNG UND AUSWERTUNGSKRITERIEN

Die Datenerhebung erfolgt einerseits über die vom Pflegepersonal gepflegte und ärztlich supervidierte Patienten-Datei der Station, die seit 1998 geführt wird. In dieser wurden die folgenden Daten der jeweiligen Aufenthalte der Patienten dokumentiert: Name, Geschlecht, Alter bei Aufnahme, Diagnose, Aufenthaltszeitraum, Ort der Entlassung und fallweise das Todesdatum.

Über diese Daten konnten im Klinikarchiv die jeweiligen Akten zu den Aufenthalten gesichtet werden.

Seit 2015 verfügt die Palliativstation über eine elektronische Dokumentation von Patientendaten und -Dokumenten mittels SAP for Healthcare (EPOS).

Mit Hilfe weiterer Patienten-, Diagnose- und Aufenthaltsverzeichnisse, die vom Medizin-Controlling des Universitätsklinikums Mannheim erstellt wurden, wurden die entsprechenden Daten der jeweiligen Patienten aus EPOS bezogen.

Als Grundlage dieser Arbeit wurden die Daten mittels Programm Excel (Microsoft Office, Version 2011) erfasst und zur Auswertung anonymisiert. Die Auswertung der Daten aus den Patientenakten erfolgte durch Einsichtnahme in die Entlassungsbriefe, fallweise durch Akteneinsicht und Einsicht in das Laborbefund-System ergänzt.

Es wurden folgende Daten erhoben und nach Erhebung anonymisiert:

Persönliche Daten der Patienten:

- Name
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Histologie des Tumors
- Tumorrezidiv
- Datum der Erstdiagnose des Primärtumors
- Ausmaß und Lokalisation der Metastasierung, Stadieneinteilung
- Datum der Erstmetastasierung des Tumors
- Anderer maligner Tumor (Zweitkarzinom)
- Aufnahmedatum Palliativstation
- ECOG-Stadium bei Aufnahme
- Entlassdatum Palliativstation

Aufnahmegrund/ Schmerzen bei Aufnahme (vorhanden versus nicht vorhanden)

- Schmerzen
- Dyspnoe
- Husten
- Hämoptysen
- Pleuraerguss
- Obere Einflusstauung
- Ikterus
- Obstipation
- Inappetenz
- Schwäche/Müdigkeit/Fatigue
- Übelkeit/Erbrechen
- Gewichtsverlust
- Depression/Angst
- Verwirrtheit
- Zerebrale Krampfanfälle
- Pathologische Fraktur
- Infektionen
- Exsikkose
- Anämie (Hb <12 g/dl)
- Leukozytenanzahl < 10.000
- Thrombozytenzahl < 150.000
- Gerinnungsstörungen

Laborwerte bei Aufnahme:

- Hämoglobinwert
- Leukozyten
- Thrombozyten
- CRP
- Serum-Albumin
- Kalzium (Albumin-korrigiert)
- Laktatdehydrogenase

Therapie/Intervention (erhalten versus nicht erhalten)

Schmerztherapie

- gemäß WHO –Stufenschema

Intravenöse Therapie

- Transfusion von Erythrozyten-Konzentraten
- Parenterale Ernährung
- Antibiotikum

Operative Therapie

- Operation Primärtumor zuvor erfolgt
- Operation Metastase zuvor erfolgt
- Pleurapunktion erhalten
- Pleuradrainage erhalten
- Pleurex erhalten
- Pleurodese erhalten bei aktuellem Aufenthalt?

Sonstige Therapie

- Bisphosphonat bei aktuellem Aufenthalt
- Kortikosteroid bei aktuellem Aufenthalt
- Chemotherapie erhalten in Anamnese
- Chemotherapie bei aktuellem Aufenthalt
- Radiotherapie erhalten in Anamnese
- Radiotherapie bei aktuellem Aufenthalt
- Bronchoskopie bei aktuellem Aufenthalt

Schicksal/ Outcome

- Besserung der Schmerzen bei aktuellem Aufenthalt?
- Besserung der sonstigen Symptomatik bei aktuellem Aufenthalt?
- Parenterale Ernährung bei Entlassung?
- Ort der Entlassung
- Schicksal des Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung (August 2019), Tod versus lebend versus Schicksal unbekannt
- Patient während des Aufenthaltes verstorben?
- Todesdatum (ggf. Zeitpunkt des letzten Kontaktes)
- Ort des Todes (zuhause, Palliativstation, Hospiz, sonstige (z. B. Pflege-Einrichtung))

Folgende Parameter lassen sich aus den erhobenen Daten ableiten

- Alter des Patienten bei Erstdiagnose
- Zeitraum von Erstdiagnose des Tumors bis zur Erstdiagnose einer Metastase
- Alter des Patienten bei erster Aufnahme auf die Palliativstation
- Aufenthaltsdauer auf Palliativstation
- Überlebenszeit des Patienten
- Überlebenszeit ab Erstdiagnose
- Überlebenszeit ab der ersten Aufnahme auf die Palliativstation

3.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Mit Hilfe der erhobenen Daten konnten die im nachfolgenden Abschnitt präsentierten Ergebnisse berechnet werden.

Zur allgemeinen Analyse der Daten wurde die Gesamtzahl der 610 auswertbaren Fälle einbezogen (Fallgruppe), die patientenbezogenen Auswertungen und die Überlebenszeitberechnungen beziehen sich auf 488 Patienten (Patientengruppe).

Lagen mehrere stationäre Aufnahmen eines Patienten vor, wurde als Bezugsgröße die erstmalige Aufnahme der Patienten auf der Palliativstation ausgewählt.

Die Patientendaten wurden anonymisiert in einer Excel Datei erfasst (Microsoft Office, Version 2011) und dann zur Datenanalyse in SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary NC, USA) importiert.

Es wurden absolute und relative Häufigkeiten für qualitative Merkmale berechnet, statistische Maßzahlen für quantitative Merkmale ermittelt und Beziehungen zwischen den Merkmalen mittels verschiedenster Tests überprüft. Als statistisch signifikantes Ergebnis wurde ein p-Wert von $p \leq 0,05$ angenommen.

Mittels Chi-Quadrat-Test bzw. bei sehr kleinen Erwartungswerten/Häufigkeiten mittels Fisher's Exact Test sollten Zusammenhänge zwischen den betreffenden qualitativen Merkmalen aufgezeigt werden. Diesen Berechnungen lag je nach Fragestellung die Gesamtzahl der Datensätze (Fälle) oder die Daten der Patienten bei der Erstaufnahme auf die Palliativstation zugrunde.

Bei Aufnahmegründen wie Schmerzen, Dyspnoe, Husten, Hämoptysen, Pleuraerguss, obere Einfluss-Stauung, Ikterus, Obstipation, Inappetenz, Übelkeit/Erbrechen, Schwäche/Müdigkeit,

Angst/Depression, Verwirrtheit, zerebrale Krampfanfälle, pathologische Fraktur, Infektion, Gerinnungsstörungen, Anämie, Exsikkose, Gewichtsabnahme wurde das Auftreten mit „1“ kodiert und die Abwesenheit mit „0“.

Laborparameter wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Für die qualitativen Merkmale wurden die (absoluten) Häufigkeiten in Balken- oder Kreisdiagrammen dargestellt. Bei Vergleichen von Gruppen mit unterschiedlicher Fallzahl $=n$ wurden relative Häufigkeiten verwendet.

Zur Überprüfung der Verteilungsform der quantitativen Merkmale kam der Shapiro-Wilk-Test zum Einsatz. Beim Vergleich zweier Gruppen mit normalverteilten Daten fand der t-Test für zwei unverbundene Stichproben Verwendung, bei nicht normalverteilten Merkmalen der U-Test von Mann und Whitney. Sollten mehr als zwei unverbundene Stichproben bzgl. eines quantitativen Merkmals verglichen werden, wurde bei normalverteilten Daten eine einfache Varianzanalyse und bei nicht normalverteilten Daten der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt.

Beim Vergleich von Überlebenszeiten bzgl. der Aufnahmegründe kam die Kaplan-Meier-Methode zum Einsatz. Die graphische Darstellung erfolgte mittels Kaplan-Meier-Kurven, die Überprüfung von Unterschieden zwischen den Vergleichsgruppen bzgl. der Überlebenszeit mit dem Logrank-Test.

Um den Einfluss mehrerer Parameter auf die Überlebenszeit zu validieren, wurde das Proportional-Hazard-Modell (Cox-Regression) angewandt. Hierbei geben Hazard-Ratios Auskunft darüber, welche der für das Modell gewählten Parameter Einfluss auf die Überlebenszeit nehmen könnten.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch die Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg.

4 ERGEBNISSE

4.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA

4.1.1 Diagnose- und Geschlechterverteilung

Die Patienten mit Lungenkarzinomen wurden diagnosespezifisch in vier Gruppen unterteilt ausgewertet. Es wurde primär zwischen kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) unterschieden. Bei den nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen wurde in Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome sowie NOS und zum Zeitpunkt der Aufnahme nicht weiter spezifizierte Karzinome mit Verdacht auf Lungenkarzinom (V. a. LK) unterschieden.

Bei den NSCLC werden die Lungentumore durch histologische Untersuchungen in Adenokarzinome (AK) oder „Karzinome vereinbar mit Adenokarzinom“ klassifiziert. Fünfzehn bis 20% der Karzinome sind weder durch histologische noch durch immunologische Untersuchungen sicher einzuordnen. Diese werden als nicht spezifizierbare NSCLC, als NSCLC-NOS (not otherwise specified), bezeichnet (Savic und Gautschi, 2012). Eine weitere Gruppe bei den NSCLC sind die Plattenepithelkarzinome, die sich histologisch und therapeutisch von den Adenokarzinomen unterscheiden.

Zusätzlich wurden diejenigen Tumore erfasst, die unter dem Begriff Lungenkarzinome geführt wurden, ohne dass eine dezidierte histologische Differenzierung durchgeführt wurde, wegen der Qualität der Biopsien nicht durchgeführt werden konnte oder weil bei den Patienten eine Re-Histologie aus klinischen Gründen und/oder bei dringlicher Behandlungsindikation nicht durchgeführt werden konnte.

Bezieht man die Betrachtung der Diagnosen auf die 610 untersuchten Fälle, so verteilen sich die Diagnosen wie folgt:

Am häufigsten wurden Patienten mit einem Adenokarzinom (AK) auf die Palliativstation aufgenommen. (n= 270; 44,26 %). Danach folgen Patienten mit kleinzelligen Lungenkarzinomen (SCLC) mit n = 192 Fällen (31,48%), gefolgt von den Patienten mit Plattenepithelkarzinomen mit n = 89 Fällen (14,59 %) und Patienten mit NSCLC-NOS mit n = 49 Fällen (8,03%).

Die kleinste Gruppe stellen die Patienten mit fehlender Primärdiagnose, aber dringendem Verdacht auf das Vorliegen eines Lungenkarzinoms, bei denen die Erkrankung bei stationärer Aufnahme bereits so weit fortgeschritten waren, dass Diagnostik und damit keine histologischen Untersuchungen zum Zeitpunkt der Aufnahme erfolgen konnten. Diese werden „Verdacht auf Lungenkarzinom“ (V. a. LK) genannt (n = 10 (1,64%)).

Bei der Verteilung der Erkrankungen auf die 488 Patienten zeigt sich eine ähnliche Verteilung. Weiterhin ist die Diagnose NSCLC-AK mit n = 224 (45,9 %) die größte Gruppe, gefolgt von den Patienten mit SCLC, n = 133 (27,25%).

Anschließend folgen die Patienten mit NSCLC-PK mit n= 78 (15,98%), NOS n = 44 (9,02%) und die Patienten mit V. a. LK, n = 9 (1,84%).

Bei der Geschlechterverteilung der 488 Patienten zeigen sich leichte Unterschiede. Es sind sowohl bei den Fällen, als auch bei den Patienten mehr Männer als Frauen betroffen. So sind sowohl bei den Fällen, als auch bei den Patienten die größte Gruppe der Erkrankten bei den Adenokarzinomen zu finden. Die Reihenfolge der Häufigkeiten der Tumore bleibt sowohl bei den Fällen als auch bei den Patienten die gleiche.

Auffällig sind sowohl bei den Fällen, als auch bei den Patienten die erhöhte Fallzahl der Plattenepithelkarzinome bei den Männern im Vergleich zu den Frauen. Dieser Zusammenhang zeigt sich auch nach Berechnungen mit dem Chi-Quadrat Test.

Die Tabellen Nr. 9 zeigen die Verteilung der Diagnosen nach Fällen und Patienten.

	Fallzahl Prozent	NSCLC-AK	NSCLC-PK	SCLC	NOS	V. a. LK
Frauen	273 (44,75)	129 (21,15)	15 (2,46)	103 (16,89)	20 (3,28)	6 (0,98)
Männer	337 (55,25)	141 (23,11)	74 (12,13)	89 (14,59)	29 (4,75)	4 (0,66)
Total	610 (100)	270 (44,26)	89 (14,59)	192 (31,48)	49 (8,03)	10 (1,64)

Tabelle 9: Verteilung der Fälle auf einzelne Tumoruntergruppen und nach Geschlecht

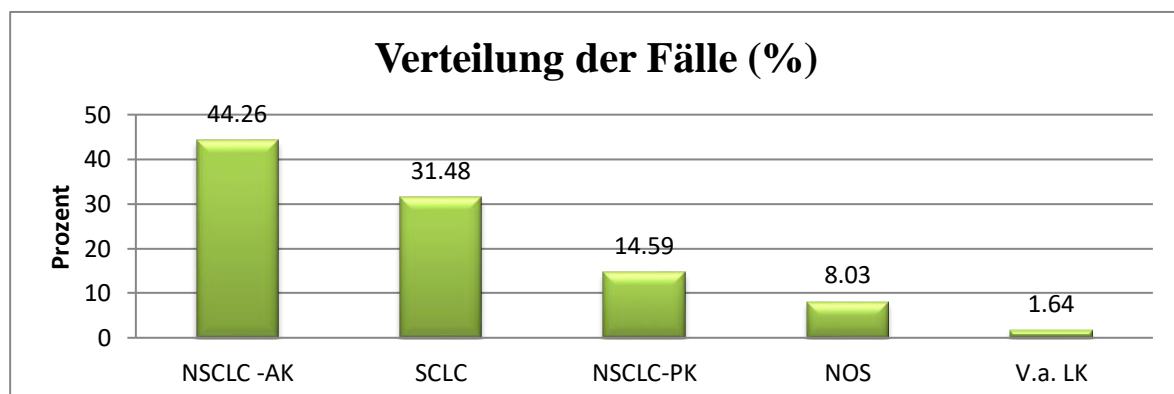


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der Fälle auf die Tumoruntergruppen

	Patienten- zahl	NSCLC- AK	NSCLC- PK	SCLC	NOS	V.a.LK
Frauen	206 (42,21)	102 (20,90)	14 (2,87)	66 (13,52)	18 (3,69)	6 (1,23)
Männer	282 (57,79)	122 (25,00)	64 (13,11)	67 (13,73)	26 (5,33)	3 (0,61)
Total	488 (100)	224 (45,90)	78 (15,98)	133 (27,25)	44 (9,02)	9 (1,84)

Tabelle 10: Verteilung der Patienten auf einzelne Tumoruntergruppen und nach Geschlecht

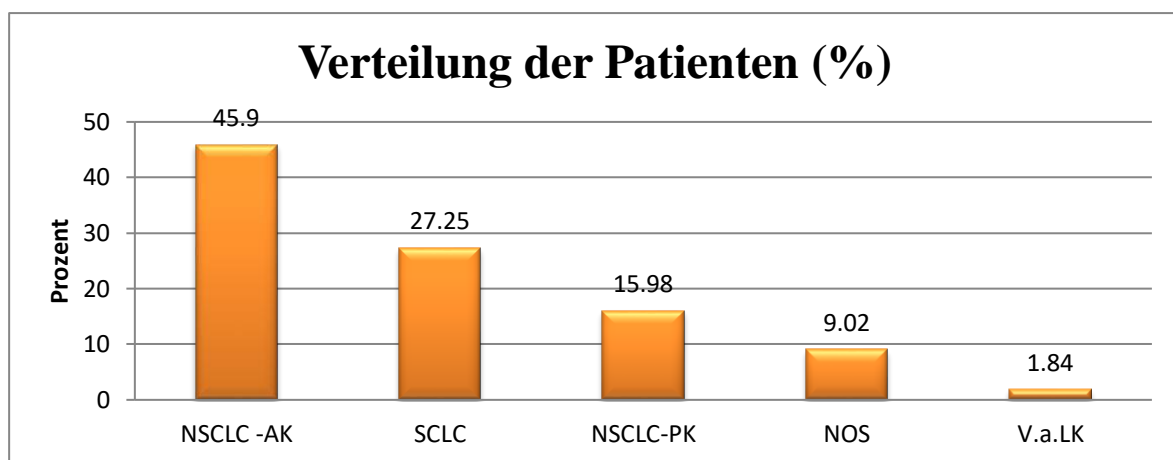


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der Patienten auf die Tumoruntergruppen

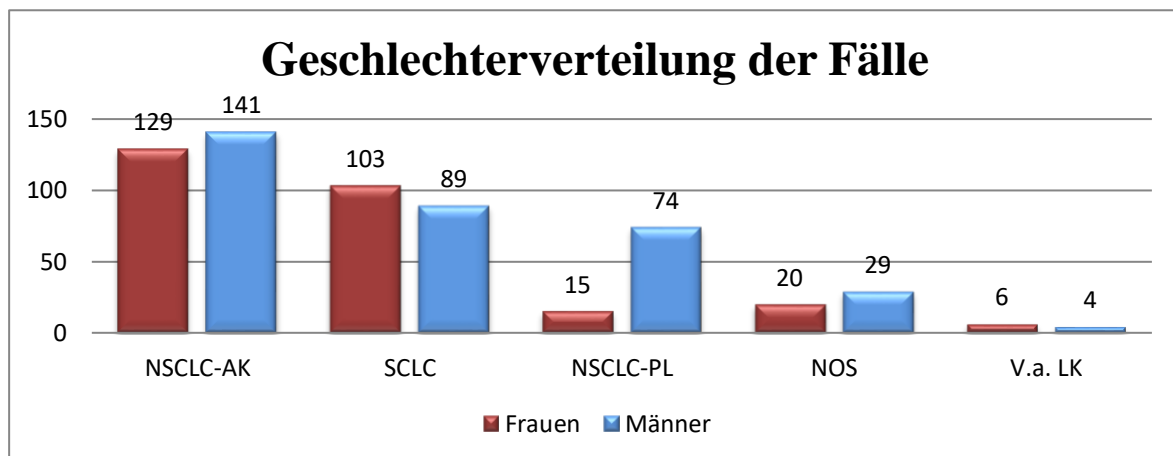


Abbildung 8: Geschlechterverteilung der Fälle nach Tumoruntergruppe

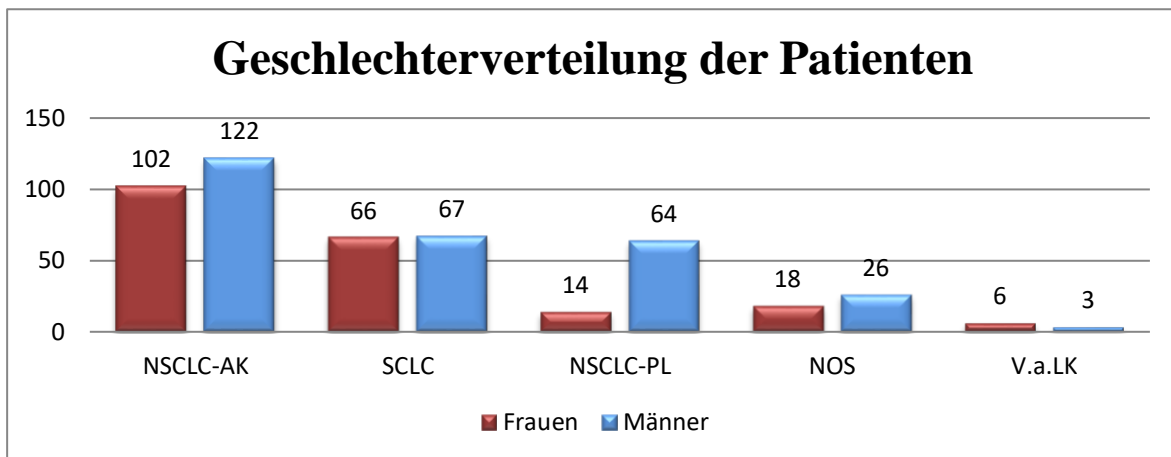


Abbildung 9: Geschlechterverteilung der Patienten nach Tumoruntergruppe

Es findet sich sowohl bei den Fällen als auch bei den Patienten deutlich mehr erkrankte Männer mit der Diagnose eines NSCLC-PK als bei Frauen. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied $p < 0,001$ zwischen der Erkrankungshäufigkeit der Männer und den Frauen bezüglich der Häufigkeit des Auftretens eines Plattenepithelkarzinoms.

4.1.2 Alter bei erster Aufnahme auf die Palliativstation

Betrachtet man alle 488 Patienten mit Lungenkarzinomen, liegt das mediane Alter bei der ersten Aufnahme auf die Palliativstation bei 67,3 Jahren (Spanne 39,3 bis 96 Jahre).

Es finden sich nach Durchführung einer Analyse innerhalb der unterschiedlichen Diagnosegruppen keine größeren Unterschiede zum medianen Alter der gesamten Gruppe.

In der Gruppe der Plattenepithelkarzinome findet man ein niedrigeres medianes Alter von 66,9 Jahren bei den Frauen (Spanne 52,4 bis 88,8 Jahre) im Vergleich zu dem medianen Alter von 70,4 Jahren bei den Männern (Spanne 49,5 bis 87,1 Jahre). In der Gruppe der NOS findet man ein ebenfalls niedriges medianes Alter von 66,4 Jahren bei den Frauen (Spanne 51,8 bis 87,9 Jahre) im Vergleich zum medianen Alter von 70,8 Jahren bei den Männern (Spanne 40,4 bis 87,1 Jahre). Die übrigen Gruppen zeigen ein annähernd gleich hohes medianes Alter: Patienten mit SCLC zeigen bei Frauen ein medianes Alter von 64,7 Jahren (Spanne 44,2 bis 92,4 Jahre), bei den Männern ein medianes Alter von 66,1 Jahren (Spanne 43,2 bis 84,3 Jahre); diejenigen Patienten mit NSCLC AK zeigen bei den Frauen ein medianes Alter von 65,2 Jahren (Spanne 40,2 bis 96,0), bei den Männern ein medianes Alter von 67,3 Jahren (Spanne 39,3 bis 89,2 Jahre). Bei den Patienten mit V. a. LK zeigt sich ein medianes Alter bei den Frauen von 65,7 Jahren (Spanne 42,3 bis 70,2 Jahre), das mediane Alter bei den Männern beträgt 68,7 Jahre

(Spanne 57,1 bis 70,2 Jahre). Sowohl der jüngste als auch der älteste Patient wurde mit der Diagnose eines Adenokarzinoms aufgenommen. Der jüngste Patient war ein Mann und er wurde mit 39,3 aufgenommen, der älteste Patient war eine Frau und wurde mit 96 Jahren aufgenommen.

4.2 TUMORCHARAKTERISTIKA

Der Großteil der Fälle zeigt zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Metastasen-Lokalisation (n= 281; 46,1%). Zwei Metastasen-Lokalisationen lag bei 143 Fällen (23,5%) vor, drei Metastasen-Lokalisationen konnten bei 117 Fällen (19,2%) nachgewiesen werden, vier und mehr Metastasen-Lokalisationen lagen bei 68 Fällen (11,2%) vor. Die höchste Anzahl an Metastasen-Lokalisationen betrug sechs, diese lagen bei zwei Fällen vor (0,3%).

Anzahl Metastasen-Lokalisation	Fälle n	Prozent
1	281	46,07 %
2	144	23,61
3	117	19,18
4	48	7,87
5	18	2,95
6	2	0,33

Tabelle 11: Verteilung der Metastasen-Lokalisationen

Insgesamt kam es zur Erfassung von sechs verschiedenen Metastasen-Lokalisationen. Dabei konnten folgende Metastasen-Lokalisationen erfasst werden:

- Gehirn
- Lunge
- Lymphknoten
- Knochen
- Leber
- andere

Metastasen	NOS	V.a.LK	NSCLC AK	NSCLC PL	SCLC	Gesamt	Chi- Quadrat Test
Gehirn	18 (3,25%)	1 (0,18%)	117 (21,16%)	24 (4,34%)	63 (11,39%)	223 (40,33%)	p = 0,0415
Lunge	14 (2,53%)	2 (0,36%)	85 (15,37%)	24 (4,34%)	42 (7,59%)	167 (30,20%)	p = 0,2007
Lymph- knoten	14 (2,53%)	3 (0,54%)	86 (15,55%)	26 (4,70%)	83 (15,01%)	212 (38,34%)	p = 0,0983
Knochen	8 (1,45%)	3 (0,54%)	105 (18,99%)	15 (2,71%)	48 (8,68%)	179 (32,37%)	p = 0,0008
Leber	7 (1,27%)	2 (0,63%)	53 (9,58%)	21 (3,80%)	87 (15,73%)	170 (30,74%)	p = 0,0001
andere	13 (2,35%)	2 (0,36%)	82 (14,83%)	33 (5,97%)	75 (13,56%)	205 (37,07%)	p = 0,0748

Tabelle 12: Metastasen nach Histologie und Metastasen-Lokalisation

Von 553 Fällen waren in 223 Fällen (40,33 %) mindestens eine Metastase im Gehirn nachweisbar. Die häufigsten Metastasen im Gehirn waren bei den Patienten mit einem Adenokarzinom zu verzeichnen (52,47% (n=117)) gefolgt von den nachweisbaren Gehirnmastasen bei den Fällen mit kleinzelligen Karzinomen mit 28,25 % (n=63) bei Aufnahme auf die Palliativstation.

Nach Durchführung des Chi-Quadrat Tests zeigt sich ein statistischer Zusammenhang zwischen Karzinomhistologie und Auftreten von Gehirnmastasen (p = 0,0415).

In 179 Fällen (32,37 %) war mindestens eine Knochenmetastase nachweisbar. Innerhalb der histologisch unterschiedlichen Gruppen der Lungenkarzinome zeigte sich eine statistische Häufung von Knochenmetastasen bei den Adenokarzinomen (n = 105; 58,66%), gefolgt von den kleinzelligen Lungenkarzinomen mit Knochenmetastasen bei 48 (26,82%) Fällen (p=0,0008).

Eine ähnliche Ausprägung ist bei den Lebermetastasen zu finden. Hierbei findet man einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen den kleinzelligen Lungenkarzinomen und dem Auftreten von Lebermetastasen. In 87 Fällen (51,18%) mit kleinzelligen Lungenkarzinomen kam es zu Lebermetastasen, gefolgt von 53 Fällen (31,18%) mit Adenokarzinomen (p< 0,0001). Metastasen in der Lunge, Lymphknoten sowie an den anderen Orten zeigten keinen statistischen Zusammenhang zwischen den Merkmalsausprägungen.

Bei den meisten Fällen (n=521; 93,71%) wurde die Diagnose Lungenkrebs gestellt, ohne dass es sich um eine Rezidivkrankung eines Lungenkarzinomes handelte. Lediglich bei 35 Fällen (6,31 %) lag zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Rezidivkrankung vor.

In 120 Fällen (21%) lag zum Zeitpunkt der Erkrankung an einem Lungenkarzinom eine zuvor diagnostizierte weitere maligne Grunderkrankung vor. Der größte Anteil der Tumorerkrankung bei Aufnahme zeigte ein Tumorstadium IV (n = 536; 90,1%) gefolgt vom Tumorstadium III (inkl. IIIA+IIIB) (n = 42; 7,1 %)

4.3 HÄUFIGSTE AUFNAHMEGRÜNDE

4.3.1 Häufige Symptome

Zur Analyse der häufigsten Aufnahmegründe wurden alle 610 Fälle untersucht. Es führten oft mehrere Symptome zur Aufnahme auf die Palliativstation, die oft miteinander in einem engen klinischen Kontext standen.

Der häufigste Aufnahmegrund bei Patienten mit der Diagnose Lungenkarzinom unabhängig von der histologischen Tumorentität war Anämie, definiert als Hämoglobinwert <12 g/dl (n=409; 69,56%), gefolgt von Schwäche und Müdigkeit (n=362; 65,58%) und Gewichtsabnahme (n=342; 58,86 %). Als weitere häufige Aufnahmegründe wurden Schmerzen in 50,67% (n=304), Dyspnoe (n=236; 39,33%), Inappetenz (n=262; 44,26%), Angst und Depression (n=205; 37,27%) sowie Infekte (n=253; 45,67%) ermittelt.

Weitere Aufnahmegründe waren Husten (n=119; 19,9%), Pleuraergüsse (n=111; 18,53%), Obstipation (n=78; 14,21%), Erbrechen und Übelkeit (n=141; 23,74%), Verwirrtheit (n=164; 27,38%), Gerinnungsstörung (n=92; 16,34%) Thrombozytenzahl < 150 000/μl (n=151; 26,26%), und Exsikkose (n=136; 24,59%),

Seltener litten die Patienten unter Hämoptysen (n=25; 4,51%), oberer Einflusstauung (n=15; 2,7%), Ikterus (n=7; 1,26%), zerebralen Krampfanfällen (n=41; 6,83%), oder pathologischen Frakturen (n=40; 7,18%).

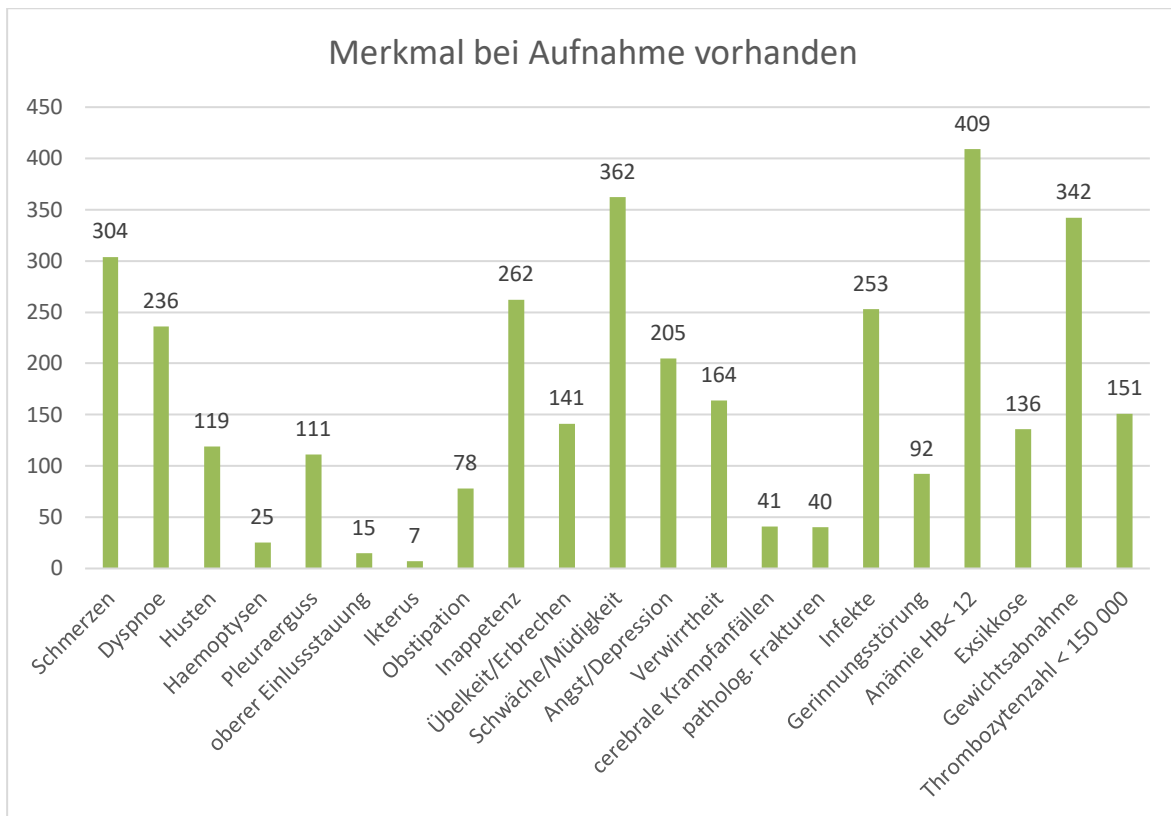


Abbildung 10: Darstellung der Häufigkeiten der Aufnahmegründe

Es zeigt sich bei Aufnahme auf die Palliativstation bei Patienten auch ein ausgeprägter Symptomkomplex. In den seltensten Fällen sind nur ein oder zwei Gründe die Ursache, welche zur Aufnahme führen. Die Aufnahmegründe der Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenkarzinom entsprechen den Symptomen, die die Lebensqualität der Patienten stark einschränkten. So zeigten 197 (40,53%) Patienten zwischen einem und fünf Symptome, welche bei der Aufnahme vorlagen.

Der Großteil der Patienten jedoch zeigte zwischen sechs und 13 der untersuchten Symptome zum Zeitpunkt der Aufnahme (59,47%). Dabei zeigten sich vor allem Symptome wie Dyspnoe, Inappetenz, Angst und Depression, Schwäche und Müdigkeit, Verwirrtheit, Gewichtsverlust, Anämie, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen und Exsikkose.

4.3.2 Lebensqualität

Zur Beurteilung der Lebensqualität, des körperlichen Leistungszustandes und zur Abschätzung der Sinnhaftigkeit einer Tumorthherapie wurden die Patienten im Hinblick auf ihren ECOG-Status beurteilt. Durch den ECOG-Status kann eine grobe Einschätzung des Aktivitätsstatus eines Patienten erfolgen. Dabei wird die Aktivität in sechs Grade eingeteilt (Oken et al., 1982). Ein ECOG-Status 0 beschreibt einen Patienten, mit einer normalen, uneingeschränkten Aktivität, wie vor seiner Erkrankung. Ein ECOG-Status 5 ist definiert das Versterben eines Patienten.

Insgesamt wurden bei 458 Fällen der ECOG-Status mittels Vier-Felder-Tafel erfasst. Es zeigte sich, dass vier Fälle (0,87%) einen ECOG -Status von 0 bei Aufnahme aufwiesen, 31 Fälle (6,77%) einen ECOG-Status von 1, 108 Fälle (23,58%) einen ECOG-Status von 2, 241 Fälle (52,62%) einen ECOG-Status von 3 und 74 Fälle (16,16 %) einen ECOG-Status von 4 hatten.

Ein Vergleich zeigte, dass 39,19% der Patienten mit der Diagnose kleinzelliges Lungenkarzinom häufiger als die Vergleichsgruppe einen ECOG-Status von 4 bei Aufnahme aufwiesen. 52,70% der Patienten mit der Diagnose Adenokarzinom zeigten zu 52,7% einen ECOG-Status 3 bei Aufnahme auf die Palliativstation ($\chi^2(p = 0,0058)$).

ECOG	NOS	V.a.LK	NSCLC AK	NSCLC PL	SCLC	Gesamt
0	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,44%)	2 (0,44%)	0 (0%)	4 (0,87%)
1	1 (0,22%)	1 (0,22%)	15 (3,28%)	7 (1,53%)	7 (1,53%)	31 (6,77%)
2	10 (2,18%)	2 (0,44%)	46 (10,04%)	11 (2,40%)	39 (8,52%)	108 (23,58%)
3	17 (3,71%)	2 (0,44%)	127 (27,73%)	35 (7,64%)	60 (13,1%)	241 (52,62%)
4	11 (2,40%)	2 (0,44%)	17 (3,71%)	15 (3,28%)	29 (6,33%)	74 (16,16%)

Tabelle 13: ECOG-Status nach Histologie

4.3.3 Laborparameter bei Aufnahme

Es wurden zur Auswertung der Laborwerte diejenigen Fälle berücksichtigt, bei denen die Laborparameter am Aufnahmetag oder am nächsten Tag erhoben wurden.

Für die Interpretation wurden folgende Normbereiche des Zentrallabors des Universitätsklinikums Mannheim herangezogen

LDH	< 248 U/l
Albumin im Serum	35-52 g/l
Leukozyten Zahl	Frauen: 3600-11000 / μ l Männer: 3800-10600 / μ l
Hämoglobin	Frauen: 12,0 – 16,0 g/dl Männer: 13,0-18,0 g/dl
C-reaktives Protein	< 5 mg/l

Tabelle 14: Laborparameter bei Aufnahme

4.3.3.1 Hämoglobin-Konzentration

In 586 Fällen wurde die Hämoglobin-Konzentration zum Zeitpunkt der Aufnahme bzw. am Tag davor oder danach gemessen. In 24 Fällen wurde kein Hämoglobinwert bei Aufnahme bestimmt.

Lage und Streuungsmaße des Hämoglobinwertes bei Aufnahme, n = 586

Hämoglobin in g/dl	Mittelwert	10,86
	Standardabweichung	2,03
	Median	10,80
	Minimum	3,60
	Maximum	16,30

Bei 409 Aufnahmen lag eine Anämie vor (69,56%), bei den übrigen 179 Fällen lag der Hb-Wert im Normalbereich (30,44%). Die Anämie verteilt sich auf 260 Fällen (81%) bei den Männern mit einem Hb-Wert unter 13 g/dl und auf 194 Fälle (73,5%) bei den Frauen mit einem Hb-Wert unter 12 g/dl. Eine prozentual hohe Rate an Anämien zeigte die Gruppe der Patienten mit SCLC (71,66 %) gefolgt von den Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (68,67 %) und den NOS-Patienten mit 68,75 sowie den Patienten mit Adenokarzinomen mit 67,69 %. Die

höchste Rate zeigt jedoch die Gruppe mit V.a. LK mit 90% bei jedoch im Verhältnis zu den anderen Gruppen sehr kleiner Fallzahl von n=10. In allen Diagnosegruppen und für beide Geschlechter lag der Median mit 10,80 g/dl sowie die mittlere Hämoglobinkonzentration mit 10,86 g/dl unterhalb des Normalbereiches bei Aufnahme der Patienten.

4.3.3.2 Leukozyten

In 580 Fällen konnte die Leukozyten-Konzentration zum Aufnahmezeitpunkt ermittelt wurden. In 29 Fällen wurden keine Laborparameter bestimmt.

Streuungsmaß des Leukozytenwertes bei Aufnahme, n = 580

Leukozyten / μ l	Mittelwert	10062,00
	Standardabweichung	6066,40
	Median	8860,00
	Minimum	90,00
	Maximum	62230,00

Die Leukozyten lagen bei 310 Fällen im Normalbereich (53,45), bei 213 Fällen lag eine Leukozytose (36,72%) vor. Bei 57 Fällen lag eine Leukopenie vor.

Auffällig oft findet man im Verhältnis zu den anderen Diagnosegruppen eine Leukozytose bei der Gruppe der Patienten mit Adenokarzinomen mit 48,63% sowie in der Gruppe der Plattenepithelkarzinome mit 40,24 %. Dieser Zusammenhang zeigt eine statistische Relevanz von $p < 0,0001$ im Chi -Quadrat Test. Fasst man die Leukozyten in die Gruppen Leukozytose (>10.000) und normale Leukozyten, so kann man ebenfalls in dieser Berechnung einen statistischen Zusammenhang zwischen Auftreten einer Leukozytose und der Diagnose nichtkleinzelliges AK von $p < 0,001$ sowohl im Chi-Quadrat wie auch im Fischer Exact Test sehen.

Während bei den Patienten mit Adenokarzinomen ein statistischer Zusammenhang mit dem Auftreten einer Leukozytose besteht, zeigen sich normale Leukozytenzahlen bei den Patienten mit kleinzelligen Lungenkarzinomen. Dort finden sich 138 Fälle mit normalen Leukozyten (77,97 %).

Im Kruskal-Wallis-Test zeigt sich, dass die Diagnose eines kleinzelligen Lungenkarzinoms mit normalen Leukozyten einhergeht (Chi-Quadrat = 40,78; $p < 0,0001$).

4.3.3.3 Albumin

Streuungsmaß des Albuminwertes bei Aufnahme, n = 537

Albumin g/l	Mittelwert	25,70
	Standardabweichung	6,36
	Median	26,10
	Minimum	2,54
	Maximum	42,60

Die meisten Patienten zeigen bei Aufnahme eine Hypalbuminämie (500 Fälle; 93,1%). Bei den restlichen 37 Fällen (6,9%) ist der Wert für das Albumin in der Norm. Es zeigt sich jedoch kein statistisch nachweisbarer Zusammenhang zwischen den verschiedenen Karzinomarten und der Merkmalsausprägung Hypalbuminämie.

Der Median für das Serumalbumin lag jedoch mit 26,10 g/l (Spanne 2,54-42,60) deutlich unter den Normwerten.

4.3.3.4 Laktatdehydrogenase

Streuungsmaß der Laktatdehydrogenase bei Aufnahme, n = 493

Laktatdehydrogenase U/l	Mittelwert	516
	Standardabweichung	859,68
	Median	297
	Minimum	0,00
	Maximum	8546,00

Der LDH-Wert wurde bei 493 Fällen bestimmt, der Mittelwert lag bei 517 U/l, der Median bei 297 U/l.

Die Gruppe der Patienten mit Adenokarzinom zeigte mehr Fälle (76,53%) mit erhöhten LDH-Werten als die übrigen Gruppen.

4.3.3.5 C-reaktives Protein

Streuungsmaß des CRP-Wertes bei Aufnahme, n = 569

CRP mg/l	Mittelwert	93,34
	Standardabweichung	87,81
	Median	69,90
	Minimum	0,60
	Maximum	546,00

Der Gehalt des C-reaktiven Proteins im Blut war bei 569 Fällen erhöht (93,32%).

Bei 6,7 % der Patienten lag der Wert bei 5 mg/l oder darunter und damit im Normalbereich.

Tabelle 15: Übersicht über die Häufigkeit der Symptome und Laborwerte der Patienten bei Aufnahme. Besonders häufige Gründe wurden rot markiert. Bei den Werten in Klammern handelt es sich um den prozentualen Anteil des Symptoms, bezogen auf die jeweilige Tumoruntergruppe. .

Aufnahmegrund/Symptome	gesamt	NOS	NSCLC	NSCLC AK	NSCLC PL	SCLC
Schmerzen	304 (50,7)	21 (44,7)	6 (60,0)	146 (54,3)	35 (40,7)	96 (51,1)
Dyspnoe	236 (39,3)	19 (40,4)	5 (50,0)	92 (34,2)	39 (45,9)	81 (42,9)
Husten	119 (19,9)	13 (27,7)	0 (0,0)	56 (20,9)	16 (18,6)	34 (18,2)
Hämoptysen	25 (4,5)	5 (10,6)	0 (0,0)	9 (3,4)	7 (8,1)	4 (2,8)
Pleuraerguss	111 (18,5)	3 (6,4)	4 (40,0)	54 (20,15)	16 (18,6)	34 (18,1)
Oberer Einflußstauung	15 (2,7)	1 (2,1)	0 (0,0)	9 (3,4)	1 (1,2)	4 (2,8)
Obstipation	78 (14,2)	3 (6,4)	0 (6,4)	31 (11,5)	13 (15,1)	31 (22,6)
Inappetenz	262 (44,3)	19 (40,4)	3 (30,0)	149 (55,6)	26 (30,6)	65 (35,7)
Übelkeit und Erbrechen	141 (23,7)	12 (25,5)	0 (0,0)	58 (21,6)	24 (27,9)	47 (25,7)

Aufnahmegrund/Symptome	gesamt	NOS	NSCLC	NSCLC AK	NSCLC PL	SCLC
Schwäche und Müdigkeit	362 (65,6)	28 (59,6)	8 (80,0)	206 (76,6)	40 (47,1)	80 (56,7)
Angst/Depression	205 (37,3)	11 (23,9)	3 (30,0)	124 (46,8)	20 (23,3)	47 (32,9)
Verwirrtheit	164 (27,4)	11 (23,4)	3 (30,0)	84 (31,2)	25 (29,1)	41 (21,9)
Zerebrale Krampfanfälle	41 (6,8)	2 (4,3)	0 (0,0)	19 (7,1)	6 (7,0)	14 (7,5)
Pathologische Frakturen	40 (7,2)	3 (6,3)	2 (20,0)	27 (10,0)	4 (4,6)	4 (2,8)
Infekte	253 (40,6)	29 (61,7)	3 (30,0)	128 (47,8)	35 (40,7)	58 (40,6)
Ikterus	7 (40,6)	0 (0)	0 (0)	3 (1,12)	0 (0)	4 (2,78)
Gerinnungsstörungen	92 (16,3)	1 (2,1)	3 (30)	60 (23,1)	8 (9,5)	20 (12,4)
Exsikkose	136 (24,6)	10 (21,7)	1 (10,0)	66 (24,5)	20 (22,7)	39 (27,9)
Gewichtsabnahme	342 (58,9)	23 (48,9)	6 (60,0)	192 (71,4)	43 (48,9)	78 (46,7)
Aktivitätsstatus						
ECOG 0	4 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	2 (2,9)	0 (0,0)
ECOG 1	31 (6,8)	1 (2,6)	1 (14,3)	15 (7,3)	7 (10,0)	7 (5,2)
ECOG 2	108 (23,5)	10 (25,6)	2 (28,6)	46 (22,2)	11 (15,7)	39 (28,7)
ECOG 3	242 (52,7)	17 (43,6)	2 (28,6)	127 (61,4)	35 (50,0)	61 (44,9)
ECOG 4	74 (16,1)	11 (28,2)	2 (28,6)	17 (8,2)	15 (21,4)	298 (21,3)
Laborwerte bei Aufnahme						
Leukozyten < 3.600/µl (Frauen) bzw. < 3.800/µl (Männer)	57 (9,8)	3 (6,3)	0 (0,0)	25 (9,8)	5 (6,1)	24 (13,0)

Aufnahmegrund/Symptome	gesamt	NOS	NSCLC	NSCLC AK	NSCLC PL	SCLC
Leukozyten 3.600/μl – 11.000/μl (Frauen) bzw. 3.800/μl- 10.600/μl (Männer)	311 (53,4)	28 (58,3)	8 (80,0)	106 (41,4)	44 (53,7)	125 (67,2)
Leukozyten > 11.000/μl (Frauen) bzw. > 10.600/μl (Männer)	214 (36,8)	17 (35,4)	2 (20,0)	125 (48,8)	33 (40,2)	37 (19,9)
Hämoglobin <12g/dl (Frauen) bzw. < 13 g/dl (Männern)	454 (77,6)	36 (75)	9 (90,0)	195 (75,6)	72 (86,8)	142 (76,3)
Hämoglobin 12,0-16,0 g/dl (Frauen) bzw. 13,0-18,0 g/dl (Männern)	130 (22,2)	12 (25,0)	1 (10,0)	63 (24,4)	11 (13,25)	43 (23,1)
Albumin 35-52 g/l	37 (6,9)	2 (4,6)	0 (0,0)	14 (6,0)	2 (2,5)	19 (11,0)
Albumin < 35 g/l	500 (93,1)	42 (95,5)	8 (100,0)	219 (94,0)	77 (97,5)	154 (89,0)
CRP < 5 mg/l	38 (6,7)	3 (6,7)	0 (0,0)	14 (5,5)	3 (3,7)	18 (10,1)
CRP < 5 mg/l	531 (93,32)	42 (93,3)	8 (100,0)	241 (94,5)	79 (96,3)	161 (90,0)
Lactatdehydrogenase 120- 248 U/L	144 (29,3)	14 (34,2)	3 (42,9)	49 (23,0)	31 (45,6)	47 (29,0)
Lactatdehydrogenase > 248 U/l	342 (69,7)	26 (63,4)	4 (57,1)	163 (76,5)	37 (54,4)	112 (69,1)

4.4 THERAPIE WÄHREND DES AUFENTHALTES

4.4.1 Schmerztherapie

Schmerzen als Aufnahmegrund findet sich unter den fünf häufigsten Aufnahmegründen. Lediglich in 59 von 610 Fällen (9,6 %) war eine Schmerztherapie zum Zeitpunkt der Aufnahme nicht notwendig. Die übrigen Fälle erhielten eine Schmerztherapie, dabei benötigten die meisten zum Zeitpunkt des Aufenthaltes eine Schmerztherapie der WHO-Stufe 3 (471 Fälle, 79,4%). Die einzelnen Diagnosegruppen unterscheiden sich nicht signifikant untereinander in der stärksten Schmerzausprägung. So sind in allen Tumorarten eine Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema 3 zu finden.

	NOS	V.a.LK	NSCLC AK	NSCLC PL	SCLC	gesamt
WHO 1	9 (1,63%)	0 (0,0%)	21 (3,81%)	10 (1,81%)	22 (3,99%)	62 (11,25%)
WHO 2	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (1,63%)	2 (0,36%)	6 (1,09%)	17 (3,09%)
WHO 3	37 (6,72%)	9 (1,63%)	226 (41,02%)	65 (11,8%)	135 (24,5%)	472 (85,66%)

Tabelle 16: Schmerztherapie nach Diagnoseart

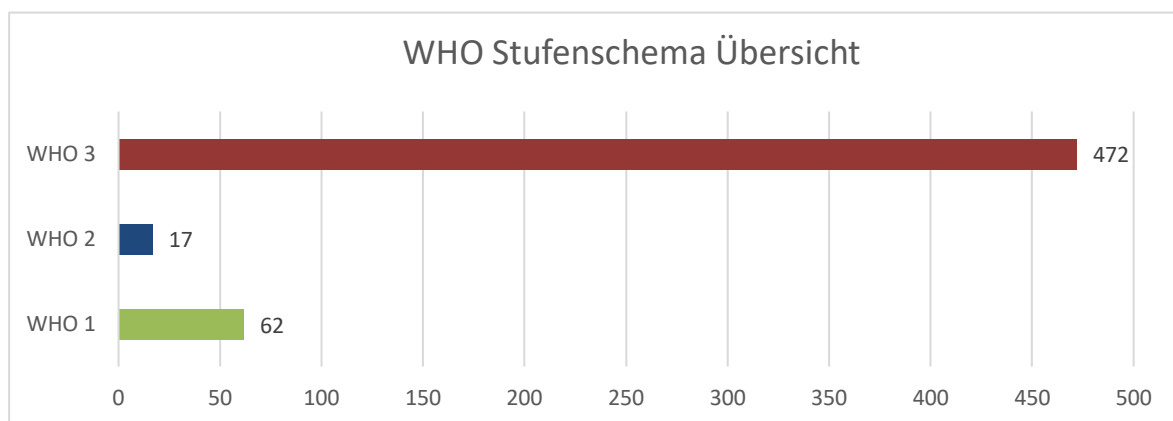


Abbildung 11: Übersicht Schmerztherapie gemäß WHO –Stufenschema, Anteil der Fälle

4.4.2 Transfusion, Antibiotikagabe und parenterale Ernährung

Anämie als Aufnahmegrund wird in 409 Fällen genannt und ist hinsichtlich des pathologischen Labors auch der häufigste Aufnahmegrund. Es insgesamt 92 Fälle (15,33%) bei ihrem Aufenthalt auf der Palliativstation Erythrozyten-Konzentrate. Es zeigte sich auch kein statischer Unterschied bezogen auf die histologischen Untergruppen ($p = 0,27$) bei den Lungenkarzinomen. Insgesamt wurden in über 50 % der Fälle ein oder zwei Erythrozyten-Konzentrate verabreicht, in zwei Fällen kam es zur Transfusion von 8 Erythrozyten-Konzentraten.

	NOS	V.a.LK	NSCLC AK	NSCLC PL	SCLC	gesamt
Keine Erythrozyten-Transfusion	45 (7,5%)	9 (1,50%)	223 (37,17%)	75 (12,5%)	156 (26 %)	508 (84,67%)
Erythrozytentransfusion	3 (0,5%)	1 (0,17%)	46 (7,67%)	10 (1,67%)	32 (5,33%)	92 (15,33%)

Tabelle 17: Übersicht Erythrozyten-Transfusion nach Histologie

In 339 Fällen (57,17 %) wurden Antibiotika verabreicht, in 254 Fällen (42,83 %) war keine Antibiotikagabe während des Aufenthaltes notwendig. Es zeigte sich kein statistischer Zusammenhang zwischen Antibiotikagabe und Diagnosegruppe ($p = 0,48$). Die größte Gruppe derjenigen, die eine antibiotische Therapie benötigten war in der Gruppe der Patienten mit Adenokarzinomen zu finden. Diese machte einen Anteil von 47,79 % aus, gefolgt von der Gruppe der Patienten mit kleinzelligen Karzinomen mit 30,38 % bzw. mit Plattenepithelkarzinomen mit 13,27 %.

	NOS	V.a.LK	NSCLC AK	NSCLC PL	SCLC	gesamt
Keine Antibiotikagabe	21 (3,54%)	6 (1,01%)	105 (17,71%)	40 (6,75%)	82 (13,83%)	254 (42,83%)
Antibiotikagabe	25 (4,22%)	4 (0,67%)	162 (27,32%)	45 (7,59%)	103 (17,37%)	339 (57,17%)

Tabelle 18: Übersicht Antibiotikagabe nach Diagnose

Parenterale Ernährung erhielten insgesamt 138 Fälle (23,6%). Häufiger als die anderen Diagnosegruppen erhielten Fälle mit kleinzelligen Lungenkarzinomen parenterale Ernährung (n = 61, 44,2 %). Die Adenokarzinom-Fälle machten einen Anteil von 36,96% mit verabreichter parenteraler Ernährung aus. Es besteht ein statistischer Zusammenhang zwischen Tumorentität und parenteraler Ernährung p = 0,0034).

	NOS	V.a.LK	NSCLC AK	NSCLC PL	SCLC	gesamt
Keine parenterale Ernährung	39 (6,64%)	9 (1,53%)	214 (36,46%)	67 (11,41%)	120 (12,44 %)	449 (76,49%)
Parenterale Ernährung	8 (1,36%)	1 (0,17%)	51 (8,69%)	17 (2,9%)	61 (10,39%)	138 (23,51%)

Tabelle 19: Parenterale Ernährung und Histologie.

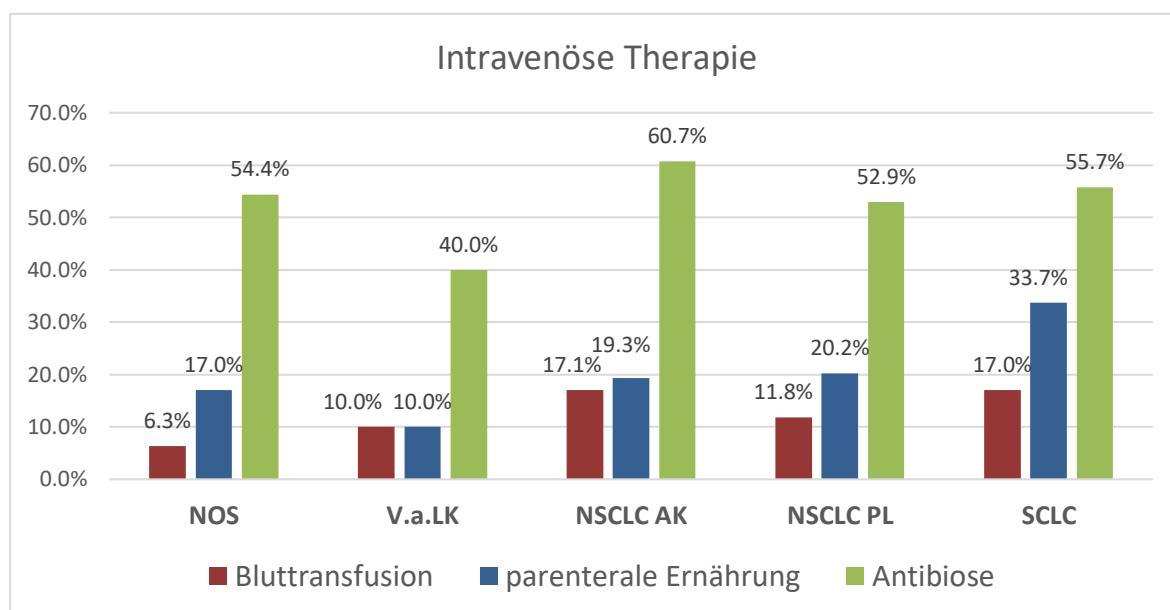


Abbildung 12: Gabe von Infusionstherapie definiert als Bluttransfusion, parenterale Ernährung und Antibiotikagabe aufgezeichnet nach Histologie.

4.4.3 Kortikosteroidgabe

Insgesamt erhielten Patienten in 320 Fällen (55,36 %) ein Kortikosteroid während ihres Aufenthaltes auf der Palliativstation. In 258 Fällen (44,64 %) erhielten die Patienten keine Kortikosteroide. Betrachtet man die einzelnen Tumoruntergruppen, zeigt sich eine erhöhte Gabe von Kortikosteroiden bei den Patienten mit Adenokarzinomen. Diese erhielten in 159 Fällen (49,69%) Kortikosteroide. Die Gruppe der Patienten mit kleinzelligen Lungenkarzinomen erhielt in 103 Fällen Kortikosteroide (32,19%). Nach Analyse der Gabe von Kortikosteroide ergab nach Betrachtung der Häufigkeiten in einer Kreuztabelle und Berechnen des Chi-Quadrat-Tests einen signifikanten Unterschied zwischen den Tumorarten (χ^2 ; $p = 0,0151$): Patienten mit Adenokarzinomen und mit kleinzelligen Lungenkarzinomen benötigten signifikant häufiger Kortikosteroide.

	NOS	V.a.LK	NSCLC AK	NSCLC PL	SCLC	gesamt
Keine Kortikosteroide	25 (4,33%)	7 (1,21%)	103 (17,82%)	45 (7,79%)	78 (13,49%)	258 (44,64%)
Kortikosteroidgabe	20 (3,46%)	3 (0,52%)	159 (27,51%)	35 (6,06%)	103 (17,82%)	320 (55,36%)

Tabelle 20: Gabe von Kortikosteroiden

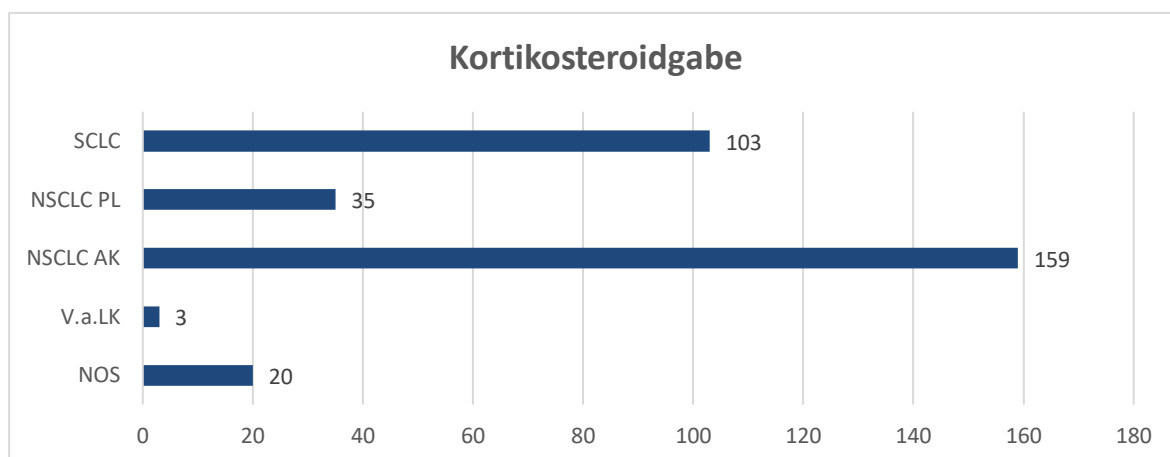


Abbildung 13: Gabe von Kortikosteroiden

4.4.4 Gabe von Bisphosphonaten

Insgesamt erhielten Patienten in 79 Episoden (Fällen) (13,98%) Bisphosphonate mit der Indikation Osteolysen, Knochenschmerzen, Hyperkalziämie während ihres Aufenthaltes auf der Palliativstation. In 486 Fällen (86,02%) erhielten die Patienten keine Bisphosphonate. Betrachtet man die einzelnen Tumoruntergruppen, zeigt sich eine erhöhte Gabe von Bisphosphonaten bei Patienten mit Adenokarzinomen. Diese erhielten in 40 Fällen (50,63%) Bisphosphonate. Die Gruppe der kleinzelligen Lungenkarzinome erhielt in 19 Fällen Bisphosphonate (24,05%), gefolgt von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen in 15 Fällen (18,99%). Nach Analyse der Gabe der Bisphosphonate ergab sich nach Betrachtung der Häufigkeiten in einer Kreuztabelle und Berechnen des Chi-Quadrat Tests keinen signifikanten Unterschied zwischen den Tumorarten (χ^2 ; $p = 0,0583$).

	NOS	V.a.LK	NSCLC AK	NSCLC PL	SCLC	gesamt
Keine Bisphosphonate	40 (7,08%)	7 (1,24%)	211 (37,35%)	66 (11,68%)	162 (28,67%)	486 (86,02%)
Bisphosphonate	2 (0,35%)	3 (0,53%)	40 (7,08%)	15 (2,65%)	19 (3,36%)	79 (13,98%)

Tabelle 21: Gabe von Bisphosphonate nach Diagnose

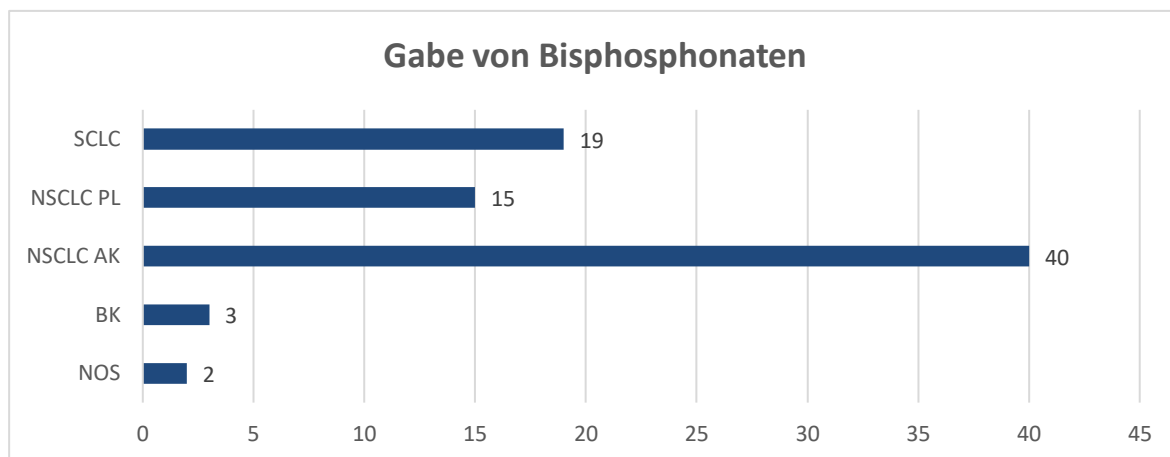


Abbildung 14: Gabe von Bisphosphonaten

4.4.5 Interventionelle Maßnahmen

Pleurapunktion

In 42 Fällen (6,99 %) kam es bei dem Aufenthalt auf der Palliativstation zu einer Pleurapunktion. Nach Exploration der Fälle hinsichtlich der unterschiedlichen Tumorhistologien ergibt sich kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen Pleurapunktion und Tumor Art ($p = 0,061$). Die häufigsten Pleurapunktionen fanden bei Patienten mit Adenokarzinomen ($n = 15$; 2,5 %) statt, gefolgt von Patienten mit kleinzelligen Lungenkarzinomen ($n = 18$; 3,00 %). Der Großteil der Patienten auf Palliativstation benötigte jedoch keine Pleurapunktion ($n = 559$; 93,01%).

	NOS	V.a.LK	NSCLC AK	NSCLC PL	SCLC	gesamt
Keine Pleurapunktion	48 (7,99%)	8 (1,33%)	253 (42,10%)	78 (12,98%)	172 (28,62%)	559 (93,01%)
Pleurapunktion	0 (0%)	2 (0,33%)	15 (2,50%)	7 (1,16%)	18 (3,00%)	42 (6,99%)

Tabelle 22: Pleurapunktion nach Diagnose

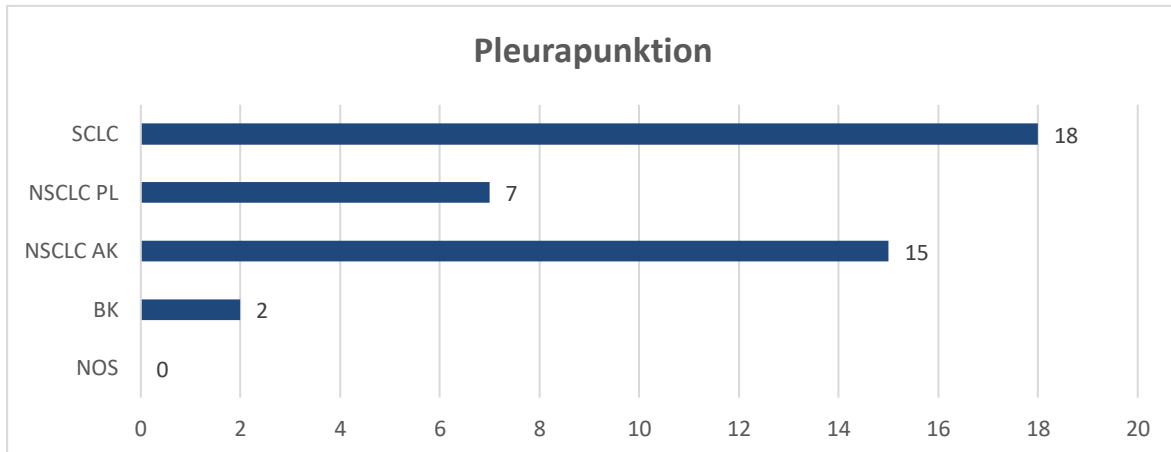


Abbildung 15: Anzahl der durchgeführten Pleurapunktionen nach Tumor Art

Pleuradrainage

In 26 Fällen (4,67 %) kam es bei dem Aufenthalt auf der Palliativstation zur Anlage einer Pleuradrainage. Nach Exploration der Fälle hinsichtlich der unterschiedlichen Tumordistologien ergibt sich kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen Pleuradrainage und Histologie ($p = 0,164$). Die häufigsten Pleuradrainagen fanden bei Patienten mit Adenokarzinomen ($n = 18$; 69,23 %) statt, gefolgt von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen ($n = 4$; 15,38 %). Der Großteil der Patienten auf Palliativstation benötigte keine Pleuradrainage ($n = 531$; 95,33%).

	NOS	V.a.LK	NSCLC AK	NSCLC PL	SCLC	gesamt
Keine Pleuradrainage	46 (8,26%)	10 (1,80%)	251 (45,06%)	81 (14,54%)	143 (25,67%)	531 (95,33%)
Pleuradrainage	2 (0,36%)	0 (0%)	18 (3,23%)	4 (0,72%)	2 (0,36%)	26 (4,67%)

Tabelle 23: Pleuradrainage nach Diagnose

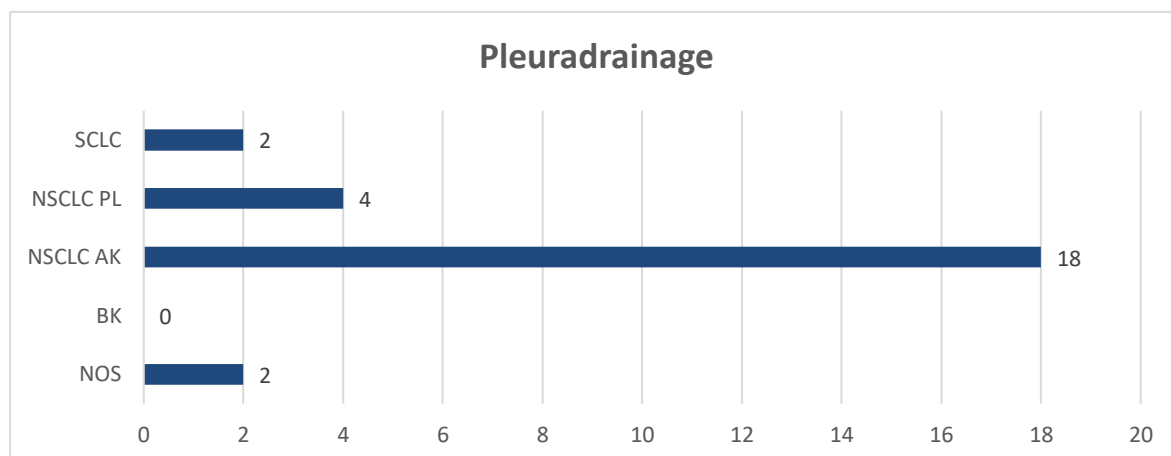


Abbildung 16: Übersicht Pleuradrainage

PleurEx-Anlage

Insgesamt wurden in 12 Fällen (2,16%) eine PleurEx-Anlage, die Insertion eines permanenten teil-implantierten Thorax-Drainage-Sets, während des stationären Aufenthaltes durchgeführt. In 543 Fällen (97,84%) war dies nicht notwendig. Die häufigsten PleurEx-Anlagen wurden an Patienten mit Adenokarzinomen durchgeführt (n = 10; 83,33%). Die beiden anderen PleurEx-Anlagen wurden jeweils einmal bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (n = 1; 8,33%) und bei den kleinzelligen Lungenkarzinomen (n = 1; 8,33%) durchgeführt. Die Analyse der Häufigkeiten mittels Kreuztabelle zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (p = 0,181) innerhalb der unterschiedlichen Tumorarten.

	NOS	V.a.LK	NSCLC AK	NSCLC PL	SCLC	gesamt
Keine Pleurexanlage	47 (8,47%)	10 (1,80%)	258 (46,49%)	84 (15,14%)	144 (25,95%)	543 (97,84%)
Pleurexanlage	0 (0%)	0 (0%)	10 (1,8%)	1 (0,18%)	1 (0,18%)	12 (2,16%)

Tabelle 24: Übersicht PleurEx-Anlage nach Diagnose

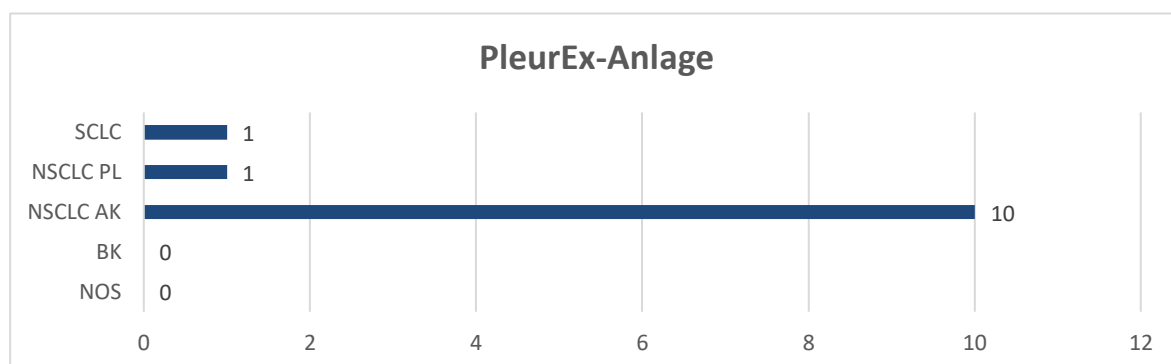


Abbildung 17: Übersicht PleurEx-Anlage nach Diagnose

Pleurodese

Bei der Pleurodese handelt es sich um ein invasives operatives Verfahren, welches bei den aufgenommenen Patienten auf der Palliativstation in nur zwei Fällen (0,36 %) notwendig wurde. Bei dem größten Teil der Patienten (n = 555; 99,64%) war diese Intervention nicht notwendig.

Die Pleurodese wurden an einem Patienten mit einem Adenokarzinom und an einem weiteren Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom durchgeführt. Ein Zusammenhang zwischen Pleurodese und Tumorentität zeigt keinen signifikanten Effekt (p = 0,676).

Bronchoskopie

Insgesamt wurden in 33 Fällen (5,91%) eine Bronchoskopie während des stationären Aufenthaltes durchgeführt. In 525 Fällen (94,09%) war dies nicht erforderlich. Die häufigsten Bronchoskopien wurden bei Patienten mit Adenokarzinomen durchgeführt (n = 20; 3,58%). Die zweithäufigste Gruppe waren Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (n = 8; 1,43%). Die Analyse der Häufigkeiten mittels Kreuztabelle ergab für die Frage, ob sich die Durchführung einer Bronchoskopie zwischen den Tumorarten unterschied, einen statistisch signifikanten Unterschied (p = 0,033). Innerhalb der Gruppe der Tumorarten konnte man sehen, dass, wenn eine Bronchoskopie durchgeführt wurde, diese zu 60,61 % bei Patienten mit Adenokarzinomen durchgeführt wurde und zu 24,24 % bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen.

	NOS	V.a.LK	NSCLC AK	NSCLC PL	SCLC	gesamt
Keine Bronchoskopie	45 (8,06%)	9 (1,61%)	249 (44,62%)	77 (13,80%)	145 (25,99%)	525 (94,09%)
Bronchoskopie	3 (0,54%)	1 (0,18%)	20 (3,58%)	8 (1,43%)	1 (0,18%)	33 (5,91%)

Tabelle 25: Bronchoskopie nach Diagnose

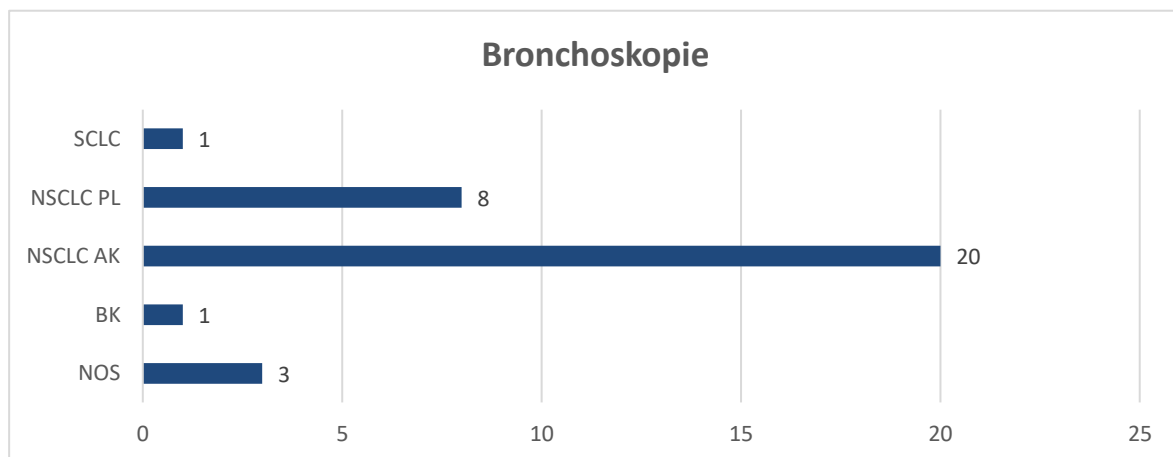


Abbildung 18: Anzahl der durchgeführten Bronchoskopien nach Tumor Art.

4.4.6 Antitumoröse Systemtherapie während des Aufenthaltes

Es erhielten 97 Patienten (21,18 %) während ihres Aufenthaltes auf der Palliativstation eine antitumoröse Therapie zur Symptomlinderung, 361 Patienten (78,82%) erhielten keine entsprechende Therapie während ihres Aufenthaltes. 60 Patienten (13,1%), die an einem NSCLC-AK litten, erhielten eine antitumoröse Therapie. Dies macht den größten Anteil von 61,86 % an den 97 Patienten aus, die eine entsprechende Therapie erhalten haben. Die nächste Gruppe, die ebenfalls häufiger als die anderen Diagnosen eine antitumoröse Therapie erhielten, ist bei den SCLC zu finden. Dort sind es 28 Patienten (6,11 %) die eine entsprechende Therapie erhielten. Bezogen auf die unterschiedlichen Diagnosegruppen sind dies 28,87%. Die Gabe einer antitumorösen Systemtherapie zeigte sich signifikant verschieden zwischen den Gruppen (Chi-Quadrat Test, $p= 0,0002$).

	NOS	V.a.LK	NSCLC AK	NSCLC PL	SCLC	gesamt
Keine Chemotherapie	40 (8,73%)	7 (1,53%)	163 (35,59%)	69 (15,07%)	82 (17,9%)	361 (78,82%)
Chemotherapie	3 (0,66%)	2 (0,44%)	60 (13,1%)	4 (0,87%)	28 (6,11%)	97 (21,18%)

Tabelle 26: Chemotherapie während Aufenthalt auf Palliativstation

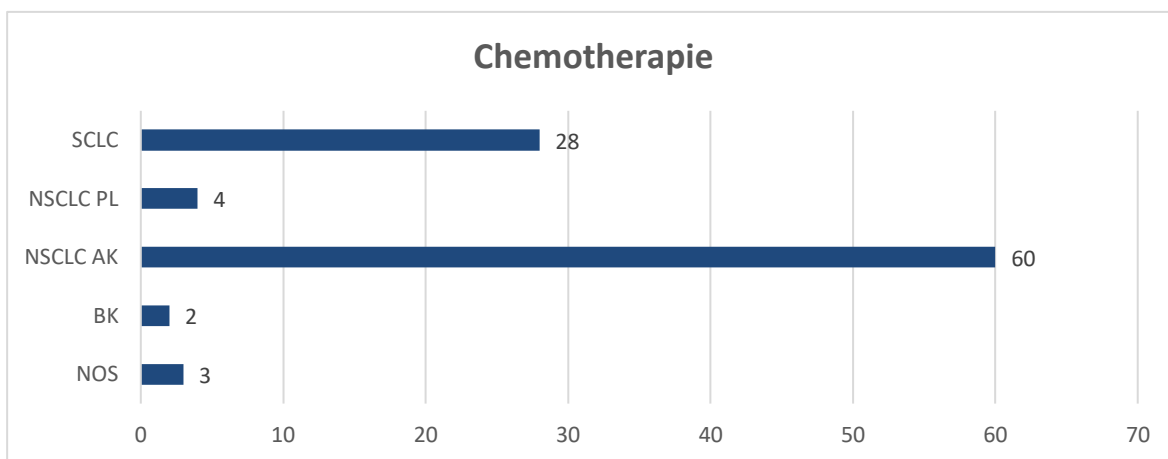


Abbildung 19: Anzahl durchgeführte Chemotherapie nach Diagnoseart

Von den 97 Patienten, die noch auf der Station während ihres Aufenthaltes eine antitumoröse Therapie erhielten, verteilt sich die Verabreichung wie folgt nach Aufnahmejahr.

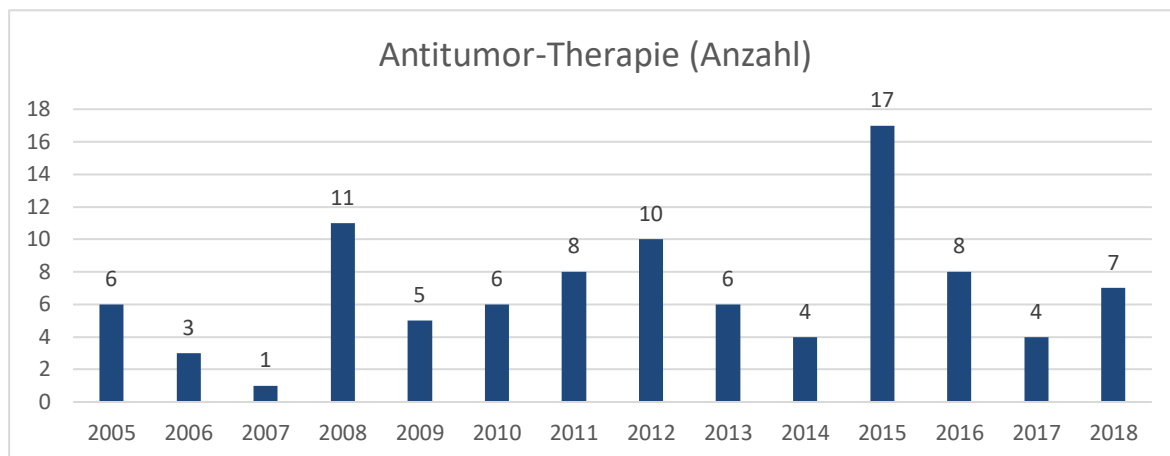


Abbildung 20: Chemotherapie nach Aufnahmejahr

4.4.7 Radiotherapie während des Aufenthaltes

Insgesamt 96 Patienten (20,96%) erhielten während ihres Aufenthaltes eine Radiotherapie zur Symptomlinderung bei ossärer oder ZNS-Filialisierung. Der größte Anteil der aufgenommenen Patienten (362; 79,04%) erhielt keine Radiotherapie. Auch hier erhielten Patienten mit Adenokarzinom (n = 64; 13,97%) signifikant häufiger eine Radiotherapie als andere Patienten (p = 0,0031). Die zweite Gruppe, welche ebenfalls eine Radiotherapie erhielten, waren Patienten mit kleinzelligen Lungenkarzinomen (n = 16; 3,49 %).

	NOS	V.a.LK	NSCLC AK	NSCLC PL	SCLC	gesamt
Keine Radiotherapie	38 (8,30%)	8 (1,75%)	159 (34,72%)	63 (13,76%)	94 (20,52%)	362 (79,04%)
Radiotherapie	5 (1,09%)	1 (0,22%)	66 (13,97%)	10 (2,18%)	16 (3,49%)	96 (20,96%)

Tabelle 27: Radiotherapie während Aufenthalt auf Palliativstation

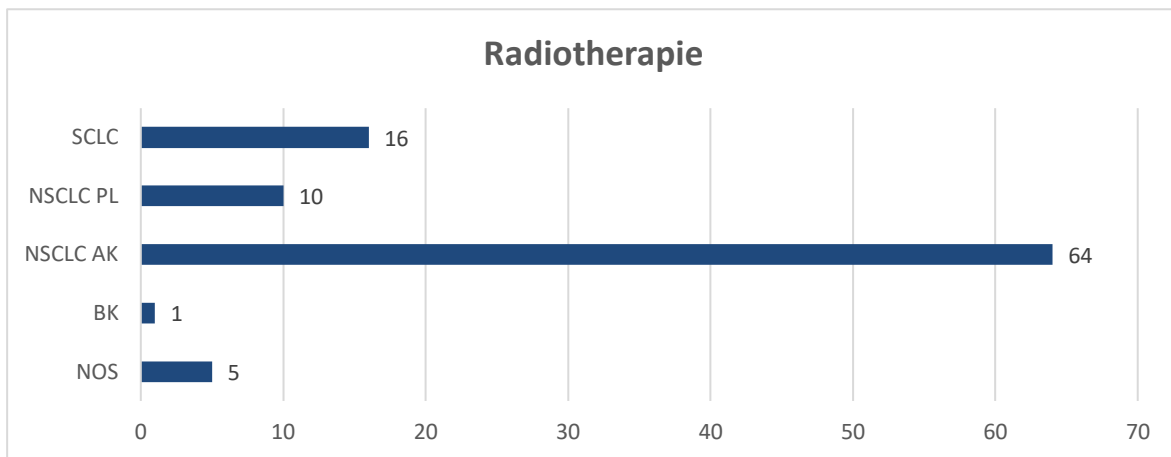


Abbildung 21: Anzahl durchgeführte Radiotherapie bei aktuellem Aufenthalt

4.5 SCHICKSAL DER PATIENTEN

4.5.1 Gesamtüberleben

Das Schicksal der erfassten Patienten wurde so weit als möglich nachverfolgt. Als Anfangszeitpunkt für die Berechnung der Überlebenszeiten wurde die erste Aufnahme auf die Palliativstation definiert, als Endpunkt Todesdatum bzw. letzter Kontakt zu den Patienten. .

Es verstarben 202 (42 %) Patienten bei Ihrem aktuellen Aufenthalt auf der Palliativstation.

In den Überlebenszeitanalysen konnten von 403 Patienten Daten erhoben werden. Das mediane Überleben kalkuliert mittels Kaplan-Meier-Methode betrug 14 Tage.

Innerhalb der ersten beiden Wochen nach Aufnahme verstarben 203 Patienten (50%). Es zeigte sich ebenso, dass innerhalb der ersten 180 Tage nach der ersten Aufnahme auf die Station 373 Patienten (93,7 %) verstarben, nach einem Jahr waren es insgesamt 387 (97,9%). Die längste Überlebenszeit betrug 919 Tage.

Elf Patienten wurden zensiert, da diese zum Endpunkt der Datenerhebung weiterhin am Leben waren.

Von den 403 Patienten verstarben 32 (7,94 %) mit der Diagnose NOS, sieben (1,74 %) mit Verdacht auf ein Lungenkarzinom (ohne histologische Sicherung), 184 (45,66 %) mit NSCLC AK, 53 (13,15%) mit NSCLC PL und 116 Patienten (28,78 %) mit der Diagnose SCLC.

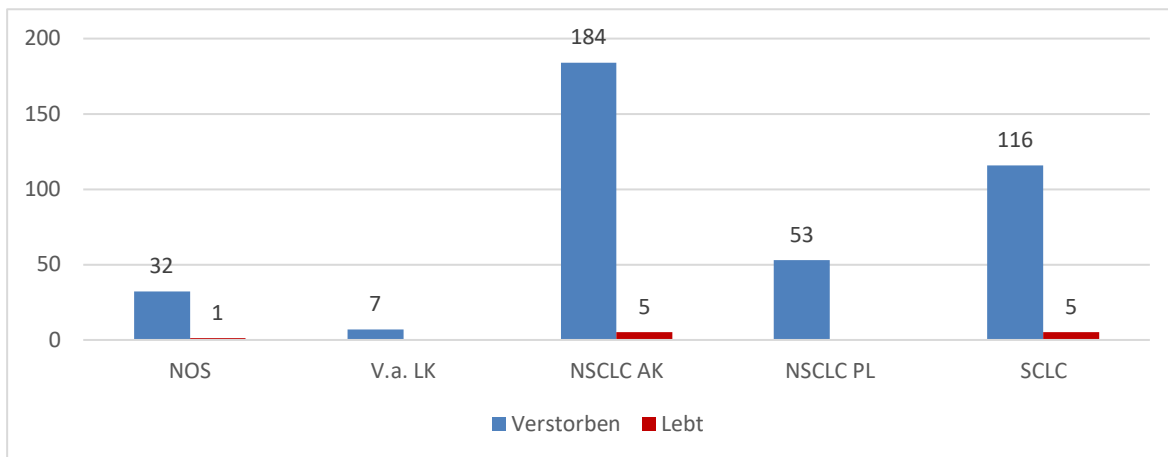


Abbildung 22: Verstorbene Patienten in Bezug auf die Histologie

4.5.2 Tod versus Entlassung

Die mediane Überlebenszeit lag bei den untersuchten Patienten mit einem Lungenkarzinom bei 14 Tagen. 279 Patienten (55,51%) konnten nach ihrem Aufenthalt auf der Palliativstation wieder entlassen oder verlegt werden. Davon gingen neun (1,87%) in ein externes Krankenhaus, 56 (11,64%) in ein Hospiz, 174 (36,2%) nach Hause, 29 (6,03%) in ein Pflegeheim oder zur Kurzzeitpflege, vier (0,83%) zu einer heimatnäheren Palliativstation, zwei (0,42%) in eine Rehabilitationseinrichtung und fünf (1,04%) Patienten wurden im Rahmen ihres Aufenthaltes auf eine andere Station verlegt.

Mit Hilfe der Überlebenszeitanalysen sieht man einen signifikanten Unterschied bezüglich der noch verbleibenden Lebenszeit ab der ersten Aufnahme auf die Palliativstation. Die längste mediane Überlebenszeit mit 45 Tagen zeigten Patienten, die in eine Reha-Maßnahme verlegt werden konnten. Die kürzeste mediane Überlebenszeit betrug 11 Tage und betraf Patienten mit Sterbeort Palliativstation. Konnten Patienten nach Hause verlegt werden, betrug die mediane Überlebenszeit 17 Tage, wurden sie in ein Hospiz verlegt, betrug die mediane Überlebenszeit 19 Tage (Chi-Quadrat $p = 0,001$).

Entlassung	Hospiz	(Palliativstation)	Nach Hause	Sonstige	Gesamtkollektiv
Mediane Überlebenszeit	19 Tage	11 Tage	17 Tage	45 Tage	14 Tage

Tabelle 28: Medianes Überleben ab erster Aufnahme auf die Palliativstation

4.5.3 Sterbeorte

Von insgesamt 424 Fällen können die Schicksale nachverfolgt werden.

Es starben 67 (15,76 %) im Hospiz, 30 (7,06%) zuhause, 16 (3,76%) an sonstigen Orten wie zb. Pflegeheimen; der größte Anteil der Patienten verstarb jedoch auf der Palliativstation (n = 301; 70,66%). 11 Patienten (2,58%) waren noch am Leben zum Endpunkt der Daten - aufnahmen, von 186 Patienten konnte der Todesort nicht ermittelt werden.

Anhand der Abbildung sieht man den Unterschied bezüglich der Sterbeorte nach Anzahl der Fälle aufgeschlüsselt.

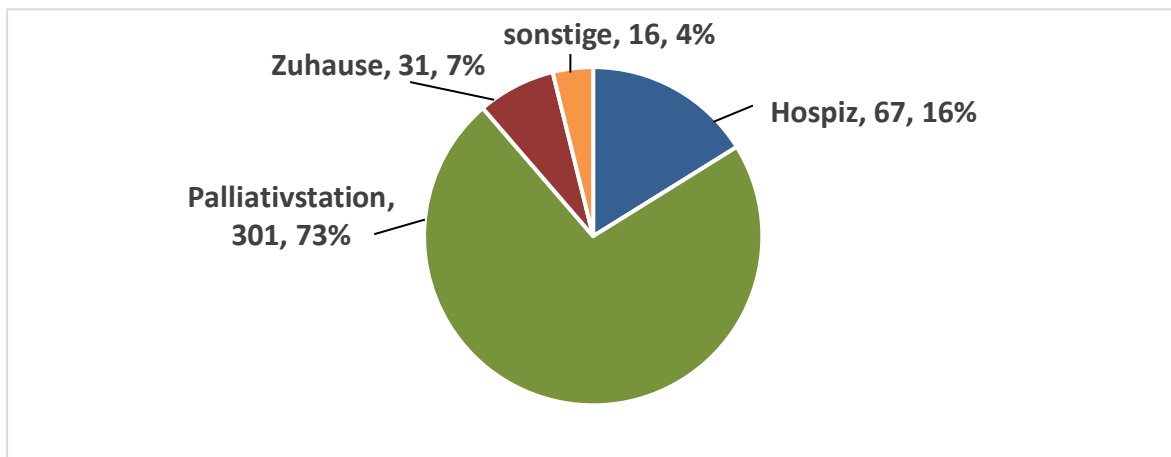


Abbildung 23: Sterbeorte

Betrachtet man die unterschiedlichen Diagnosen nach Todesort aufgeschlüsselt an, stellt sich folgende Tabelle dar.

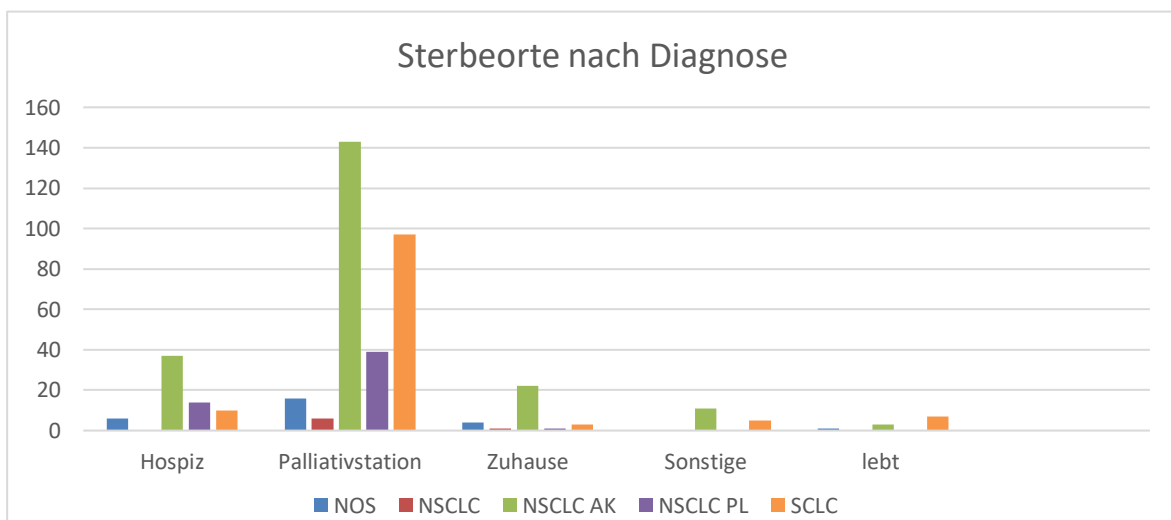


Abbildung 24: Schicksal und Sterbeorte nach Diagnosen

Der Hauptsterbeort der Patienten war die Palliativstation.

Dort verstarben insgesamt 301 Patienten (70,82%). Die größte Gruppe betraf die Patienten mit Adenokarzinomen, die zu einem Hauptanteil von 47,51 % (n = 143) auf der Palliativstation verstarben, gefolgt von der Gruppe der kleinzelligen Karzinome mit 97 Patienten (32,23 %), bei den Plattenepithelkarzinomen verstarben am gleichen Sterbeort 39 Patienten (12,96 %).

In Hospizen verstarben insgesamt 67 Patienten (15,73%). Auch dort ist der Hauptanteil der verstorbenen Patienten in der Gruppe der Adenokarzinome mit 55,22 % (n=37) zu finden. Die nächste Gruppe sind die Patienten mit Plattenepithelkarzinomen mit 20,9% (n=14), gefolgt von den Patienten mit kleinzelligen Lungenkarzinomen mit 14,93 % (n=10). Nach Auswertung mittels Kontingenztafel zeigt sich Zusammenhang zwischen Sterbeort und Diagnoseart (p 0,001)

	NOS	V.a.LK	NSCLC AK	NSCLC PL	SCLC	gesamt
Hospiz	6 (1,41%)	0 (0,0%)	37 (8,69%)	14 (3,29%)	10 (2,35%)	67 (15,73%)
Palliativ- station	16 (3,76%)	6 (1,41%)	143 (33,57%)	39 (9,15%)	97 (22,77%)	301 (70,66%)
Zuhause	4 (0,94%)	1 (0,23%)	22 (5,16%)	1 (0,23%)	3 (0,70%)	31 (7,28%)
Sonstige	00 (0,0%)	00 (0,0%)	11 (2,58%)	0 (0,0%)	5 (1,17%)	16 (3,76%)

Tabelle 29: Sterbeort nach Diagnose

4.6 PROGNOTISCHE FAKTOREN

4.6.1 Univariate Analysen

Für die Analysen der Überlebenszeitdaten wurde das Kaplan-Meier-Verfahren angewendet. Dabei werden Überlebensraten und die mediane Überlebenszeit berechnet. Mittels Log-rank-Test werden die Überlebenszeiten von mehreren Gruppen miteinander verglichen. Dabei werden auch zensierte Patienten, die zum Endpunkt der Arbeit noch leben, in der Auswertung berücksichtigt.

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden verschiedene klinische und laborchemische Parameter in univariater Analyse auf ihre prognostische Wertigkeit hin untersucht.

4.6.1.1 Diagnosespezifische Überlebenszeit

Es erfolgte eine Untersuchung bezüglich der diagnosespezifischen Überlebenszeit der verschiedenen histologischen Tumorarten. Dabei konnten zwar leichte Unterschiede bezüglich der Überlebenszeit einzelner Tumorentitäten gefunden werden, die jedoch nicht statistisch relevant waren ($p = 0,21$ im Log-rank Test). Auffällig sind jedoch die kurzen medianen Überlebenszeiten ab der ersten Aufnahme auf Palliativstation.

Diagnose	NOS	V.a.LK	NSCLC AK	NSCLC PL	SCLC
Mediane Überlebenszeit	12 Tage	10 Tage	14 Tage	16 Tage	15 Tage

Tabelle 30: Überleben auf Palliativstation in Tagen nach Diagnose

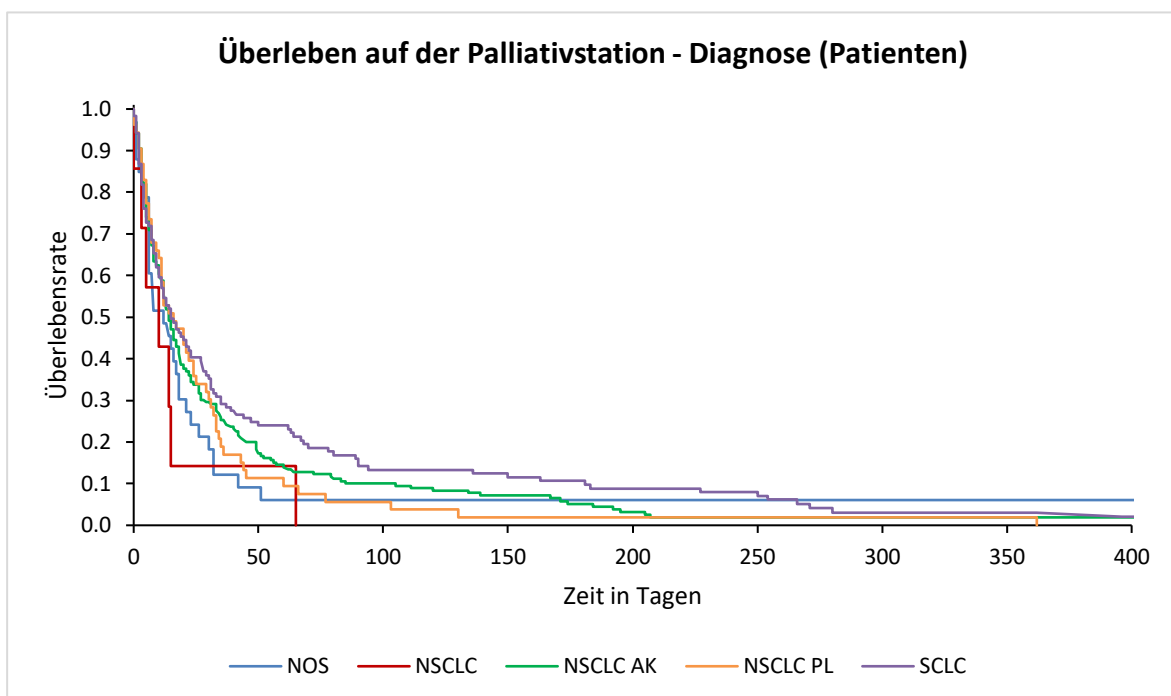


Abbildung 25: Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven für die unterschiedlichen Lungenkarzinome

4.6.1.2 Alter und Geschlecht als prognostische Faktoren?

In den durchgeführten Überlebenszeitanalysen zeigte sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeit bezogen auf das Alter bei Aufnahme auf die Palliativstation. Dabei wurde als Grenze das mediane Alter von $\leq 67,31$ Jahren und $> 67,31$ Jahren zum Zeitpunkt der ersten Aufnahme auf die Palliativstation ermittelt.

Alter in Jahren	Gesamtanzahl Patienten	Prozent
<= 67,31	243	49,90
> 67,31	244	50,10

Tabelle 31: Mediane Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme

Es zeigte sich ein signifikanter Effekt des Alters bei Aufnahme auf die Palliativstation. Im Log-rank-Test zeigt sich für den gesamten Beobachtungszeitraum ein statistisch hoch signifikanter Unterschied ($p = < 0,001$) zugunsten der jüngeren Patienten (Alter $\leq 67,31$ Jahren).

Anhand der Überlebenszeitanalysen konnte gezeigt werden, dass für Patienten, die zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Palliativstation älter waren als 67,31 Jahren, das Risiko zu versterben um 1,5-fach erhöht war, als für Patienten die jünger oder genau 67,31 Jahre waren. (Hazard Ratio: 1,52)

Kriterium	Mediane Überlebenszeit in Tagen
<= 67,31	18
> 67,31	12

Tabelle 32: Mediane Überlebenszeit nach Alter

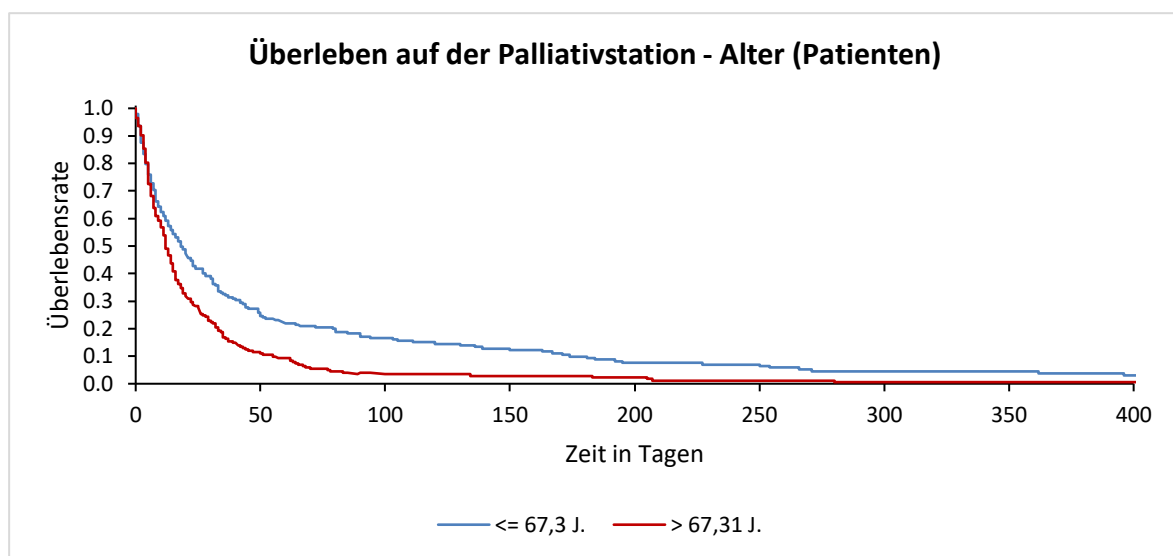


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve: Alter und Überlebenszeit; $p < 0,0001$.

Es wurden insgesamt 403 Patientinnen und Patienten bezüglich ihres Geschlechtes und der Überlebensraten bei ihrem Aufenthalt auf der Palliativstation untersucht. In diese Untersuchung wurden 173 Frauen und 230 Männer aufgenommen. Es zeigte sich in der Log-Rank-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied für das Geschlecht (Log-Rank-Test; $p = 0,72$). In der Gruppe der Frauen wurden sechs Patienten zensiert, da sie zum Endpunkt der Erhebung noch am Leben waren; die längste Überlebenszeit bei den Frauen betrug 803 Tage nach

Erstaufnahme auf die Palliativstation. In der Gruppe der Männer wurden fünf Patienten zensiert, die längste Überlebenszeit betrug 919 Tage nach Erstaufnahme auf die Palliativstation. Dieser Patient war zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben.

4.6.1.3 Merkmale ohne Einfluss auf das Überleben

Die verschiedenen Aufnahmegründe zeigten nicht alle einen statistischen Zusammenhang mit der Überlebenszeit. So blieben die Aufnahmegründe Schmerzen, Dyspnoe, Husten, Obstipation, Hämoptysen, Pleuraerguss, obere Einflusstauung, Übelkeit und Erbrechen, Angst und Depression, Krampfanfälle, pathologische Frakturen, Leukozyten < 10.000/µl, Albumin < 35, und Calcium < = 2,6 mmol /l ohne Einfluss auf das Überleben. Ebenso zeigten sich verschiedene stationär durchgeführte Therapiemaßnahmen ohne statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit. So blieben die durchgeführten Maßnahmen wie Bluttransfusion, parenterale Ernährung und Antibiotika-Gabe ohne wesentlichen Effekt auf den Überlebenszeitraum der aufgenommenen Patienten.

Aufnahmegrund	Log-Rank-Test	Gehan-Breslow-Wilcoxon	Medianes Überleben Merkmal vorhanden	Medianes Überleben Merkmal nicht vorhanden
Schmerzen	p= 0,09	p= 0,17	14 Tage	15 Tage
Dyspnoe	p= 0,21	p= 0,01	10 Tage	17 Tage
Husten	p= 0,53	p= 0,18	12 Tage	15 Tage
Hämoptysen	p= 0,28	p= 0,59	10 Tage	14 Tage
Pleuraerguss	p= 0,79	p= 0,80	13 Tage	15 Tage
Obere Einflusstauung	p= 0,13	p= 0,50	21 Tage	14 Tage
Übelkeit und Erbrechen	p= 0,53	p= 0,46	17 Tage	14 Tage
Angst und Depression	p= 0,25	p= 0,73	15 Tage	13 Tage
Krampfanfälle	p= 0,80	p= 0,22	19,5 Tage	14 Tage
Pathologische Frakturen	p= 0,94	p= 0,73	15,5 Tage	14 Tage
Obstipation	p = 0,07	p= 0,005	19 Tage	13 Tage

Tabelle 33: Ergebnisse der univariaten Analysen der Aufnahmegründe ohne Einfluss auf das Überleben

Laborwerte	Log-Rank-Test	Gehan-Breslow-Wilcoxon	Medianes Überleben Merkmal vorhanden	Medianes Überleben Merkmal nicht vorhanden
Leukozyten < 10.000/ μ l	p= 0,43	p= 0,86	15 Tage	14 Tage
Albumin < 35 g/l	p= 0,09	p= 0,07	13,5 Tage	20 Tage
Calcium \leq 2,6 mmol/l	p = 0,13	p= 0,27	15 Tage	14 Tage

Tabelle 34: Ergebnisse der univariaten Analysen der Laborwerte ohne Einfluss auf das Überleben

Supportivtherapie	Log-Rank-Test	Gehan-Breslow-Wilcoxon	Medianes Überleben Merkmal vorhanden	Medianes Überleben Merkmal nicht vorhanden
Parenterale Ernährung	p= 0,49	p= 0,20	19 Tage	13 Tage
Antibiotika-Therapie	p= 0,36	p= 0,89	16 Tage	13 Tage
Bluttransfusion	p = 0,13	p= 0,006	15 Tage	23 Tage

Tabelle 35: Ergebnisse der univariaten Analysen der stationär durchgeführten Therapie ohne Einfluss auf das Überleben.

4.6.1.4 Symptome mit Einfluss auf das Überleben

Es konnten Symptome, die bei Aufnahme vorhanden waren, dargestellt werden, die einen statistischen Zusammenhang in den Überlebenszeitanalysen zeigten. Die Aufnahmegründe wie Alter, Ikterus, Obstipation, Inappetenz, Schwäche und Müdigkeit, Verwirrtheit, Infekte, Gerinnungsstörungen, Anämie mit Hb<12 g/dl, Thrombozytenzahl < 150 000/ μ l, Exsikkose und Gewichtsabnahme zeigten sich als Einflussfaktoren auf das Überleben.

Ikterus

Zunächst erfolgt ein Vergleich von Patienten mit dem Merkmal Ikterus zu den Patienten ohne das Merkmal Ikterus. Die p Werte von 0,0066 im Logrank Test weisen auf eine signifikant schlechtere Prognose für Patienten mit dem Merkmal Ikterus. Jedoch ist die Aussagekraft bezüglich dieses Merkmales nur eingeschränkt aussagefähig, da die Fallgruppe mit nur drei Patienten sehr klein ist.

Merkmal	Log Rank Test	Gehan-Breslow-Wilcoxon	Medianes Überleben Merkmal vorhanden	Medianes Überleben Merkmal nicht vorhanden
Ikterus	p = 0,0066	p < 0,0072	2 Tage	14 Tage

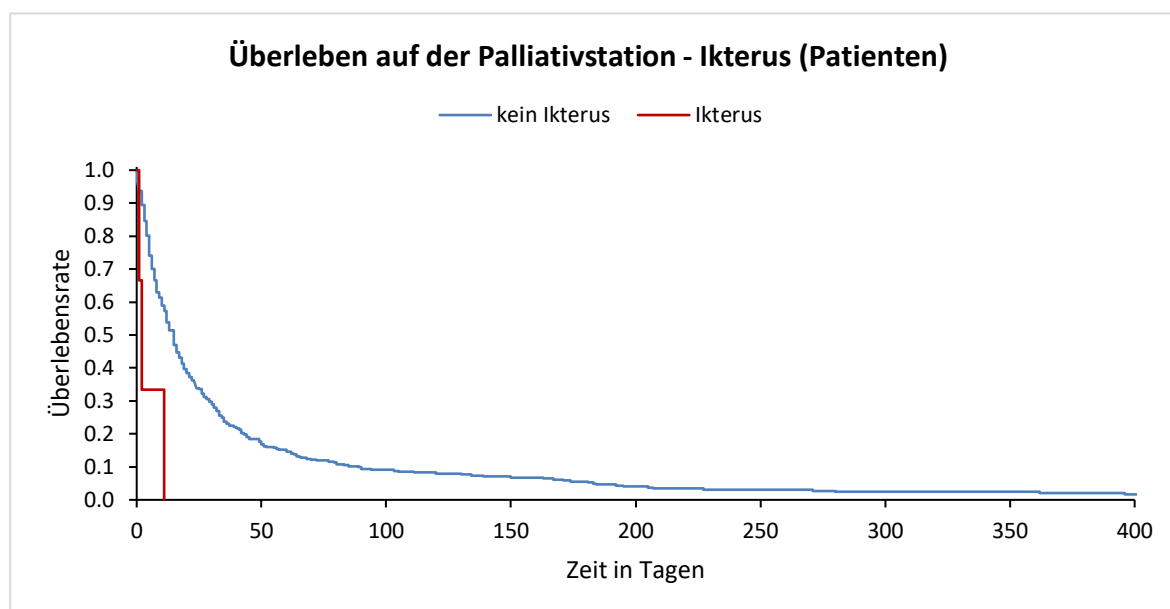


Abbildung 27: Kaplan Meier-Kurven von (n = 3) Patienten mit und ohne Ikterus.

Inappetenz

Es zeigt sich ebenfalls ein statistischer Zusammenhang zwischen dem medianen Überleben für Patienten mit Inappetenz und solchen ohne Inappetenz. Das mediane Überleben liegt bei Patienten ohne Inappetenz bei 21 Tagen, bei Patienten mit Inappetenz bei 12 Tagen.

Merkmalsname	Log-Rank-Test	Gehan-Breslow-Wilcoxon	Medianes Überleben Merkmal vorhanden	Medianes Überleben Merkmal nicht vorhanden
Inappetenz	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	12 Tage	21 Tage

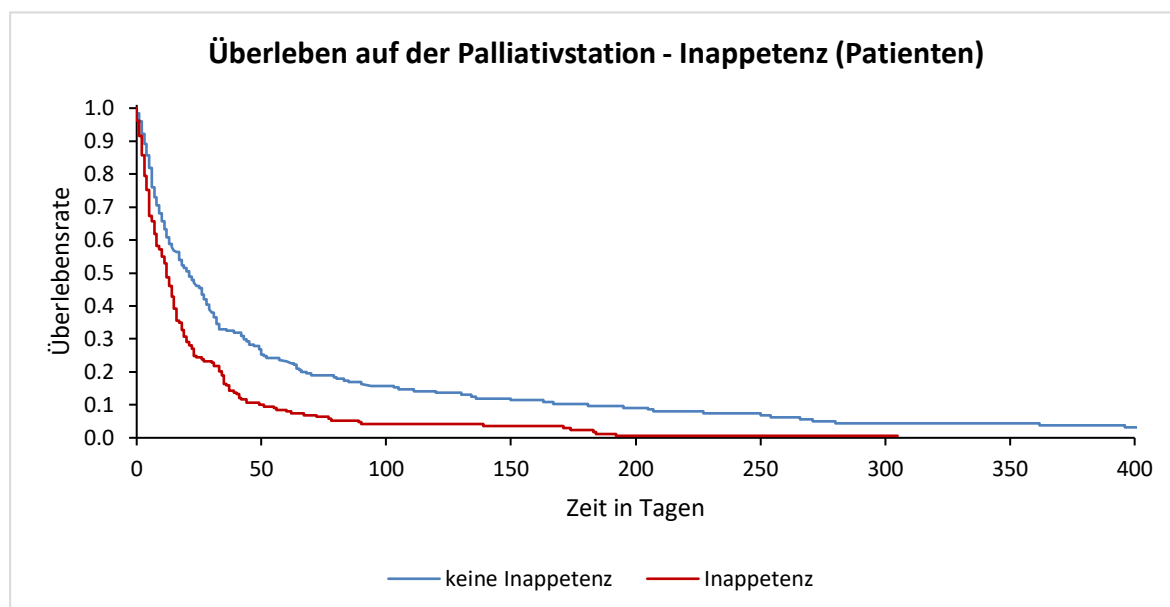


Abbildung 28: Kaplan Meier-Kurven von ($n = 393$) Patienten mit und ohne Inappetenz.

Schwäche und Müdigkeit

Der Symptomenkomplex Schwäche und Müdigkeit zeigt in beiden Testverfahren ein $p < 0,0001$. Patienten, die an einem Lungenkarzinom leiden, leben signifikant länger bei Fehlen des Symptomenkomplexes Schwäche und Müdigkeit (12 Tage vs. 24 Tage).

Merkmal	Log-Rank-Test	Gehan-Breslow-Wilcoxon	Medianes Überleben Merkmal vorhanden	Medianes Überleben Merkmal nicht vorhanden
Schwäche und Müdigkeit	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	12 Tage	24 Tage

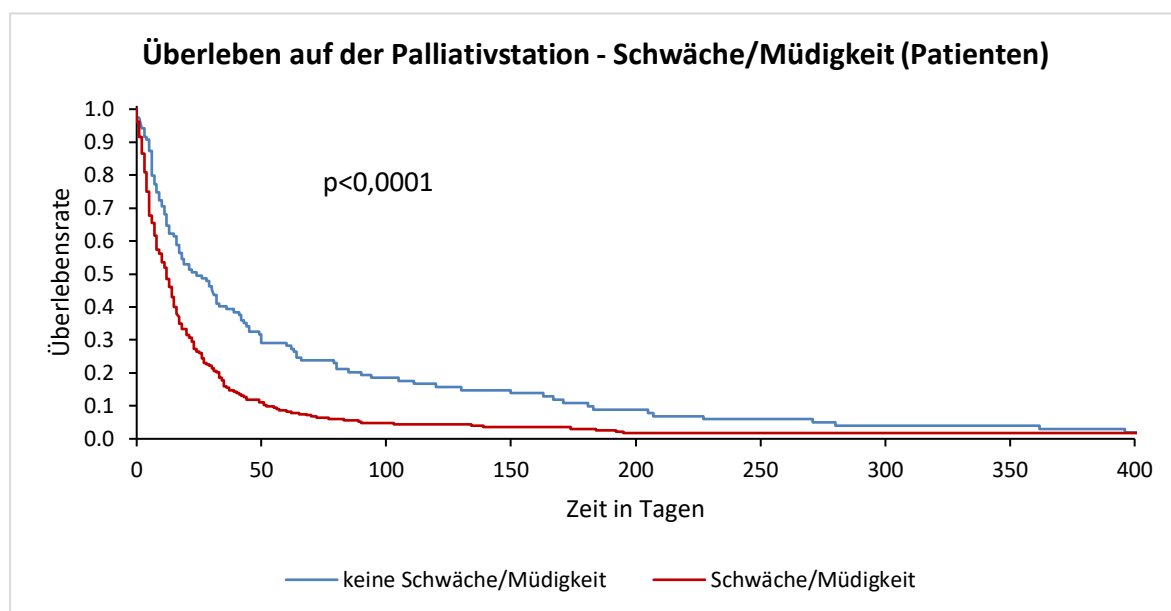


Abbildung 29: Kaplan Meier-Kurven von ($n = 379$) Patienten mit und ohne Schwäche/Müdigkeit (Patienten)

Verwirrtheit

Das Symptom Verwirrtheit zeigt für die entsprechende Patientengruppe eine verkürzte Lebenszeit im Vergleich mit Patienten ohne diese Ausprägung. Die mediane Überlebenszeit betrug für Patienten mit diesem Merkmal 12 Tage und ohne dieses Merkmal 16 Tage. In beiden Testverfahren zeigt sich ein statistischer Zusammenhang ($p = 0,0003$).

Merkmal	Log-Rank-Test	Gehan-Breslow-Wilcoxon	Medianes Überleben Merkmal vorhanden	Medianes Überleben Merkmal nicht vorhanden
Verwirrtheit	$p = 0,0003$	$p < 0,0318$	12 Tage	16 Tage

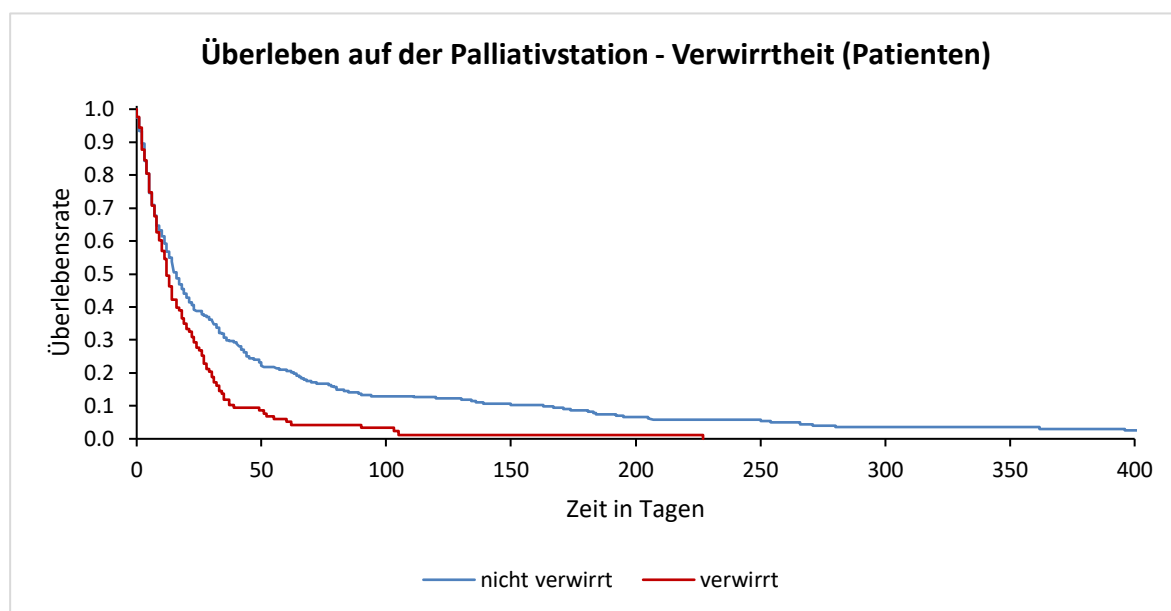


Abbildung 30: Kaplan Meier-Kurven von ($n = 398$) Patienten mit und ohne Merkmal Verwirrtheit.

Infektion

Das Auftreten von Infektionen ist häufig mit Karzinomen assoziiert und ist kein spezifisches Symptom für die Gruppe der Patienten mit einem Lungenkarzinom. Jedoch zeigt sich auch eine verkürzte Lebenszeit im Log-Rank-Test bei Patienten, die dieses Merkmal bei der Aufnahme auf die Palliativstation mitbrachten, im Vergleich zu den Patienten ohne diese Komplikation. Die mediane Überlebenszeit betrug für Patienten mit diesem Merkmal 13 Tage und ohne dieses Merkmal 15 Tage ($p = 0,0062$).

Merkmal	Log Rank Test	Gehan-Breslow-Wilcoxon	Medianes Überleben Merkmal vorhanden	Medianes Überleben Merkmal nicht vorhanden
Infektion	$p = 0,0062$	$p < 0,057$	13 Tage	15 Tage

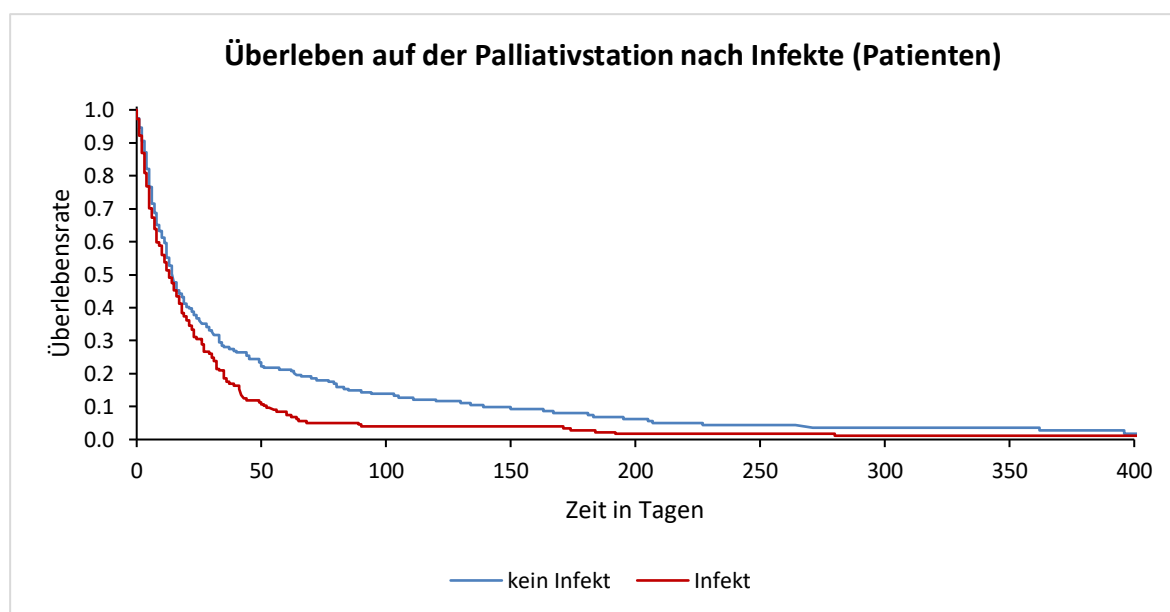


Abbildung 31: Kaplan Meier-Kurven von ($n = 378$) Patienten mit und ohne Merkmal Infekte.

Exsikkose

Das Auftreten von Exsikkose ist häufig mit fortgeschrittenen Karzinomen assoziiert. Es zeigt sich eine verkürzte Lebenszeit im Log-Rank-Test bei Patienten, die dieses Merkmal bei der Aufnahme auf die Palliativstation mitbrachten, im Vergleich zu den Patienten ohne diese Symptomatik. Die mediane Überlebenszeit betrug für Patienten mit diesem Merkmal zehn Tage und ohne dieses Merkmal 16 Tage ($p < 0,0001$).

Merkmal	Log Rank Test	Gehan-Breslow-Wilcoxon	Medianes Überleben Merkmal vorhanden	Medianes Überleben Merkmal nicht vorhanden
Exsikkose	$p < 0,0001$	$p = 0,0001$	10 Tage	16 Tage

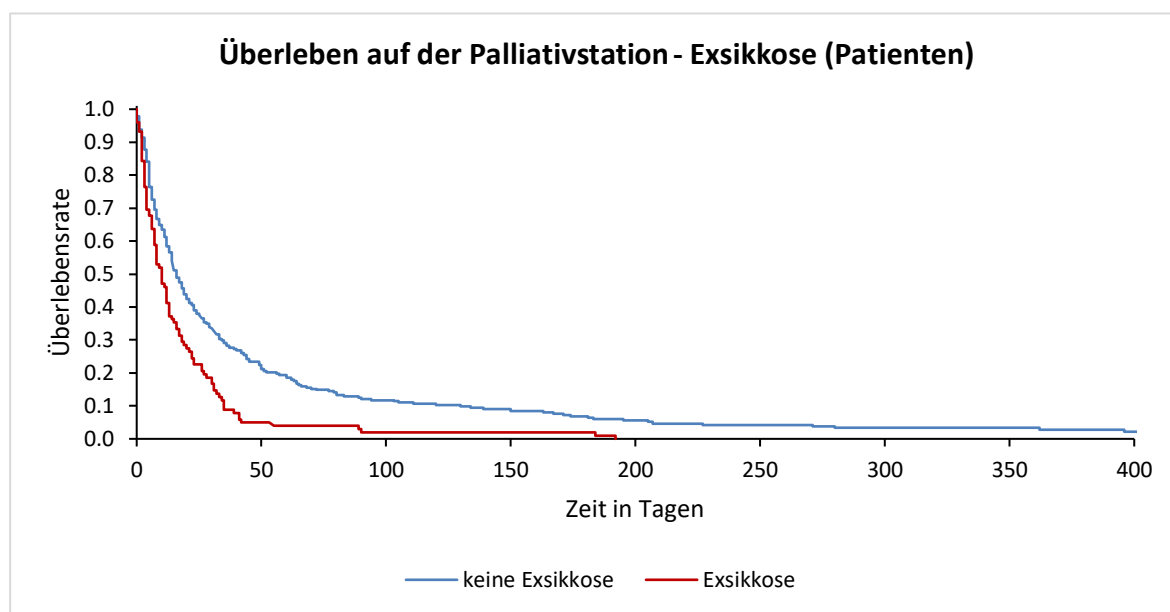


Abbildung 32: Kaplan Meier-Kurven von von ($n = 378$) Patienten mit und ohne Merkmal Exsikkose

Gewichtsabnahme

Das Merkmal Gewichtsabnahme führt zu einem statistisch relevanten Unterschied bei den Analysen der Überlebenszeitdaten. Patienten zeigen ohne das Merkmal Gewichtsverlust eine Medianes Überleben von 22 Tagen, Patienten die bei Aufnahme das Merkmal Gewichtsverlust aufwiesen hatten ein medianes Überleben von 12 Tagen ($p < 0,0001$).

Merkmal	Log-Rank-Test	Gehan-Breslow-Wilcoxon	Medianes Überleben Merkmal vorhanden	Medianes Überleben Merkmal nicht vorhanden
Gewichtsabnahme	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	12 Tage	22 Tage

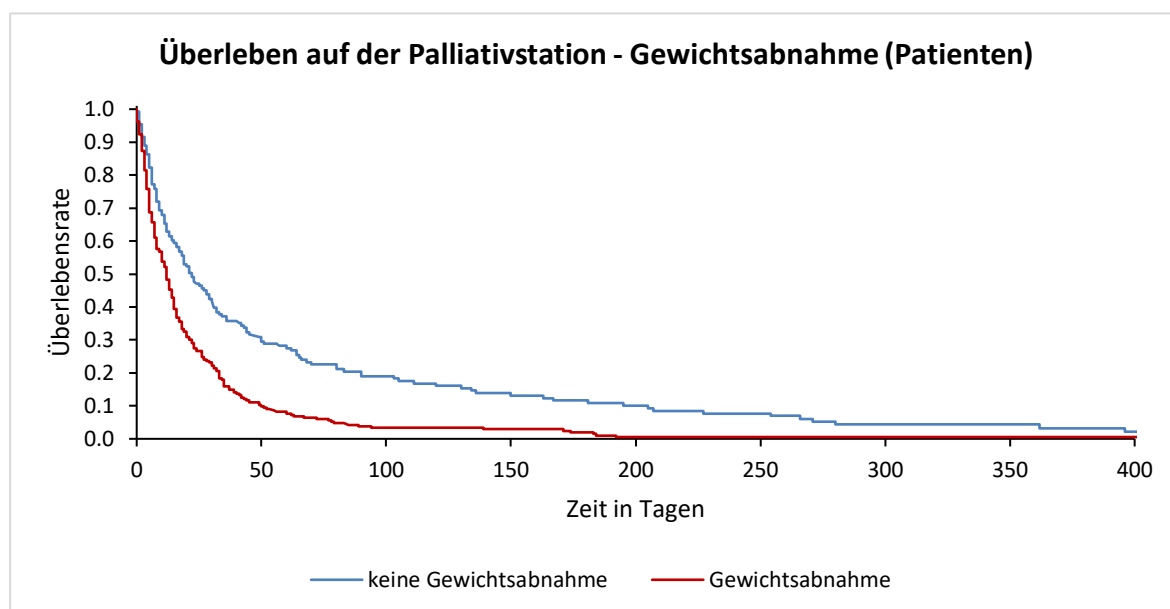


Abbildung 33: Kaplan Meier-Kurven von ($n = 389$) Patienten mit und ohne Merkmal Gewichtsabnahme

4.6.1.5 Laborwerte mit Einfluss auf das Überleben

LDH Wert bei Aufnahme

Laborwerte	Log Rank Test	Gehan-Breslow-Wilcoxon	Medianes Überleben Merkmal vorhanden	Medianes Überleben Merkmal nicht vorhanden
LDH <= 250 U/l	p =0,0004	p < 0,001	22 Tage	12 Tage

Im menschlichen Körper kann man verschiedene Isoenzyme der LDH finden. LDH ist ein Enzym, welches die Bildung von L-Lactat und NAD^+ aus Pyruvat und NADH katalysiert. Die Konzentration von LDH im Serum ist erhöht bei verschiedenen Erkrankungen, inkl. bei bösartigen Tumorerkrankungen. Sie kann eine erhöhte Schädigung von Zellen im menschlichen Körper nachweisen.

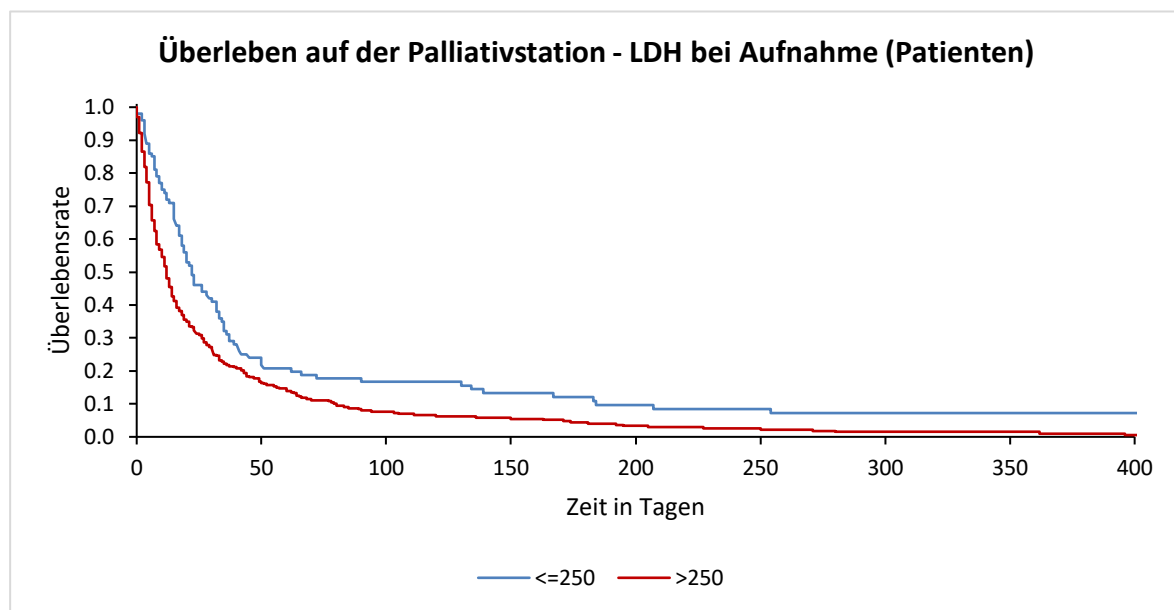


Abbildung 34: Kaplan Meier-Kurven von (n = 385) Patienten mit und ohne erhöhtem LDH – Wert.

Anämie bei Aufnahme

Laborwerte	Log-Rank-Test	Gehan-Breslow-Wilcoxon	Medianes Überleben Merkmal vorhanden	Medianes Überleben Merkmal nicht vorhanden
Hb <= 12 g/dl	p =0,0003	p < 0,0067	13 Tage	19 Tage

In 408 Fällen (69,51 %) zeigte sich eine Anämie, bei 179 Fällen (30,49 %) blieb der Hämoglobinwert bei der Aufnahme auf die Palliativstation unauffällig.

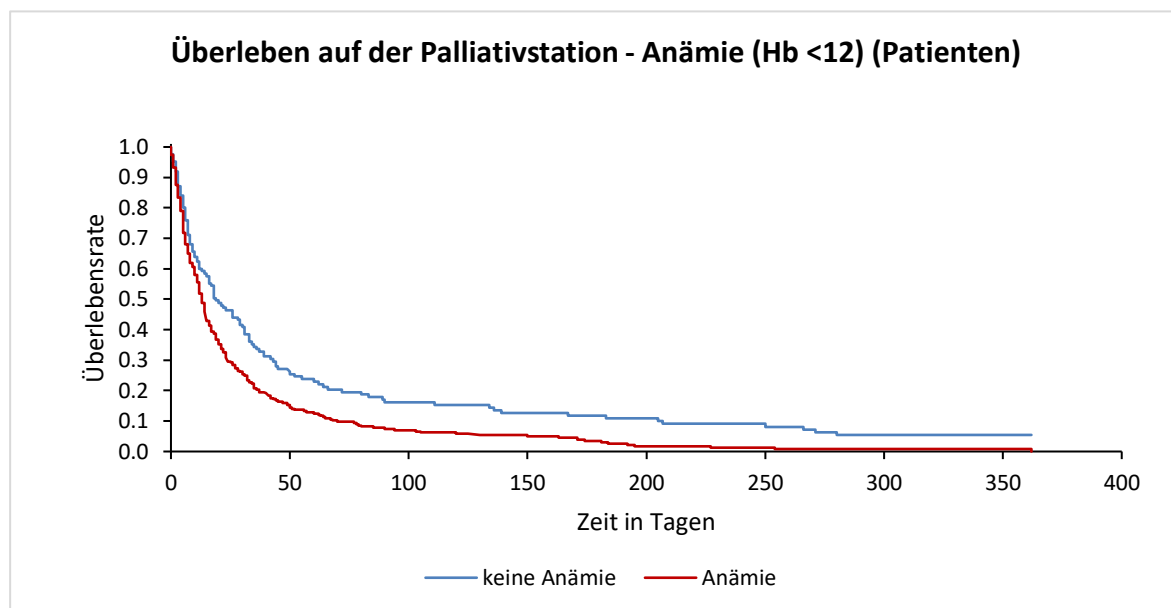


Abbildung 35: Kaplan Meier-Kurven von (n = 391) Patienten mit und ohne Anämie

Thrombozytopenie bei Aufnahme

Laborwerte	Log Rank Test	Gehan-Breslow-Wilcoxon	Medianes Überleben Merkmal vorhanden	Medianes Überleben Merkmal nicht vorhanden
Thrombozyten \leq 150 000 / μ l	p =0,036	p < 0,0024	9 Tage	16 Tage

Bei den untersuchten Fällen zeigte sich bei dem Großteil der Patienten keine Thrombozytopenie, so blieben bei 423 Fällen (73,69%) die Thrombozyten über 150 000, bei 151 Fällen (26,31 %) zeigte sich eine Thrombozytopenie.

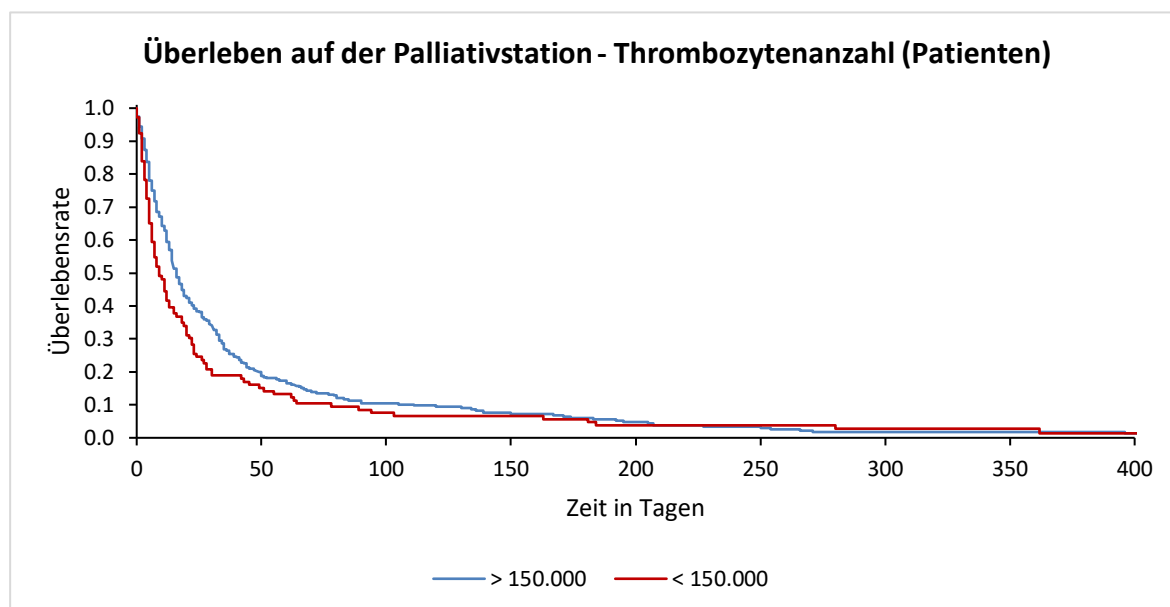


Abbildung 36: Kaplan Meier-Kurven von (n = 389) Patienten mit und ohne Thrombozytopenie

4.6.1.6 Therapiemaßnahme während stationärer Aufnahme auf der Palliativstation mit Einfluss auf das Überleben

Stationäre Therapie	Log Rank Test	Gehan-Breslow-Wilcoxon	Medianes Überleben Merkmal vorhanden	Medianes Überleben Merkmal nicht vorhanden
Chemotherapie während aktuellem Aufenthalt	p= 0,0041	p= 0,0037	19 Tage	12 Tage
Radiotherapie während aktuellem Aufenthalt	p= 0,0024	p < 0,0001	29,5 Tage	12 Tage

Tabelle 36: Übersicht Merkmal Medianes Überleben Chemotherapie und Radiotherapie

105 Fälle (17,73 %) erhielten während ihres aktuellen Aufenthaltes eine Radiotherapie, 452 Fälle (81,15 %) der Fälle erhielten keine Radiotherapie.

Eine Chemotherapie erhielten 126 Fälle (22,62 %), während 431 Fälle (77,38%) keine Chemotherapie erhielten.

Zusammenfassung der Faktoren

In der nachfolgenden Tabelle sind die statistisch signifikanten Symptome für das Überleben und die p-Werte aufgeführt.

Aufnahmegrund	Log-Rank-Test	Gehan-Breslow-Wilcoxon	Medianes Überleben Merkmal vorhanden	Medianes Überleben Merkmal nicht vorhanden
Alter <= 67,31	p < 0,001	p= 0,005	18 Tage	12 Tage
Ikterus	p= 0,007	p= 0,007	2 Tage	14 Tage
Inappetenz	p < 0,001	p < 0,001	12 Tage	21 Tage
Schwäche und Müdigkeit	p < 0,001	p < 0,001	12 Tage	24 Tage
Verwirrtheit	p= 0,0003	p= 0,032	12 Tage	16 Tage
Infekte	p= 0,006	p= 0,06	13 Tage	15 Tage
Gerinnungsstörungen	p= 0,0016	p= 0,0006	7 Tage	16 Tage

Aufnahmegrund	Log-Rank-Test	Gehan-Breslow-Wilcoxon	Medianes Überleben Merkmal vorhanden	Medianes Überleben Merkmal nicht vorhanden
Anämie Hb < 12 g/dl	p= 0,0003	p= 0,0067	13 Tage	19 Tage
Thrombozyten < 150 000 / μ l	p= 0,04	p= 0,002	9 Tage	16 Tage
Exsikkose	p < 0,001	p= 0,0001	10 Tage	16 Tage
Gewichtsabnahme	p < 0,001	p < 0,001	12 Tage	22 Tage
LDH <= 250	p =0,0004	p < 0,001	22 Tage	12 Tage

Tabelle 37: Übersicht Aufnahmezustatus

4.6.2 Multivariate Analysen

Aufgrund der Ergebnisse der univariaten Analysen wurden die Prognosefaktoren mittels Cox-Regression für die multivariaten Analysen weiter untersucht. Dabei wurden nur diejenigen Prognosefaktoren berücksichtigt, die bei den Berechnungen der univariaten Analysen ein statistisch signifikantes Niveau zeigten. Das Einschlusskriterium betrug $p < 0,1$. Relevant für die weitere Untersuchung waren die verschiedenen Faktoren, welche die Überlebenszeit beeinflussten. Diese wurden durch die stufenweise durchgeführte Cox-Regression weiter evaluiert. In die Analyse wurden $n = 266$ Patienten einbezogen, da nur diese alle erforderlichen Werte aufwiesen. Dabei erfolgte auch eine Gruppierung der Patienten nach ihrem Alter. Letztlich wurden folgende Parameter gefunden, denen ein prognostischer Wert zugeordnet werden konnte:

- Alter bei erster Aufnahme > 67,31 Jahre
- Schwäche und Müdigkeit
- Gerinnungsstörungen
- Thrombozytenzahl < 150 000/ μ l
- ECOG-Status 3
- ECOG-Status 4
- Radiatio bei aktuellem Aufenthalt

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der multivariaten Analyse dargestellt.

Parameter	Freiheitsgrad	Parameter-schätzung	Standard-fehler	Chi-Quadrat	Pr> ChiSq	Hazard Ratio	95%Hazard Confidence
Alter > 67,31	1	0,39292	0,13325	8,6947	0,0032	1,481	1,141
Schwäche und Müdigkeit	1	0,41377	0,15517	7,1108	0,0077	1,513	1,116
Gerinnungsstörungen	1	0,35114	0,17099	4,2173	0,0400	1,421	1,016
Thrombozytenzahl < 150 000	1	0,33407	0,15117	4,8833	0,0271	1,397	1,038
ECOG-Status 3	1	0,73278	0,34220	4,5855	0,0322	2,081	1,064
ECOG-Status 4	1	0,85184	0,36413	5,4727	0,0193	2,344	1,148
Radiatio	1	-0,59905	0,16262	13,5691	0,0002	0,549	0,399

Tabelle 38: Zusammenfassung der Wahrscheinlichkeitsberechnung und Hazard Ratio mittels Cox-Regression

Hier haben ältere Patienten (Alter >67,31 Jahren) gegenüber jüngeren Patienten ein etwas höheres Risiko, während des Aufenthaltes auf der Palliativstation zu versterben, Patienten mit Schwäche/Müdigkeit gegenüber Patienten ohne Schwäche/Müdigkeit ein etwa 1,6fach höheres Risiko, Patienten mit einer Thrombozytenanzahl unter 150000 / μ l gegenüber Patienten mit einer Thrombozytenanzahl > 150000 ein etwa 1,4fach höheres Risiko, Patienten mit Exsikkose gegenüber Patienten ohne Exsikkose ein etwa 1,5fach höheres Risiko und Patienten mit ECOG=3 bzw. ECOG=4 gegenüber Patienten mit einem anderen ECOG-Wert ein etwa 2,1fach bzw. 2,3fach höheres Risiko zu versterben.

Für das Merkmal Radiatio bei aktuellem Aufenthalt wird eine Hazard Ratio unter 1 ausgerechnet. Dies spricht eher dafür, dass die Patienten der Vergleichsgruppe (Patienten ohne diese Therapie) ein höheres Risiko haben, während des Aufenthalts auf der Palliativstation zu versterben.

Einteilung der Patienten in Risikogruppen

Insgesamt erfüllten 487 Patienten die Voraussetzungen zur Einteilung in Risikogruppen. Diese wurden mittels Cox-Regression auf Risikofaktoren untersucht, damit eine Risikostratifizierung im Hinblick auf die verbleibende Überlebenszeit erfolgen kann. Die Zuordnung der Patienten erfolgt nach Anzahl ihrer Risikofaktoren. Insgesamt wurden sechs signifikant unabhängige Variablen für die Prognose ermittelt, allerdings kann nicht gleichzeitig eine Zugehörigkeit in zwei ECOG-Status gleichzeitig erreicht werden, so dass letztlich fünf Risikofaktoren

übrigbleiben (plus die Gruppe der Patienten ohne Risikofaktoren). Es erfolgte eine Untersuchung der Risikofaktoren: Alter >67,31 Jahre, Schwäche und Müdigkeit, Gerinnungsstörung, erniedrigte Thrombozytenzahl < 150 000/μl sowie Risikofaktor ECOG-Status. Das Merkmal Radiatio bei aktuellem Aufenthalt wurde aufgrund der Hazard Ratio von unter eins nicht bei Berechnung der Risikofaktoren berücksichtigt. Man erhält somit sechs Gruppen, die unterschiedlich stark besetzt sind.

Gruppen	Anzahl der Patienten (n)	Anteil der Patienten (Prozent)
Kein Risikofaktor	52	10,68 %
Ein Risikofaktor	107	21,97 %
Zwei Risikofaktoren	143	29,36 %
Drei Risikofaktoren	139	28,54 %
Vier Risikofaktoren	36	7,39 %
Fünf Risikofaktoren	10	2,05 %

Tabelle 39: Anzahl an Patienten in der jeweiligen Untergruppe nach Anzahl der Risikofaktoren

Aufgrund der vorliegenden Risikofaktoren wurde eine Einteilung in drei verschiedene Risikogruppen gebildet.

Niedriges Risiko	Patienten mit 0-1 Risikofaktoren
Mittleres Risiko	Patienten mit 2-3 Risikofaktoren
Hohes Risiko	Patienten mit 4-5 Risikofaktoren

Patienten ohne Risikofaktoren oder einem Risikofaktor befanden sich in der Gruppe mit einem niedrigen Risiko und zeigten ein medianes Überleben von 33 Tagen (n = 113). Patienten mit zwei bis drei Risikofaktoren (n = 246) fielen in die Gruppe mit einem mittleren Risiko und zeigten ein medianes Überleben von 12 Tagen, während die Gruppe mit einem hohen Risiko (n= 44) ein medianes Überleben von lediglich fünf Tagen aufwies. 84 Patienten konnten aufgrund fehlender Angaben nicht in die Überlebenszeitanalysen eingeschlossen werden.

Die beobachteten Unterschiede zwischen den Risikogruppen zeigen einen hochsignifikanten Unterschied im Log-Rank Test (p< 0,001).

Risiko	Anzahl der Patienten (n)	Zensierte Patienten (n)	Medianes Überleben (Tagen)
Niedriges Risiko	113	8	33
Mittleres Risiko	246	3	12
Hohes Risiko	44	0	5

Tabelle 40: Aufteilung der betrachteten Patienten nach Risikofaktor

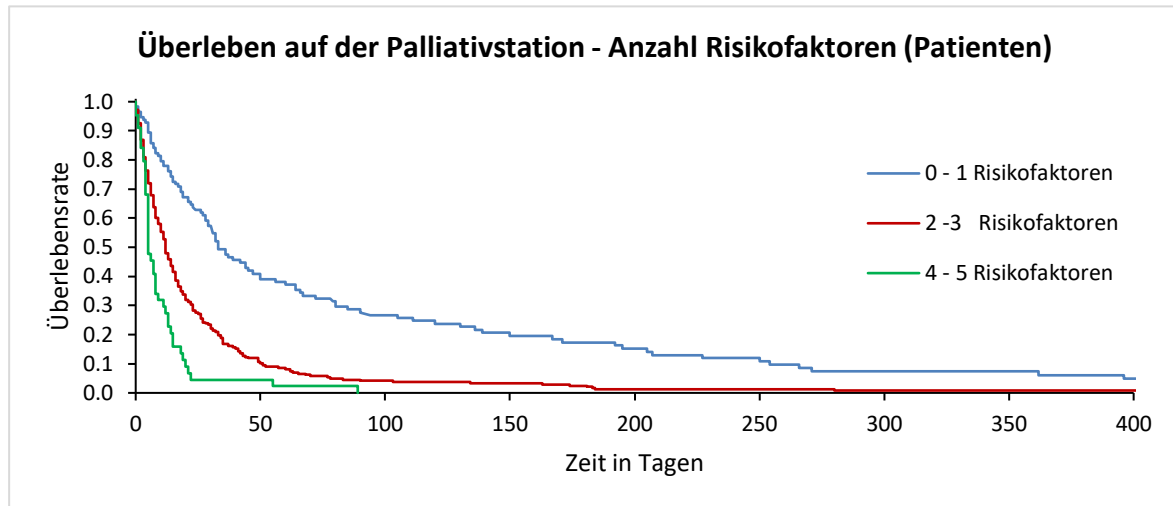


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven der drei Risikogruppen

5 DISKUSSION

Ziel dieser Untersuchungen war es, die komplexe Symptomatik von Patienten mit Lungenkarzinomen bei ihrer Aufnahme auf einer universitären Palliativstation in Deutschland sowie die Versorgungsrealität zu untersuchen. Dabei wurden die Symptome, die bei Aufnahme auf die Palliativstation vorhanden waren, sowie die durchgeführten medizinischen Maßnahmen und Laborparameter erfasst und versucht, mögliche prognostische Faktoren für das Überleben dieser Patienten zu definieren, mit dem hypothetischen Ziel, anhand möglichst einfacher objektiver Parameter ein Prognosemodell zu konzipieren. Bisher gibt es nur wenige Studien, die die Symptombelastung bei schwerstkranken Krebspatienten mit spezifischen Erkrankungen unter diesem Aspekt untersuchten; eine bessere Charakterisierung der Symptome und ihrer Intensität in den letzten Lebenswochen könnte beitragen, die Bedürfnisse der Patienten besser zu verstehen, ihre Lebensqualität zu verbessern und die End-of-Life-Versorgung zu optimieren (Hui et al., 2015).

Die vorliegenden Untersuchungen stützen sich auf retrospektive Datenerhebungen aus den Krankenakten von stationären Patienten mit malignen Lungenkarzinomen und Aufhalten zwischen 2005 und 2018 auf der Palliativstation in der Universitätsklinik Mannheim; bedingt durch den retrospektiven Ansatz waren nicht alle geplanten Items vollständig zu erfassen waren; dennoch war die Datenqualität verwertbar und bildete die klinische Realität letztlich gut ab. Dabei wurde die klinische Symptomatik, der Therapieverlauf auf Station sowie das Outcome ermittelt und biomathematisch-gestützt analysiert.

Vergleicht man die Daten der Patienten der Palliativstation der Universitätsmedizin Mannheim von 2005 bis 2018 mit den Daten des Robert-Koch-Instituts (RKI) von 2003 bis 2014 hinsichtlich der Epidemiologie von Lungenkarzinomen, erkennt man bei den RKI-Daten vor allem den Anstieg der deutschlandweiten Neuerkrankungsrate von Frauen an einem Adenokarzinom. Der Anteil an Patientinnen mit Adenokarzinomen ist mit 46,1 % an allen bösartigen Lungentumoren deutschlandweit deutlich höher als bei Männern (36,6%) (Kraywinkel und Schönfeld, 2018).

Dieses Verhältnis zeigt sich bei den Mannheimern Palliativpatienten invers; so sind etwas mehr Männer in unserer Untersuchung (23,11%) an einem Adenokarzinom erkrankt, als Frauen (21,15%). Eine Erklärung könnte sein, dass es sich bei den Palliativmedizin-Patienten um selektierte, deutlich schwer erkrankte Patienten handelt, die sich schon in einem weiter fortgeschrittenen Tumorstadium befinden, während die Daten des RKI alle Tumorstadien erfassen. Dem gegenüber findet man im gleichen Zeitraum einen höheren Anteil von Plattenepithelkarzinomen bei Männern (29%) im deutschlandweiten Vergleich zu Frauen (15%) (Kraywinkel und Schönfeld, 2018).

Unsere Auswertung der auf die Palliativstation aufgenommenen Patienten des Universitätsklinikums Mannheim folgt ebenso dem deutschlandweiten Trend und zeigt eine deutlich höhere Erkrankungshäufigkeit von Männern an einem Plattenepithelkarzinom (13,11%) als von Frauen (2,87 %).

2005 wurden in Japan in einer retrospektiven Studie 509 Patienten untersucht, die an einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom erkrankt waren. In dieser Untersuchung zeigte sich, dass die histopathologischen Befunde sehr heterogen war. Frauen hatten auch dort signifikant öfter Adenokarzinome ($p < 0,05$) und signifikant seltener Plattenepithelkarzinome ($p < 0,05$) als Männer (Sakurai et al., 2010). Da mehr Männer als Frauen rauchen, wurde dies als ein Grund für die signifikant höhere Erkrankungshäufigkeit der Männer an einem Plattenepithelkarzinom diskutiert.

Bezüglich des Patientenkollektives dieser Arbeit zeigte sich eine ähnliche Verteilung der bösartigen Neubildungen der Lunge nach ihrem histologischen Typ und Geschlecht wie in der Erhebung der epidemiologischen Daten des ZfKD durch das Robert-Koch-Institut, entsprechend den bundesweiten altersstandardisierten Raten für den Zeitraum von 2003 bis 2013 (Barnes et al., 2016).

Die Altersgruppe betrug im Mittel 67,3 Jahre bei der ersten Aufnahme auf die Palliativstation. Das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnosestellung bei Frauen betrug 64,5 Jahre und bei Männern 66,6 Jahre. Damit liegt das mittlere Erkrankungsalter bei den Mannheimer Palliativpatienten niedriger im Vergleich zu 68,3 Jahren bei den Frauen und 69,3 Jahren bei den Männern der deutschlandweiten Untersuchung des RKI (Zentrum für Krebsregisterdaten Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister e.V., 2019)

Betrachtet man die Verteilung aller Lungenkrebserkrankungen deutschlandweit, findet man für das Jahr 2016 eine Inzidenz von 57,5% bei den Männern und 31,4% bei den Frauen (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2020)

Die Verteilung der Lungenkarzinome zeigt sich in Mannheim ähnlich zu den Inzidenzen deutschlandweit. Der Anteil der Männer der Mannheimer Palliativstation ist mit 58% ($n = 281$) höher als bei den Frauen mit 42% ($n = 204$). Insgesamt zeigt sich jedoch über die Jahre eine Zunahme der Lungenkarzinome bei den Frauen, wohingegen die Rate der Männer im gleichen Zeitraum zurückging (Krebsregisterdaten, 2017). Diese Entwicklung wird auf die Zunahme des inhalativen Zigarettenkonsums bei Frauen zurückgeführt (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2020).

In einer Studie mit insgesamt 132 612 Lungenkarzinompatienten in Deutschland wurden Daten von zwölf Zentren im Zeitraum von 2002 bis 2010 gesammelt und für das Krebsregister ausgewertet. Hier zeigt sich eine zu diesem Zeitpunkt noch deutlich erhöhte Häufigkeit von Lungenkarzinomen bei Männern; 75% der Erkrankten in dieser Untersuchung waren Männer (Eberle et al., 2015).

Eine Zunahme der Adenokarzinome über die Zeit bei beiden Geschlechtern zeigt sich auch international. Aktuell werden dafür verschiedene Ursachen in Betracht gezogen. So scheint der Zusammenhang zwischen inhalativem Rauchen und der Entstehung von Adenokarzinomen geringer als dies für andere Karzinomarten zutrifft (Pesch et al., 2012). Insgesamt geht man von einer Zunahme des Adenokarzinoms der Lunge aufgrund umweltbezogener Risikofaktoren aus, wie z.B. Feinstaub (Raaschou-Nielsen et al., 2013) oder aber aufgrund von Änderungen im Diagnose- und Kodierverhalten (Travis et al., 2015).

Die untersuchten Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf der Palliativstation ein überwiegend weit fortgeschrittenes Stadium ihrer Tumorerkrankung auf. Von den 610 aufgenommenen Fällen bestand bei 556 Fällen (92,82%) ein Metastasierungsstatus, während in nur 43 Fällen (7%) keine Metastasen nachgewiesen werden konnten.

Dabei zeigten sich zum Zeitpunkt der Aufnahme bei 46,31% (n = 226) mindestens eine Metastase. Diese zeigten die bekannten Metastasierungswege (Koul et al., 2018).

Eine große schwedische Studie mit 17.431 Lungenkarzinompatienten zeigt im Zeitraum von 2002 bis 2010 eine häufige Metastasierung von Patienten mit Adenokarzinomen in die Lunge und in den Knochen. Dies zeigt sich auch bei den in dieser Untersuchung dokumentierten Lungenkarzinom-Patienten mit Adenokarzinomen, während die kleinzelligen Lungenkarzinome hauptsächlich in die Leber und das Gehirn metastasieren (Riihimäki et al., 2014). Bei den Adenokarzinomen der untersuchten Palliativpatienten in Mannheim zeigt sich zusätzlich eine häufigere Metastasierung in das ZNS. Es ist hier anzunehmen, dass die ZNS-Metastasierung aufgrund der entsprechenden Symptomatik bei unseren Studienpatienten zum Aufenthalt auf der Palliativstation und damit zu dieser Patientenselektion geführt hat.

Die 5-Jahres-Überlebensraten variieren bei Lungenkarzinompatienten in verschiedenen Ländern zwischen 10% und 20 % (Allemani et al., 2018) Ein im Jahr 2015 weltweit etablierter zweiter Zyklus des CONCORD-Programms (CONCORD-2) untersuchte das Krebsüberleben als eine der Schlüsselfragestellung für die Wirksamkeit von Gesundheitssystemen und zur Information der globalen Politik zur Krebsbekämpfung. Dabei wurden 25,7 Millionen Patienten analysiert, bei denen im Zeitraum 1995-2009 eine von zehn häufigen Krebsarten diagnostiziert und bis zum 31. Dezember 2009 weiterverfolgt wurde. Die Daten wurden von 279 bevölkerungsbezogenen Krebsregistern in 67 Ländern zur Verfügung gestellt. CONCORD-2 zeigte große Unterschiede in den Überlebenstrends bei Krebs auf, die vor allem auf Unterschiede beim Zugang zur Früherkennung zurückgeführt wurden.

Die medianen Überlebenszeiten bei den analysierten Palliativpatienten sind in allen Tumoruntergruppen niedrig. Sie variieren zwischen 10 und 16 Tagen je nach histologischem Lungenkarzinombefund. Die mittlere Überlebenszeit bei den untersuchten Patienten mit den weit fortgeschrittenen Lungenkarzinomen in unseren Untersuchungen betrug 53 Tage mit einer

niedrigen medianen Überlebenszeit von 14 Tagen. Diese niedrigen Überlebenszeiten zeigt sich auch in einer Studie an 200 Patienten auf Mallorca, Spanien. Dabei betrug das mediane Überleben 59 Tage bei Aufnahme in ein Krankenhaus bei Patienten mit fortgeschrittenen Lungenkarzinomen (Llobera et al., 2000). Eine andere Studie an Hospizpatienten in den USA deckt sich auch mit den niedrigen Überlebenszeiten von Lungenkarzinompatienten (Schonwetter et al., 1994). In dieser Studie, wenngleich sie eine etwas andere Patientenpopulation umfasst, wurden ebenfalls mittels multivariaten Analysen nach Prädiktoren für das Überleben gesucht. Ursprünglich wurde angenommen, dass die Prognose von Lungenkarzinompatienten nur mit dem Ausmaß der Erkrankung und dem Gewebetyp zusammenhängt. Daher wurden früher anatomische Staging-Systeme wie das TNM System als Standard für die Prognose gesehen. Nach Etablierung anderer Faktoren wie des Karnofsky-Status-Skala, dem Alter, und dem Symptom „Gewichtsverlust“, zeigten sich diese assoziiert mit dem Überleben bei fortgeschrittenen Lungenkarzinom (Lanzotti et al., 1977).

In Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten, die an einem Lungenkarzinom erkranken, häufiger an einer höheren Symptombelastung leiden, als Patienten mit einem anderen Karzinom (Sugimura und Yang, 2006). Gerade Patienten in den letzten Wochen und Monaten ihrer Lebenszeit, aber oft auch schon Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung leiden oft an einer Vielzahl von physischen und/oder psychischen Symptomen (Hui et al., 2015; Morrison et al., 2017). Hier besteht die unbedingte Indikation zur palliativmedizinischen Therapie, das auch im stationären Setting durchgeführt werden muss, wenn die ambulante Versorgung nicht mehr ausreicht, entsprechend der WHO-Definition von Palliativmedizin.

Diese besagt, dass Palliativmedizin ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien ist, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies soll durch Vorbeugen und Lindern von Leiden und durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen, sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art erfolgen (Sepúlveda et al., 2002).

Die häufigsten Symptome und Befunde, die bei der stationären Aufnahme der untersuchten Palliativpatienten vorlagen, waren in 409 Fällen Anämie ($Hb < 12g/dl$), Schwäche und Müdigkeit ($n=362$), Gewichtsverlust ($n=342$), Schmerzen ($n=304$), Inappetenz ($n=262$), Infekte ($n=253$), Dyspnoe ($n=236$) und Angst/Depression ($n=205$). Darin unterscheiden sich die Symptome der untersuchten Palliativpatienten nicht von den Symptomen von Patienten anderer Palliativstationen (Tsai et al., 2006). Jedoch weiß man aus anderen Untersuchungen, dass die Symptomlast insbesondere bei Lungenkarzinompatienten oft höher als bei anderen Karzinomen ist (Graves et al., 2007).

Dies zeigte sich auch bei den untersuchten Patienten: Die Patienten kommen nicht nur mit einem Symptom zur Aufnahme, sondern mit einem oft komplexen Bild an psychischen wie physischen Symptomen, die ihre Lebensqualität zum Teil erheblich reduzieren wie z.B.

Müdigkeit, Dyspnoe, Schmerzen, Gewichtsverlust und Veränderungen im mentalen Status (Cooley, 2000).

Bei 75% der untersuchten Patienten zeigte sich ein ECOG-Status von 3 oder 4 bei Aufnahme auf die Palliativstation als Ausdruck der Schwere der fortgeschrittenen Erkrankung und der daraus resultierenden hochgradigen Einschränkung der Lebensqualität. Häufig zeigt sich auch gerade bei Patienten mit ECOG-Status von 3 oder 4 das Auftreten von klinisch relevanten Symptomen wie Dyspnoe, Depression, Verwirrtheit und Schluckstörungen (Kirkova et al., 2010).

Frühe Untersuchungen stellten ebenfalls häufige Symptome wie Müdigkeit, Schmerzen, Husten und Appetitverlust bei Lungenkarzinompatienten fest (Weisman und Worden, 1976).

Eine Untersuchung von Krech et al. an 100 Patienten mit fortgeschrittenen Lungenkarzinomen zeigte ein Auftreten von Symptomen wie hauptsächlich Schmerzen, Dyspnoe, Gewichtsverlust, Obstipation, Müdigkeit, Husten, Schwäche, mangelndem Appetit, Schlafproblemen und Mundtrockenheit (Krech et al., 1992). Diese Symptome unterscheiden sich auch nicht nach Geschlechterzugehörigkeit.

Eine weitere Studie zeigte ebenso bei 61 % der Patienten das Vorhandensein von mehr als einem Symptom. Dabei sind häufig Müdigkeit, Schmerz, Schlaflosigkeit, Dyspnoe und Appetitlosigkeit in Kombination zu finden (Sarna, 1993).

Ebenso zeigen Patienten mit fortgeschrittenen Lungenkarzinomen überproportional häufig Zeichen einer emotionalen Belastung und psychische Symptome. Diese sind dann auch assoziiert mit einer reduzierten Lebensqualität und dem Auftreten einer zusätzlich erhöhten Symptomlast (Morrison et al., 2017).

Insbesondere die Symptome Schwäche und Müdigkeit, Gewichtsverlust und Inappetenz sind weitgehend irreversibel und ein Bestandteil des karzinominduzierten Anorexie-Kachexie-Syndroms, welches sich klinisch in Muskelabbau und metabolischer Dysfunktion manifestiert. Proinflammatorische Zytokine wie $\text{TNF}\alpha$, IL1, IL-6 und Prostaglandine begünstigen die Entstehung dieses Symptomenkomplexes (Tisdale, 2004). Diese Symptome finden sich ebenfalls überproportional häufig als klinisch relevante Aufnahmegründe bei den untersuchten Palliativpatienten und spiegeln die klinische Problematik einer weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung wider.

Die in anderen Untersuchungen beschriebene hohe Symptomlast zeigt sich auch bei den hier untersuchten Palliativpatienten. So lagen bei Aufnahme von 486 in dieser Hinsicht auswertbaren Patienten bei mehr als 289 Patienten sechs oder mehr Symptome zum Zeitpunkt der Aufnahme vor, entsprechend 59,5 % der Patienten, die zwischen sechs und 13 verschiedene Symptome zum Aufnahmezeitpunkt aufwiesen. In dieser Arbeit zeigt sich somit auch, dass die Patienten gemäß ihrer palliativen Situation schwer krank waren und an einer sehr hohen

Symptomlast litten, wie dies auch in anderen Studien ähnlich aufgezeigt werden konnte (Walling et al., 2015).

Insgesamt gilt es aufgrund der hohen Symptomlast, die Patienten darüber aufzuklären, den therapeutischen Support ausführlich zu besprechen und insbesondere Patienten mit Lungenkarzinomen frühzeitig in eine palliative Behandlung einzubinden; die Studie von Temel et al. 2010 (Temel et al., 2010) zeigte erstmals einen deutlichen Überlebensvorteil für Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität, wenn sie, zusätzlich zur antineoplastischen Therapie, frühzeitig in eine palliativmedizinische Versorgung eingebunden worden waren (mittlere Überlebenszeit 11,6 Monate vs. 8,9 Monate; $p = 0.02$); dieses Konzept einer „frühzeitigen palliativen Führung“ ist inzwischen Standard in der Versorgung von Patienten mit fortgeschritten metastasierten Lungenkarzinomen.

Aus laborchemischer Sicht war der häufigste pathologische Parameter ein Hb-Wert unter 12 g/dl bei Aufnahme auf die Palliativstation. Diese Anämie kann zum Teil als Folge einer vorausgegangenen Behandlung durch Chemotherapeutika gewertet werden. Eine Chemotherapie-induzierte Anämie ist ein bekannter Therapienebeneffekt, zeigt einen großen Einfluss auf die Lebensqualität und kann die Prognose verschlechtern (Abdel-Razeq und Hashem, 2019). Darüber hinaus spielt hier auch eine Anämie der chronischen Erkrankung (ACD) eine Rolle.

In 92 Fällen (15,33 %) kam es zur Transfusion von Erythrozyten-Konzentraten zur raschen und effektiven Linderung einer Anämie-Symptomatik. Die Indikation zur Transfusion entsprach der S3-Leitlinie Palliativmedizin (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2020) und den zuvor bestehenden Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Es zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Transfusionspflichtigkeit bezogen auf die histologischen Tumoruntergruppen.

Dyspnoe tritt ebenfalls sehr häufig bei Patienten mit fortgeschrittenen Lungenkarzinomen auf und wird häufig als Angst-induzierendes, sehr belastendes Symptom und insbesondere von den Pflegekräften als schwierig zu behandelndes klinisches Problem empfunden. Häufig tritt dieses -allerdings unspezifische- Symptom bei Lungenkarzinom-Patienten gerade im fortgeschrittenen Stadium sehr ausgeprägt auf, bedingt einerseits durch die Reduktion der Gasaustauschfläche durch Tumor und Metastasierung, manchmal auch zusätzlich durch pulmonalarterielle Embolien oder Pleuraergüsse. Gerade das Auftreten von Dyspnoe, Kachexie, Anämie und Pleuraergüssen sind Symptome, welche im palliativen Setting hinreichend gut behandelt werden können, aber einer oft komplexen und intensiven symptomorientierten Behandlung bedürfen (Chiu et al., 2004).

Schmerzen bei Tumorpatienten sind überwiegend tumorbedingt (60 bis 90%), seltener therapiebedingt (10 bis 25%), tumorassoziiert (5 bis 20%) oder tumorunabhängig (3 bis 10%). Schmerzen können pathophysiologisch unterschiedliche Entstehungsorte haben, es gibt neben Nozizeptorschmerzen, die durch die direkte Reizung von Schmerzrezeptoren ausgelöst werden, auch neuropathische Schmerzen, welche durch Irritation und Kompression peripherer Nerven entstehen (Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Verschiedene Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen Schmerz und einem kürzerem Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenen Lungenkarzinomen (Efficace et al., 2006). Ebenso kann durch Schmerz eine Induktion der Krebsprogression durch Tumorrinnervation (Magnon et al., 2013) und Ausschüttung von Substanz P erfolgen (Garcia-Recio et al., 2013). Schmerzen werden von Palliativpatienten als das am meisten belastende Symptom angegeben und schränkt die Lebensqualität am stärksten ein (Strömberg et al., 2006). Eine suffiziente Schmerztherapie ist gerade bei Patienten mit Lungenkarzinomen somit anzustreben, da diese Entität als eine der drei häufigsten Karzinomarten von schwerem bis schwerstem Schmerz betroffen sind (Van den Beuken-van Everdingen et al., 2007). Dies zeigt sich auch in der untersuchten Population von Palliativstationspatienten. In lediglich 59 von 610 Fällen (9,6 %) war eine Schmerztherapie zum Zeitpunkt der Aufnahme nicht notwendig. Die übrigen Fälle erhielten eine Schmerztherapie, dabei benötigten fast 80 % zum Zeitpunkt des Aufenthaltes eine Schmerztherapie mit hochpotenten Opioiden der WHO-Stufe 3 (471 Fälle, 79,4%). Dabei gab es keine Unterschiede in den einzelnen Tumoruntergruppen. Dementsprechend wurde während des Aufenthaltes auch eine intensive Schmerztherapie durchgeführt; bei Entlassung waren die allermeisten Patienten zufriedenstellend eingestellt (wobei diese Daten nicht für alle Patienten erfassbar waren).

In 339 Fällen (57,17%) wurden Antibiotika verabreicht. Die häufigste Patientengruppe, die Antibiotika erhielten, waren die Patienten mit Adenokarzinomen. Hier wurden in 162 Fällen (27,32%) Antibiotika verabreicht. Dabei gibt es wenig klare Kriterien, wann bei Palliativpatienten Antibiotika eingesetzt werden sollen. Infektionen sind bei Palliativpatienten häufig zu finden. In der Literatur werden Prävalenzen von 17 % bis 80 % für Infektionen genannt (Oh et al., 2006). Symptome von Harnwegsinfektionen können durch Antibiotika-Gabe gut gelindert werden. Andere Symptome wie beispielsweise Atemnot durch Pneumonie werden nur bei etwa der Hälfte der Fälle durch den Einsatz von Antibiotika verbessert (Rosenberg et al., 2013). Andere pulmonale Infekte sind bei Lungenkarzinompatienten oft auch schwierig zu behandeln, insbesondere poststenotische Pneumonien oder häufig rezidivierende chronische Bronchitiden bei fortgesetztem inhalativem Rauchen.

In 138 Fällen (23,51%) wurde es notwendig, Patienten parenteral zu ernähren. Dies war indiziert durch refraktäre Übelkeit, Erbrechen, erhebliche Inappetenz, schweren

Gewichtsverlust und Schwäche und Müdigkeit, die auch durch andere Therapieoptionen (wie beispielsweise Steroide oder Cannabis, bei entsprechender Indikation) nicht entscheidend besserbar waren.

Kortikosteroide erhielten 320 Fälle, somit 55,36 % der aufgenommenen Patienten. Am häufigsten erhielten Patienten mit Adenokarzinomen Kortikosteroide. Kortikosteroide gehören zu den an den häufigsten verschriebenen Medikamenten in der Palliativmedizin. Sie spielen eine sehr gut etablierte Rolle bei der Reduktion des peritumoralen Gewebeschwelligkeit, darüber hinaus werden sie insbesondere bei Anorexie, Übelkeit, Dyspnoe und additiv auch bei Schmerzen und Hyperkalzämie eingesetzt. Leitlinien, die für die Anwendung von Steroiden in der Palliativmedizin entwickelt wurden, empfehlen bei unzureichendem Nutzen eine kurzfristige Anwendung, regelmäßige Überwachung und das Absetzen der Behandlung mit Kortikosteroiden (Hardy, 1998; Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, 2018), das aber klinisch häufig nicht durchführbar ist.

Interventionelle Maßnahmen wie beispielsweise Pleurapunktionen wurden in 42 Fällen (6,99%) durchgeführt, eine Einlage einer Pleuradrainage zur Ergussreduktion und/oder eine Pleurodese wurde in 26 Fällen (4,67%) notwendig, zu einer PleurEx-Anlage kam es in 12 Fällen (2,16%) zur ambulant durchführbaren Entlastung und Symptomkontrolle bei persistierend rasch nachlaufenden Pleuraergüssen. Pleuraergüssen kam durch diese Maßnahmen im Verlauf somit kein hoher Anteil bei der Entstehung des Symptoms Dyspnoe zu.

Von 481 Patienten verstarben 42% der Patienten (n = 202) bei ihrem aktuellen Aufenthalt auf der Palliativstation. Von den verbliebenen Patienten wurden neun (1,87%) in ein externes, meist heimatnahes Krankenhaus oder eine heimatnahe Palliativstation verlegt, 56 (11,64%) Patienten wurden in ein Hospiz verlegt, 174 Patienten (36,2%) konnten in die häusliche Umgebung entlassen werden. Der Wunsch der Patienten, außerhalb eines Krankenhauses zu sterben, wurde in mehreren Untersuchungen nachgewiesen. So ziehen die Patienten es meist vor, zu Hause oder auch in einem Hospiz zu versterben (Thomas et al., 2004). Weitere 29 Patienten (6,03%) wurden in ein Pflegeheim oder in eine Kurzzeitpflege verlegt, lediglich zwei Patienten (0,42%) wurden in eine Reha-Einrichtung entlassen. Auch diese Zahlen spiegeln die besondere Schwere der Erkrankungen wider, unter der die Patienten litten. Dadurch erklärt sich auch die schlechte Prognose und die hohe Sterblichkeit bei den untersuchten Patienten auf Station.

Zur Beantwortung der Frage nach möglichen palliativmedizinischen Prognosefaktoren wurden Items einer uni- und einer multivariaten statistischen Analyse unterzogen. Eine Auswertung mittels univariater Analysen zeigten verschiedene Symptome mit und ohne Einfluss für das Überleben. So blieb das Geschlecht, das Auftreten von Schmerzen als Aufnahmegrund, Dyspnoe, Husten, Hämoptysen, ein Pleuraerguss, eine obere Einflusstauung, Übelkeit und

Erbrechen, Angst und Depression, Krampfanfälle, pathologische Frakturen und Obstipation ohne unmittelbaren Einfluss für das Überleben.

Laborparameter wie Leukozyten $< 10\,000/\mu\text{l}$, Albumin $< 35\text{ g/l}$ und Calcium $\leq 2,6\text{ mmol/l}$ zeigten ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang mit dem tumorassoziierten Überleben. Eine stationär eingeleitete Behandlung wie die Therapie mit Antibiotika, die Gabe von Bluttransfusionen und eine parenterale Ernährung blieben ebenfalls ohne Einfluss.

Es zeigte sich ebenfalls, dass keine Unterschiede in der diagnosespezifischen Überlebenszeit zu finden waren. Alle untersuchten Lungenkarzinompatienten in dieser Studie zeigten sehr kurze mediane Überlebenszeiten ab Zeitpunkt der ersten Aufnahme auf die Palliativstation, unabhängig von der Histologie. Dieser Zeitraum beläuft sich auf 10 bis 16 Tage.

Es fanden sich jedoch auch Symptome bei Aufnahme, die einen statistischen Zusammenhang in den Überlebenszeitanalysen zeigten. So zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt für das Überleben aufgrund des Alters bei Aufnahme auf die Palliativstation. Patienten mit dem Alter von $\leq 67,32$ Jahren (berechneter Zeitpunkt) hatten eine mediane Überlebenszeit von 18 Tagen, während Patienten $> 67,32$ Jahren eine Überlebenszeit von 12 Tagen hatten ($p < 0,001$). Anhand der Überlebenszeitanalysen konnte gezeigt werden, dass für Patienten, die zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Palliativstation älter als 67,31 Jahre waren, das Risiko zu versterben um den Faktor 1,5 höher war als für Patienten die jünger als (oder genau) 67,31 Jahre waren (Hazard Ratio: 1,52). Ebenso haben Aufnahmegründe wie Ikterus, Obstipation, Inappetenz, Schwäche und Müdigkeit, Verwirrtheit, Infekte, vorhandene Gerinnungsstörung, Anämie ($\text{Hb} < 12\text{g/dl}$), Thrombozytenzahl $< 150.000/\mu\text{l}$, Exsikkose und Gewichtsabnahme als klinische Zeichen einer weit fortgeschrittenen Erkrankung einen Einfluss auf das Überleben. Die prognostische Wertigkeit von Alter, Geschlecht, Gewichtsverlust, Tumortyp, Leistungsstatus (wie auch in der vorliegenden Untersuchung) und systemischer Entzündungsreaktion wurde ebenfalls in einer Untersuchung über fortgeschrittene Lungentumore beschrieben (Simmons et al., 2015).

Die Behandlung mittels einer Radiotherapie zur Symptomkontrolle, meist bei ossärer oder zerebraler Filialisierung, wurde bei 96 (20,96%) Patienten während ihres Aufenthaltes durchgeführt; sie erwies sich als prognostisch relevant in den multivariaten Analysen. Eine Radiotherapie erhielten 105 Fälle (17,73%), 452 Fälle (81,15%) der Fälle erhielten keine Radiotherapie. Bei den Patienten die eine Radiotherapie erhielten, hatte eine mediane Überlebenszeit von 29,5 Tagen. Dies zeigt, dass vorwiegend Patienten mit relativ günstigerer Prognose bestrahlt wurden. Eine Studie aus den USA wertete anhand der SEER-Datenbank (Surveillance, Epidemiology and End Results) 202.299 Patienten über 65 Jahren aus, die an Lungen-, Brust-, Prostata-, Darm- und Pankreaskarzinomen zwischen 2000 und 2007 verstarben. Eine Radiotherapie erhielten insgesamt 15.287 Patienten (7,6%). Insgesamt wurden 103.421 Patienten mit einem Lungenkarzinom eingeschlossen, davon erhielten 11,2% eine Radiotherapie. (Guadagnolo et al., 2013). Die Gründe, eine Radiotherapie durchführen zu

lassen sind gut untersucht, darunter fallen insbesondere auch Hirn- und Knochenmetastasen, welche häufig bei einem Lungenkarzinom vorkommen (Lutz et al., 2004). Dies erklärt auch die höhere Anzahl selektierter Patienten, welche im Rahmen ihres Palliativaufenthaltes eine Radiotherapie erhielten.

Von den Laborwerten zeigte sich in den multivariaten Analysen die Thrombozytenzahl unter $150.000/\mu\text{l}$ als prognostisch relevant, einerseits als Zeichen einer durch vielfältige Chemotherapien bereits eingeschränkten Knochenmark-Reserve; Thrombozytopenie kann als Folge von intravenöser Gabe von Chemotherapeutika wie beispielsweise Cisplatin oder Doxorubicin entstehen (Johnson et al., 2004). Andererseits können Thrombozytopenien auch durch tumorassoziierte Gerinnungsaktivierungsprozesse bedingt sein. Damit assoziiert ist somit auch das Symptom Gerinnungsstörungen als bekannter Prognosefaktor (Kvolik et al., 2010).

Eine weitere Fragestellung dieser Arbeit beinhaltet die Versorgungsrealität der Palliativstationspatienten. Insgesamt erhielten 270 (60%) der Patienten vor Aufnahme auf die Palliativstation eine Chemotherapie, während 97 Patienten (21.18%) auch bei ihrem aktuellen Aufenthalt auf der Palliativstation eine palliative Chemotherapie (bei zuvor nachgewiesen noch vorhandenem Ansprechen) zur Symptomkontrolle erhielten. Von den 97 Patienten, welche eine Chemotherapie erhielten, wurde bei 60 Patienten mit einem Adenokarzinom -über den gesamten Untersuchungszeitraum- eine palliativ intendierte Chemotherapie durchgeführt. Welche Art von Chemotherapie durchgeführt worden ist, wurde in dieser Arbeit nicht erfasst.

Im Mittel kam es von 2005-2018 zu lediglich 6,8 verabreichten Chemotherapien pro Jahr. Dies zeigt deutlich die restriktive Indikation zur Chemotherapie, die zur ausschließlich zur Symptomkontrolle (Luftnot, Schmerzen) nur bei Patienten mit gutem ECOG-Status gegeben wurde. In einer Studie aus Kanada von Barbera et al. (2008) wurde ebenfalls die Versorgungsrealität bei Patienten mit fortgeschrittenen Lungenkarzinomen gegen Ende ihres Lebens untersucht. Zweck dieser Studie war es, die unterschiedliche Versorgung einer Population von Patienten zu beschreiben, die an Lungenkrebs sterben; es handelte sich um eine retrospektive Übersicht von 491 Patienten (im Jahr 2002) mit weit fortgeschrittenen Lungenkarzinomen, welche im Krankenhaus bzw. nicht im Krankenhaus verstorben waren. Hier zeigte sich, dass 59,5 % der Patienten als Notfall in einem Krankenhaus eingewiesen worden waren und dort verstarben, 5,5 % hatten noch einen Aufenthalt auf einer Intensivstation und 4,6 % der Patienten erhielten eine Chemotherapie in den letzten zwei Lebenswochen (Barbera et al., 2008). In einer ähnlichen Studie aus den Vereinigten Staaten erhielten 18 % der Personen, die zuvor eine Chemotherapie erhalten haben, ebenfalls eine erneute Chemotherapie während der letzten beiden Lebenswochen (Earle et al., 2004). Die Chemotherapie-Rate der Patienten in Mannheim liegt bei 21 % und entspricht somit den Daten der genannten Studie, wobei anzumerken ist, dass die Palliativstation am Universitätsklinikum Mannheim unter

onkologischer Leitung -mit der entsprechenden speziellen Expertise- steht. Dort wurden 28.777 Patienten im Alter von mehr als 65 Jahren, die zwischen 1993 und 1996 innerhalb eines Jahres nach der Diagnosestellung eines Lungen-, Brust-, Kolorektal- oder eines anderen Magen-Darm-Karzinoms starben, retrospektiv untersucht. Die Behandlungsraten mit Chemotherapie stiegen von 27,9% der Patienten im Jahr 1993 auf 29,5% im Jahr 1996. Von denjenigen Patienten, die in dieser -hinsichtlich Tumorentitäten inhomogenen- Patientengruppe eine Chemotherapie erhielten, wurden 15,7% innerhalb von zwei Wochen vor dem Tod noch immer behandelt, wobei die Rate von 13,8% im Jahr 1993 auf 18,5% im Jahr 1996 stieg (Earle et al., 2004). Dies zeigt, dass die Indikation zur Chemotherapie zur Symptomkontrolle auf Palliativstation oder in Akutkrankenhäusern sehr unterschiedlich gehandhabt wird, nicht zuletzt auch bedingt durch die Struktur und klinische Zuordnung einer Station. Inzwischen geht man davon aus, dass eine Übertherapie mit Chemotherapeutika bis kurz vor dem Versterben des Patienten nicht mehr stattfindet. In der Untersuchung von Earle et al konnte ein Zusammenhang zwischen der Verfügbarkeit von Hospizdiensten und der daraus resultierenden Abnahme der intensivierten onkologischen Versorgung, beispielsweise durch die Gabe von Chemotherapie gefunden werden. Dies lässt den Schluss zu, dass mit den Bemühungen um einen verbesserten Hospiz-Zugang intensivere (Chemo-) Therapie-Interventionen für Patienten in dieser fortgeschrittenen Phase ihrer Erkrankung zurückhaltender als vor fast 20 Jahren eingesetzt werden (Earle et al., 2004).

Untersuchungen, die sich mit dem Ende des Lebens von Karzinompatienten beschäftigen, gibt es viele; hier finden sich mehrere Indikatoren für den Beginn der Sterbephase eines Menschen. Dabei spielen die Verabreichung von Chemotherapie in den letzten 14 Tagen des Lebens sowie eine Intensivstations-Einweisung in den letzten 30 Tagen des Lebens, ein Krankenhausaufenthalt in den letzten 30 Tagen des Lebens sowie eine Einweisung in eine Palliativstation weniger als drei Tage vor dem Versterben eine Rolle (Earle et al., 2005). Eine große französische Studie an Patienten mit Lungenkarzinomen untersuchte die Faktoren, die mit der Zunahme der Interventionen und den damit verbundenen Kosten verbunden sind. Dabei zeigte sich, dass bei 57 % der verstorbenen Patienten mindestens ein Indikator am Ende des Lebens zum Tragen kam. So zeigten 49 % dieser Patienten zwei ungeplante Krankenhausaufenthalte während der letzten 30 Lebenstage, 12 % wurden auf Intensivstation eingewiesen, 9% erhielten während der letzten 14 Lebenstage eine Chemotherapie, 23 % während der letzten 30 Tage und 5 % wurden erst sehr spät in die Palliativmedizin eingewiesen (Bylicki et al., 2020). Laut einer Analyse an sieben Industrienationen liegt die Verabreichungsrate von Chemotherapeutika in den letzten 14 Lebenstagen in Norwegen bei 5.7%, in Kanada bei 5,9 % in den Vereinigten Staaten bei 12,1 % und in den Niederlanden und in Deutschland bei > 16% (Bekelman et al., 2016). Der Vergleich mit anderen Studien muss jedoch mit Vorsicht

geschehen, da zum Teil andere Gesundheitssysteme eine Rolle spielen und die Studien sich nicht nur auf Lungenkrebspatienten im Terminalstadium konzentrieren.

Die Ungewissheit, wann ein Patient sterben könnte, stellt in diesem Zusammenhang eine große klinische Herausforderung dar, nicht zuletzt, um eine Chemotherapie in der letzten Spanne des Lebens möglichst nicht zu beginnen. Die verschiedenen Indikatoren zur Beendigung einer Chemotherapie vor dem Ende des Lebens scheinen jedoch unterschiedlich gewichtet zu werden, je nachdem, wie subjektiv der Onkologe den zeitlichen Verlauf der Erkrankung eines Patienten einschätzt. Es hat sich durchaus auch gezeigt, dass Onkologen die Überlebenszeit ihrer todkranken Patienten manchmal überschätzen (Lamont und Christakis, 2002).

Um die hier vorliegenden Ergebnisse und Daten besser einordnen und bewerten zu können, müssen diese Daten mit Studien verglichen werden, die Patienten mit Lungenkarzinomen und einer entsprechenden palliativmedizinischen Fragestellung untersuchten.

Eine Studie von Schonwetter et al. aus dem Jahr 1994 beschäftigte sich mit der Fragestellung von Prognosefaktoren für das Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenen Lungenkarzinomen (Schonwetter et al., 1994). Feinstein und Wells entwickelten 1990 das prognostische Staging-System für den klinischen Schweregrad, das das klassische patho-anatomische Staging-System und den klinischen Zustand des Patienten unter Verwendung von drei wichtigen prognostischen Merkmalen wie Symptommuster, Symptomschweregrad und Komorbidität für Lungenkrebspatienten kombinierte. So wurde die Überzeugung, dass patho-anatomische Staging-Systeme die einzigen Faktoren sind, die mit dem Überleben bei Lungenkrebspatienten in Verbindung gebracht werden, im Laufe der Jahre modifiziert, um nicht nur den „Leistungsstatus“, sondern auch andere patientenbezogene, sogenannte „weiche“ klinische Symptome einzubeziehen (Feinstein und Wells, 1990).

Eine Abschätzung eines möglichen Überlebenszeitraums von Patienten mit Krebs im Endstadium ist für Patienten, ihre Familien und das gesamte behandelnde Team von großer Bedeutung und hat Auswirkungen auf die Planung der optimalen weiteren medizinischen und sonstigen Versorgung. Dabei ist für das Behandlungsteam und den Patienten wichtig, eine gemeinsame Strategie für die weitere Behandlung zu finden.

Es stellt sich die Frage, weshalb man ein Prognosemodell etablieren sollte? Sind nicht sehr erfahrene Ärzte und Krankenpflegepersonal in der Lage, das Überleben der Palliativpatienten aufgrund ihrer Erfahrung selbst abzuschätzen? Bisherige Studien haben jedoch gezeigt, dass die Überlebenszeiträume von Seiten des behandelnden Teams subjektiv oft als zu hoch eingeschätzt werden (Glare et al., 2003). In einer älteren Studie wurde gezeigt, dass die Karnofsky-Skala bei der Vorhersage des Überlebens genauere Ergebnisse liefert als eine Einschätzung durch Ärzte (Evans und McCarthy, 1985). Eine weitere, neuere Untersuchung bestätigt gerade den relativen Wert des Leistungsstatus unter den prognostischen Faktoren für das Überleben bei unheilbar kranken Krebspatienten (Simmons et al., 2015).

Durch ein komplexes statistisches Analyseverfahren (Repcam) wurde in dieser Untersuchung ein Modell entwickelt, welches drei Risikogruppen mit einem medianen Überleben von 33 Tagen in der Niedrig-Risikogruppe, 12 Tage in der Gruppe mit einem mittleren Risiko und fünf Tage in der Gruppe mit einem hohen Risiko definiert. Mittels univariater und multivariater Analysen wurde als einziger ungünstiger Laborparameter eine Thrombozytenzahl von unter 150.000/ μ l gefunden. Unter den klinischen Parameter war das Alter mit über 67,31 Jahren, Gerinnungsstörungen, Schwäche und Müdigkeit sowie der ECOG Status 3 oder 4 signifikant. Anhand dieser fünf gefundenen Risikofaktoren konnte mithilfe der Cox-Regression ein Prognosemodell erstellt werden.

Zur Erstellung wurden diejenigen 266 Patienten eingeschlossen, die alle erforderlichen Parameter aufwiesen. 46 Patienten mit vier bis fünf dieser Risikofaktoren wurden der Gruppe für ein hohes Risiko zugeordnet und zeigten ein hoch signifikantes Risiko, früher zu versterben als die Vergleichsgruppe ($p < 0,001$). 246 Patienten mit einem mittleren Risiko, die zwei bis drei Risikofaktoren aufwiesen, zeigten ein medianes Überleben von 12 Tagen, während 113 Patienten mit keinem oder nur einem Risikofaktor ein medianes Überleben von 33 Tagen zeigten.

In einer Studie von Viganò et al. wird der relative Wert des Leistungsstatus unter den prognostischen Faktoren erläutert. In unserer Untersuchung kamen die Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status Scales zur Anwendung; ein systematischer Review hatte auch Studien, die den Karnofsky 50 einbezogen hatten, untersucht (Viganò et al., 2000). Zur Beurteilung der Prognose ist die Anwendung des Performance-Status, der auch in den Leitlinien für die Lungenkrebsbehandlung empfohlen wird, hilfreich (Azzoli et al., 2009), ebenso zur Vermeidung von nicht mehr indizierten Therapien am Ende des Lebens (Matsuyama et al., 2006).

Es gibt Anzeichen dafür, dass diese Stärke der Assoziation zwischen Performance-Status und Überleben zeitpunktabhängig zu sein scheint, da sie eher kurz- und mittelfristig (drei bis 12 Wochen) als langfristig (drei bis sechs Monate und darüber hinaus) zu beobachten ist (Allard et al., 1995), entsprechend der Biologie der Erkrankung.

Eine prospektive Studie von Simmons et al. an 390 Patienten befasste sich ebenfalls mit prognostischen Faktoren bei fortgeschrittenen Lungenkarzinomen im klinischen Stadium IV. Im Unterschied zu den untersuchten Patienten handelt es sich jedoch in dieser Studie um neu diagnostizierte Lungenkarzinompatienten im fortgeschrittenen Stadium, nicht um Patienten einer Palliativstation (Simmons et al., 2015). Diese Studie zeigt ein medianes Überleben von 7,8 Monaten nach Diagnosestellung. In dieser Studie konnte in den multivariaten Analysen einen Zusammenhang zwischen dem Leistungsstatus, Gewichtsverlust und inflammatorischen Biomarkern als überlegene Prognosefaktoren hergestellt werden. Die Kombination hat eine verbesserte Überlebensvorhersage im Vergleich zu der Vorhersage mit den Einzel-Faktoren. Es zeigte sich ein prognostischer Wert von Alter, Geschlecht, Gewichtsverlust, Tumorhistologie,

Leistungsstatus und dem Glasgow Prognostic Score (Simmons et al., 2015). Der Glasgow Prognostic Score, ein auf einem Inflammationsmarker basierender Score, wurde zur Vorhersage des biologischen Verhaltens von bösartigen Tumoren verwendet (Nozoe et al., 2014). Dieser Score besteht aus einer Kombination von erhöhten CRP-Spiegeln (CRP, C-reaktives Protein) im Serum ($>10\text{mg/l}$) und/oder dem Vorliegen einer Hypalbuminämie ($<35\text{g/l}$) und gilt nicht nur bei Patienten mit Lungenkarzinomen. Eine schottische Untersuchung zeigte, dass es gute Hinweise darauf gibt, dass C-reaktives Protein (CRP) (Wilop et al., 2008) und Albumin (Arrieta et al., 2010) sowie die Kombination (Brown et al., 2007; Forrest et al., 2005), bekannt als der Glasgow Prognostic Score (GPS), validierte und prognostische Faktoren bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinompatienten sind. Dieser Faktor ist unabhängig vom Tumorstadium. Die Kombination aus CRP (C-reaktives Protein) und Albumin wird als modifizierter Glasgow Prognostic Score (mGPS) bezeichnet und als prognostisches Scoring-Instrument bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenkarzinom verwendet (Gioulbasanis et al., 2012). 2007 wurde diese Modifizierung des GPS (mGPS) vorgenommen, da bei Patienten mit kolorektalem Karzinom eine Hypalbuminämie alleine keine signifikante prognostische Bedeutung aufwies (McMillan et al., 2007).

Die Kombination von Albumin und CRP wurde in dieser Dissertation nicht untersucht; die alleinigen Werte von Albumin und CRP zeigten jedoch keinen statistischen Zusammenhang in Bezug auf das Überleben. In den univariaten Analysen in der Arbeit von Gioulbasanis zeigten sich das Alter ($p=0,004$), Geschlecht ($p=0,009$), Tumortyp ($p=0,007$), Gewichtsverlust ($p=0,001$), Leistungsstatus ($p<0,001$) und mGPS ($p<0,001$) als signifikante Prädiktoren für das Überleben (Gioulbasanis et al., 2012). In dieser Untersuchung unserer Palliativpatienten zeigen sich in der univariaten Analyse ebenfalls das Alter ($p<0,001$) und eine Gewichtsabnahme ($p<0,001$) als prognostisch relevant für das Überleben. Zusätzlich kommen noch Ikterus ($p=0,007$), Inappetenz ($p<0,001$), Schwäche und Müdigkeit ($p<0,001$), Verwirrtheit ($p=0,0003$), Infekte ($p=0,006$), Gerinnungsstörungen ($p=0,0016$) Anämie ($p=0,0003$), Thrombozytopenie ($p=0,04$), Exsikkose ($p<0,001$) und LDH-Werte ≤ 250 ($p=0,0004$).

Die Durchführung der multivariaten Analysen zeigten ebenfalls in beiden zuvor genannten Untersuchungen den Leistungsstatus (ECOG 3 oder 4) als prädiktiven Wert, während in unserer Untersuchung ebenso Schwäche und Müdigkeit, Gerinnungsstörungen und Thrombozytopenie sowie das Alter weitere negative Prädiktoren für das Überleben waren.

Interessanterweise ist die Relevanz des Symptomes „Gewichtsverlust“ bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen von weniger prognostischer Tragweite als weltweit angenommen. Gewichtsverlust wird als prognostisch ungünstiges Zeichen beim Lungenkrebs angesehen. In dieser vorliegenden Untersuchung wird Gewichtsverlust als frühzeitiger prognostischer Faktor ein erheblich geringerer Wert beigemessen als dem Performance-Status. Letztlich spiegeln beide Parameter aber nur unspezifisch die Schwere einer malignen Erkrankung wider.

Es besteht auch aus onkologisch-therapeutischer Sicht die Notwendigkeit für eine verbesserte Überlebensvorhersage bei Patienten mit metastasiertem Lungenkrebs, zumal Untersuchungen gezeigt haben, dass etwa zehn Prozent der Patienten mit metastasierendem Lungenkrebs in den letzten 30 Lebenstagen eine Krebstherapie erhalten (Anshushaug et al., 2015). Patienten mit der kürzesten Überlebenszeit nach der Diagnose erhielten gegen Ende ihres Lebens dennoch auch mehr Anti-Krebs-Therapien. Gerade bei diesen Patienten müssen aber die Vorteile einer Krebstherapie gegen mögliche Nachteile wie mehrfache Krankenhausaufenthalte, Nebenwirkungen und eine potenzielle Toxizität abgewogen werden; eine objektive Beurteilung hilft hier weiter.

Die Kombination von Parametern wie Alter über 67 Jahre, das subjektive Empfinden von Schwäche und Müdigkeit, Gerinnungsstörungen, Thrombozyten $< 150.000/\mu\text{l}$ und schlechtem Funktionsstatus als Prognosefaktoren kann nach unseren Daten bei Patienten in einer palliativen Situation zur Betrachtung von Behandlungsoptionen (z.B. stationäre Chemotherapie) von Patienten in der letzten Spanne ihres Lebens eine Rolle spielen, wenngleich diese Parameter nicht spezifisch sind. Vor der definitiven Übertragung auf die klinische Versorgung sollten diese Parameter im Rahmen der Behandlungsplanung im komplexen Bereich des fortgeschrittenen Lungenkrebsleidens möglichst multizentrisch und prospektiv weiter untersucht werden.

Die Nutzung des jeweils unspezifischen Karnofsky-Index oder des ECOG-Status zur Abschätzung der Prognose kann jedoch auch problematisch sein. Im Terminalstadium einer Tumorerkrankung zeigen alle Patienten einen unspezifischen, schlechten „Allgemeinzustand“ und ähnlich niedrige Werte für den ECOG-Status. Eine Unterscheidung zwischen einzelnen Gruppen kann oft nicht sicher gelingen, zumal zwischen der Beurteilung des Leistungsstatus durch Ärzte und Patienten oft auch deutliche Diskrepanzen bestehen (Blagden et al., 2003).

Eine große Schwierigkeit bei der Abschätzung der Prognose bei Patienten in der letzten Spanne des Lebens ist auch die Unsicherheit hinsichtlich möglicher lebensbedrohlicher Komplikationen, die jederzeit auftreten können. Diese Ereignisse haben einen enormen Einfluss auf die Prognose, aber die Möglichkeiten, ihr Auftreten vorherzusagen, sind gering. Da die Überlebenszeiten für Patienten mit ähnlichen Faktoren variabel sind, sollte die Anwendung unseres Modells mit Vorsicht betrachtet werden. Es darf sicher nicht alleine für individuelle Vorhersagen verwendet werden.

Diese Studie untersuchte mehrere klinisch wie laborchemisch einfach zu erhebende Parameter, die in einem statistischen Modell zur objektiven Einschätzung der Überlebenszeit bei Patienten mit Lungenkrebs, die auf einer Palliativstation behandelt werden, verwendet werden könnten. Eine multidimensionale Bewertung, die Performance und funktionellen Status, tumorbiologische Überlegungen und eine Bewertung mehr oder weniger spezifischer Symptome einschließt, ist jedoch unbedingt erforderlich, um die individuelle Prognose dieser

Patienten angemessen abzuschätzen.

Systematische Untersuchungen zur Symptomatik, der Versorgungsrealität und zum Outcome der Patienten mit Lungenkarzinomen auf hochspezialisierten, universitären, von Onkologen betreuten Palliativstationen finden sich bisher nur wenige, die meisten Studien befassen sich mit anderen soliden Tumoren. Auf das Lungenkarzinom beschränkte Analysen sind selten (Bylicki et al., 2020).

Trotz unterschiedlicher therapeutischer Ansätze und Entwicklung von modernen Therapiemethoden ist Lungenkrebs bei beiden Geschlechtern zusammengenommen die am häufigsten diagnostizierte Krebsart (11,6% aller Fälle) und die häufigste Krebstodesursache (18,4% aller Krebstodesfälle) (Bray et al., 2018). Bei den meisten Patienten liegt unabhängig vom histologischen Lungenkarzinom ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium vor, bei dem systemische Behandlungsmaßnahmen weitgehend palliativ wirken (Siegel et al., 2014). Selbst bei Patienten im frühen resektablen oder lokal fortgeschrittenen Krankheitsstadium, die eine kombinierte Radio- und Chemotherapie erhalten, kommt es bei bis zu 90% der Patienten zu einem Rezidiv (Crino et al., 2010). Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) und kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC) wurden in früheren Jahren von einer platinbasierter Chemotherapie +/- Strahlentherapie behandelt (Hyde et al., 1965). Danach kam es zu einem vermehrten Einsatz von Zytostatika der zweiten und dritten Generation sowie antiangiogene Therapien, die in Kombination mit Chemotherapie eingeführt wurden. Diese Therapie führte zur Verbesserung der mediane Gesamtüberlebenszeit bei fortgeschrittenem NSCLC auf 12 Monate (Sandler et al., 2006; Schiller et al., 2002). Weitere Durchbrüche in der Lungenkarzinomtherapie gelangen durch die Identifizierung verschiedener molekularer Untergruppen, die für zielgerichtete Therapien in Frage kommen, sowie der Erfolg von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (Borghaei et al., 2015; Solomon et al., 2014).

Nach langer diagnostischer und therapeutischer Stagnation wurden in den letzten Jahren deutliche Fortschritte hinsichtlich molekularer Diagnostikverfahren und im Hinblick auf neue Therapeutika gemacht; diese Innovationen in der Entwicklung einer gezielten Chemotherapie führen zu einer Ausweitung der Therapiemöglichkeiten. Darüber hinaus hat die vielversprechende klinische Aktivität, die bei NSCLC als Reaktion auf die Blockade von Immunkontrollpunkten beobachtet wurde, großes Interesse auf dem Gebiet der Immunonkologie geweckt, mit der Möglichkeit, ein vielfältiges Repertoire an synergistischen und personalisierten Immuntherapeutika zu entwickeln (Tan et al., 2016).

Es hat sich allerdings auch gezeigt, dass nicht nur der Einsatz von Chemo-, Radio- oder Immuntherapie zur Behandlung eines fortgeschritten Tumors eine wichtige Rolle zur Kontrolle des Krankheitsverlaufes spielt, sondern auch die physischen, psychischen und sozialen Bedürfnisse berücksichtigt werden müssen (Cheung et al., 2009; Greer et al., 2013), zumal die Zahl der kurativ behandelbaren Patienten immer noch gering ist, da die überwiegende Mehrzahl

der Patienten erst in einem fortgeschritten metastasierten Stadium diagnostiziert wird und die Therapieintention dann nicht mehr kurativ, sondern palliativ ist.

Eine zu späte Überweisung von fortgeschrittenen Lungenkarzinompatienten zu einer palliativmedizinischen Behandlung kann die Lebensqualität der Patienten und die Betreuung am Lebensende nicht optimal beeinflussen. Diese Patienten müssen früher in ihrem Krankheitsverlauf einer palliativen Anbindung zugeführt werden (Zimmermann et al., 2008). Temel et al konnten zeigen, dass ein früher Beginn der Palliativversorgung in die onkologische Standardversorgung bei Patienten mit metastasierendem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs zu einer verlängerten Überlebenszeit und zu klinisch bedeutsamen Verbesserungen der Lebensqualität beitrug (Temel et al., 2010). Durch die frühzeitige Einführung der Palliativpflege kam es auch zu einer Besserung der Stimmung der Patienten. Diese Kombination führte jedoch nicht zu einem reduzierten Überleben. Frühere Daten haben gezeigt, dass eine geringere Lebensqualität und eine depressive Stimmung bei Patienten mit metastasierendem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs mit einer kürzeren Überlebenszeit verbunden sind (Movsas et al., 2009). Temel et al. vermuten, dass die Verbesserung der Lebensqualität und der beobachtete Überlebensvorteil durch die frühzeitige Integration der Palliativversorgung begründet sein könnte. Die frühe Einführung der Palliativpflege führte auch zu einer optimierten Betreuung am Lebensende, einschließlich einer längeren Hospizpflege sowie besserer Dokumentation und Berücksichtigung der Wünsche der dann terminal kranken Patienten (Temel et al., 2010).

Dies zeigt zusammenfassend erneut die hohe klinische Wertigkeit und das Erfordernis einer palliativmedizinischen Versorgung von Patienten mit fortgeschrittenen Lungenkarzinomen und bestätigt das Paradigma einer optimalen individuellen palliativmedizinischen Betreuung im Verlauf der Karzinomerkrankung und insbesondere am Ende des Lebens.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Diese retrospektive, monozentrische Untersuchung wurde durchgeführt, um einen Einblick in die Symptomatik und Versorgungsrealität von Patienten mit Lungenkarzinomen einer universitären Palliativstation in Deutschland zu erhalten. Zusätzlich wurden klinische Parameter und Laborwerte auf ihre prognostische Wertigkeit mittels univariater und multivariater Analysen untersucht.

Es zeigte sich, dass die Patienten meist mit einem komplexen Bild an psychischen wie physischen und meist unspezifischen Symptomen stationär aufgenommen worden waren. So finden sich auch bei den untersuchten Patienten die typischen Symptome von Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen wie beispielsweise Dyspnoe, Schmerzen, Müdigkeit, Gewichtsverlust und Veränderungen im mentalen Status. Die Patienten gaben zum Zeitpunkt der Aufnahme überwiegend eine hohe Symptomlast an; diese Daten korrelieren mit anderen Publikationen zu Lungenkrebspatienten. Die Altersverteilung, die Verteilung der verschiedenen Karzinom-Subtypen auf die Geschlechter sowie der Performance-Status entspricht ebenfalls den Daten von Patienten mit fortgeschrittenen Lungenkarzinomen in anderen Studien.

Im Gegensatz zu anderen Tumoren, bei denen die Überlebensraten deutlicher steigen, sind diese bei den Lungenkarzinomen schlechter. Dies liegt daran, dass die Hälfte der Fälle erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird (Siegel et al., 2019). Die medianen Überlebenszeiten bei den untersuchten, auf einer Palliativstation behandelten Patienten sind unabhängig von allen histologischen Tumoruntergruppen kurz. Die mittlere Überlebenszeit bei allen fortgeschrittenen Lungenkarzinompatienten in unserer Untersuchung betrug 53 Tage mit einer medianen Überlebenszeit von 14 Tagen. Gerade aufgrund dieser kurzen Überlebenszeit wäre es wichtig, eine objektive prognostische Einschätzung für diese Patienten zu finden, um Unter- oder Übertherapien zu vermeiden. Deshalb wurde mittels univariater und multivariater Analysen versucht, unabhängige Parameter mit möglicher Relevanz für die Prognose zu finden. Die Faktoren Performance-Status (ECOG 3 oder 4), Schwäche und Müdigkeit, Gerinnungsstörungen und niedrige Thrombozytenzahl sowie dem Alter über 67 Jahre sind statistisch Prädiktoren für das Überleben. Bei Vorliegen aller Prädiktoren lag die mediane Überlebenszeit beispielsweise bei fünf Tagen. Spezifische Faktoren waren in dieser Patientengruppe nicht zu ermitteln. Aus klinischer Sicht ist somit unverändert eine multidimensionale Bewertung, die Performance und funktionellen Status, tumorbiologische Überlegungen und eine Bewertung mehr oder weniger spezifischer Symptome einschließt, erforderlich, um die individuelle Prognose dieser Patientengruppe angemessen abzuschätzen.

Weitere Studien werden erforderlich sein, um -multizentrisch und prospektiv- die Wertigkeit der beschriebenen Daten zu validieren.

7 LITERATURVERZEICHNIS

Abdel-Razeq, H., and Hashem, H. (2019). Recent Update in the Pathogenesis and Treatment of Chemotherapy and Cancer Induced Anemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 102837.

Aeckerle, S. (2011). Untersuchung zur Versorgungsrealität bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen einer universitären Palliativstation. Medizinische Dissertation, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg.

Allard, P., Dionne, A., and Potvin, D. (1995). Factors associated with length of survival among 1081 terminally ill cancer patients. *Journal of palliative care* 11, 20-24.

Allemani, C., Matsuda, T., Di Carlo, V., Harewood, R., Matz, M., Nikšić, M., Bonaventure, A., Valkov, M., Johnson, C.J., and Estève, J. (2018). Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet* 391, 1023-1075.

Alt-Epping, B., Stäritz, A.E., Simon, S.T., Altfelder, N., Hotz, T., Lindena, G., Nauck, f.t.H., and Palliative Care Evaluation working group, F. (2012). What is special about patients with lung cancer and pulmonary metastases in palliative care? Results from a nationwide survey. *Journal of palliative medicine* 15, 971-977.

Anshushaug, M., Gynnild, M.A., Kaasa, S., Kvikstad, A., and Grønberg, B.H. (2015). Characterization of patients receiving palliative chemo- and radiotherapy during end of life at a regional cancer center in Norway. *Acta Oncologica* 54, 395-402.

Arrieta, O., Ortega, R.M.M., Villanueva-Rodríguez, G., Serna-Thomé, M.G., Flores-Estrada, D., Diaz-Romero, C., Rodríguez, C.M., Martínez, L., and Sánchez-Lara, K. (2010). Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC cancer* 10, 50.

Asamura, H., Chansky, K., Crowley, J., Goldstraw, P., Rusch, V.W., Vansteenkiste, J.F., Watanabe, H., Wu, Y.L., Zielinski, M., Ball, D., *et al.* (2015). The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 10, 1675-1684.

- Azzoli, C.G., Baker Jr, S., Temin, S., Pao, W., Aliff, T., Brahmer, J., Johnson, D.H., Laskin, J.L., Masters, G., and Milton, D. (2009). American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non–small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology* 27, 6251.
- Barbera, L., Paszat, L., and Qiu, F. (2008). End-of-life care in lung cancer patients in Ontario: aggressiveness of care in the population and a description of hospital admissions. *Journal of pain and symptom management* 35, 267-274.
- Barnes, B., Kraywinkel, K., Nowossadeck, E., Schönfeld, I., Starker, A., Wienecke, A., and Wolf, U. (2016). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 (Berlin: Robert-Koch-Institut).
- Bekelman, J.E., Halpern, S.D., Blankart, C.R., Bynum, J.P., Cohen, J., Fowler, R., Kaasa, S., Kwietniewski, L., Melberg, H.O., and Onwuteaka-Philipsen, B. (2016). Comparison of site of death, health care utilization, and hospital expenditures for patients dying with cancer in 7 developed countries. *Jama* 315, 272-283.
- Blagden, S., Charman, S., Sharples, L., Magee, L., and Gilligan, D. (2003). Performance status score: do patients and their oncologists agree? *British journal of cancer* 89, 1022-1027.
- Boffetta, P., Pershagen, G., Jockel, K.H., Forastiere, F., Gaborieau, V., Heinrich, J., Jahn, I., Kreuzer, M., Merletti, F., Nyberg, F., *et al.* (1999). Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *Journal of the National Cancer Institute* 91, 697-701.
- Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D.R., Steins, M., Ready, N.E., Chow, L.Q., Vokes, E.E., Felip, E., and Holgado, E. (2015). Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 373, 1627-1639.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., and Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 68, 394-424.
- Brennan, P., Buffler, P.A., Reynolds, P., Wu, A.H., Wichmann, H.E., Agudo, A., Pershagen, G., Jockel, K.H., Benhamou, S., Greenberg, R.S., *et al.* (2004). Secondhand smoke exposure in adulthood and risk of lung cancer among never smokers: a pooled analysis of two large studies. *International journal of cancer* 109, 125-131.
- Brown, D., Milroy, R., Preston, T., and McMillan, D. (2007). The relationship between an inflammation-based prognostic score (Glasgow Prognostic Score) and changes in serum

biochemical variables in patients with advanced lung and gastrointestinal cancer. *Journal of clinical pathology* 60, 705-708.

Bylicki, O., Rivière, F., Tournier, C., Canoui-Poitrine, F., Grassin, F., Margery, J., Prodel, M., Vainchtock, A., Assié, J.-B., and Chouaïd, C. (2020). Factors Associated with aggressiveness End of Life care for Lung cancer patients and associated costs of care. *Clinical Lung Cancer*.

Cheung, W.Y., Le, L.W., and Zimmermann, C. (2009). Symptom clusters in patients with advanced cancers. *Supportive care in cancer* 17, 1223-1230.

Chiu, T.-Y., Hu, W.-Y., Lue, B.-H., Yao, C.-A., Chen, C.-Y., and Wakai, S. (2004). Dyspnea and its correlates in Taiwanese patients with terminal cancer. *Journal of pain and symptom management* 28, 123-132.

Colice, G.L., Rubins, J., and Unger, M. (2003). Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative-intent therapy. *Chest* 123, 272s-283s.

Cooley, M.E. (2000). Symptoms in adults with lung cancer: a systematic research review. *Journal of pain and symptom management* 19, 137-153.

Crino, L., Weder, W., Van Meerbeeck, J., and Felip, E. (2010). Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21, v103-v115.

De Angelis, R., Sant, M., Coleman, M.P., Francisci, S., Baili, P., Pierannunzio, D., Trama, A., Visser, O., Brenner, H., and Ardanaz, E. (2014). Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *The lancet oncology* 15, 23-34.

Deutscher Hospiz-und Palliativ Verband e.V. (2007). Leitsätze, <https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=deutscher+hospiz+und+palliativverband&ie=UTF-8&oe=UTF-8>, Stand: 15.02.2020.

Deutscher Hospiz-und Palliativ Verband e.V. (2018). Willkommen.

Devesa, S.S., Bray, F., Vizcaino, A.P., and Parkin, D.M. (2005). International lung cancer trends by histologic type: male: female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *International journal of cancer* 117, 294-299.

- Duell, T., Gamarra, F., Lindner, M., Manapov, F., Morresi-Hauf, A., and Scheidhauer, K. (2017). Neuroendokrine Tumoren der Lunge. Tumoren der Lunge und des Mediastinums: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 208.
- Earle, C.C., Neville, B.A., Landrum, M.B., Ayanian, J.Z., Block, S.D., and Weeks, J.C. (2004). Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life. *Journal of Clinical Oncology* 22, 315-321.
- Earle, C.C., Neville, B.A., Landrum, M.B., Souza, J.M., Weeks, J.C., Block, S.D., Grunfeld, E., and Ayanian, J.Z. (2005). Evaluating claims-based indicators of the intensity of end-of-life cancer care. *International Journal for Quality in Health Care* 17, 505-509.
- Eberhardt, W.E., Mitchell, A., Crowley, J., Kondo, H., Kim, Y.T., Turrisi, A., 3rd, Goldstraw, P., and Rami-Porta, R. (2015). The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 10, 1515-1522.
- Eberle, A., Jansen, L., Castro, F., Krilaviciute, A., Luttmann, S., Emrich, K., Holleczeck, B., Nennecke, A., Katalinic, A., and Brenner, H. (2015). Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer* 90, 528-533.
- Efficace, F., Bottomley, A., Smit, E., Lianes, P., Legrand, C., Debruyne, C., Schramel, F., Smit, H., Gaafar, R., and Biesma, B. (2006). Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Annals of oncology* 17, 1698-1704.
- Evans, C., and McCarthy, M. (1985). Prognostic uncertainty in terminal care: can the Karnofsky index help? *The Lancet* 325, 1204-1206.
- Feinstein, A.R., and Wells, C.K. (1990). A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine* 69, 1-33.
- Forrest, L., McMillan, D., McArdle, C., Angerson, W., Dagg, K., and Scott, H. (2005). A prospective longitudinal study of performance status, an inflammation-based score (GPS) and survival in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *British journal of cancer* 92, 1834-1836.
- Fuchs, T.R. (2008). Lebensqualität und emotionales Befinden von Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom. Medizinische Dissertation Freiburg im Breisgau.

Garcia-Recio, S., Fuster, G., Fernandez-Nogueira, P., Pastor-Arroyo, E.M., Park, S.Y., Mayordomo, C., Ametller, E., Mancino, M., Gonzalez-Farre, X., and Russnes, H.G. (2013). Substance P autocrine signaling contributes to persistent HER2 activation that drives malignant progression and drug resistance in breast cancer. *Cancer research* 73, 6424-6434.

Gencer, D., Kaestle-Larralde, N., Pilz, L.R., Weiss, A., Buchheidt, D., Hochhaus, A., and Hofheinz, R.-D. (2009). Presentation, treatment, and analysis of prognostic factors of terminally ill patients with gastrointestinal tumors. *Oncology Research and Treatment* 32, 380-386.

George, J., Lim, J.S., Jang, S.J., Cun, Y., Ozretić, L., Kong, G., Leenders, F., Lu, X., Fernández-Cuesta, L., and Bosco, G. (2015). Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 524, 47.

Gerhard, C. (2015). 1.3 Total-Pain-Modell. In *Praxiswissen Palliativmedizin*, C. Gerhard, ed. (Stuttgart: Georg Thieme Verlag).

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2013). *Krebs in Deutschland 2013/2014, Vol 2014*.

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2020). *Krebsneuerkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte Rate [Europastandard](je 100.000 Einwohner), http://atlas.gekid.de/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU&ICD10=C33-C34&Year_from=2013&Year_to=2016&Men=on&Women=on&Rates=on&Cases=on, Stand: 24.07.2020*.

Gioulbasanis, I., Pallis, A., Vlachostergios, P.J., Xyrafas, A., Giannousi, Z., Perdikouri, I.-E., Makridou, M., Kakalou, D., and Georgoulas, V. (2012). The Glasgow Prognostic Score (GPS) predicts toxicity and efficacy in platinum-based treated patients with metastatic lung cancer. *Lung Cancer* 77, 383-388.

Glare, P., Virik, K., Jones, M., Hudson, M., Eychmuller, S., Simes, J., and Christakis, N. (2003). A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *Bmj* 327, 195.

Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., Branscheid, D., Flentje, M., Griesinger, F., Niederle, N., Stuschke, M., Blum, T., Deppermann, K.M., *et al.* (2010). [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. *Pneumologie* 64 Suppl 2, e1-164.

Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., Rami-Porta, R., Asamura, H., Eberhardt, W.E., Nicholson, A.G., Groome, P., Mitchell, A., and Bolejack, V. (2016). The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* *11*, 39-51.

Graves, K.D., Arnold, S.M., Love, C.L., Kirsh, K.L., Moore, P.G., and Passik, S.D. (2007). Distress screening in a multidisciplinary lung cancer clinic: prevalence and predictors of clinically significant distress. *Lung Cancer* *55*, 215-224.

Greer, J.A., Jackson, V.A., Meier, D.E., and Temel, J.S. (2013). Early integration of palliative care services with standard oncology care for patients with advanced cancer. *CA: a cancer journal for clinicians* *63*, 349-363.

Guadagnolo, B.A., Liao, K.-P., Elting, L., Giordano, S., Buchholz, T.A., and Shih, Y.-C.T. (2013). Use of radiation therapy in the last 30 days of life among a large population-based cohort of elderly patients in the United States. *Journal of Clinical Oncology* *31*, 80.

Hardy, J. (1998). Corticosteroids in palliative care. *European Journal of Palliative Care* *5*, 46-51.

Hermann, S., Friedrich, S., and Arndt, V. (2016). Aktuelle Entwicklungen der Krebsinzidenz und Mortalität in Deutschland. *best practice onkologie* *11*, 38-45.

Hui, D., Dos Santos, R., Chisholm, G.B., and Bruera, E. (2015). Symptom expression in the last seven days of life among cancer patients admitted to acute palliative care units. *Journal of pain and symptom management* *50*, 488-494.

Hyde, L., Yee, J., Wilson, R., and Patno, M.E. (1965). Cell type and the natural history of lung cancer. *Jama* *193*, 52-54.

Johnson, D., Kabbavar, F., Fehrenbacher, L., Herbst, R., Nemunaitis, J., and Jablons, D. (2004). A phase II, randomized trial comparing bevacizumab (Avastin™) plus carboplatin/paclitaxel with carboplatin/paclitaxel alone in patients with locally advanced or metastatic (stage IIIB or IV) non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* *22*, 2184-2191.

Kirkova, J., Walsh, D., Rybicki, L., Davis, M.P., Aktas, A., Jin, T., and Homsy, J. (2010). Symptom severity and distress in advanced cancer. *Palliative medicine* *24*, 330-339.

Kopp, M. (2011). Evaluation prognostischer Faktoren bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren einer universitären Palliativstation. Medizinische Dissertation, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg.

Koul, R., Rathod, S., Dubey, A., Bashir, B., and Chowdhury, A. (2018). Comparison of 7th and 8th editions of the UICC/AJCC TNM staging for non-small cell lung cancer in a non-metastatic North American cohort undergoing primary radiation treatment. *Lung Cancer* 123, 116-120.

Kraywinkel, K., and Barnes, B. (2017). Epidemiologie des kleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Der Onkologe* 23, 334-339.

Kraywinkel, K., and Schönfeld, I. (2018). Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Der Onkologe* 24, 946-951.

Krebsregisterdaten, Z.f. (2017). Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: Robert Koch Institut, 56-59.

Krech, R.L., Davis, J., Walsh, D., and Curtis, E.B. (1992). Symptoms of lung cancer. *Palliative Medicine* 6, 309-315.

Kripp, M., Willer, A., Schmidt, C., Pilz, L., Gencer, D., Buchheidt, D., Hochhaus, A., Hofmann, W.-K., and Hofheinz, R.-D. (2014). Patients with malignant hematological disorders treated on a palliative care unit: prognostic impact of clinical factors. *Annals of hematology* 93, 317-325.

Kuznetsov, L., and Mielck, A. (2012). [Regional concentration of social disadvantage and of risks for lung cancer and colon cancer: systematic review and recommendations for research]. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 74, e42-51.

Kvolik, S., Jukic, M., Matijevic, M., Marjanovic, K., and Glavas-Obrovac, L. (2010). An overview of coagulation disorders in cancer patients. *Surgical oncology* 19, e33-e46.

Lamont, E.B., and Christakis, N.A. (2002). Physician factors in the timing of cancer patient referral to hospice palliative care. *Cancer* 94, 2733-2737.

Lanzotti, V.J., Thomas, D.R., Boyle, L.E., Smith, T.L., Gehan, E.A., and Samuels, M.L. (1977). Survival with inoperable lung cancer. An integration of prognostic variables based on simple clinical criteria. *Cancer* 39, 303-313.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):, (2020). Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, 2020, AWMF-Registernummer: 128/001 OL, https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/pdf/LL_Palliativmedizin_Langversion_2.2.pdf, Stand: 02.01.2020.

Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF),, (2018). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL,, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf, Stand: 24.03.2020.

Lim, S.S., Vos, T., Flaxman, A.D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., AlMazroa, M.A., Amann, M., Anderson, H.R., and Andrews, K.G. (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet* 380, 2224-2260.

Llobera, J., Esteva, M., Rifa, J., Benito, E., Terrasa, J., Rojas, C., Pons, O., Catalan, G., and Avella, A. (2000). Terminal cancer: duration and prediction of survival time. *European journal of cancer* 36, 2036-2043.

Lowenbraun, S., Bartolucci, A., Smalley, R.V., Stephen Krauss, M.L., Ba, and Durant, J.R. (1979). The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. *Cancer* 44, 406-413.

Lutz, S., Spence, C., Chow, E., Janjan, N., and Connor, S. (2004). Survey on use of palliative radiotherapy in hospice care. *J Clin Oncol* 22.

Magnon, C., Hall, S.J., Lin, J., Xue, X., Gerber, L., Freedland, S.J., and Frenette, P.S. (2013). Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Science* 341, 1236361.

Massie, M.J., and Holland, J.C. (1990). Depression and the cancer patient. *J Clin Psychiatry* 51 Suppl, 12-17; discussion 18-19.

Matsuyama, R., Reddy, S., and Smith, T.J. (2006). Why do patients choose chemotherapy near the end of life? A review of the perspective of those facing death from cancer. *Journal of Clinical Oncology* 24, 3490-3496.

- Mc Neill, A. (2004). Tobacco or health in the European Union: Past, present and future. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities.
- McMillan, D.C., Crozier, J.E., Canna, K., Angerson, W.J., and McArdle, C.S. (2007). Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *International journal of colorectal disease* 22, 881.
- Mercadante, S., Armata, M., and Salvaggio, L. (1994). Pain characteristics of advanced lung cancer patients referred to a palliative care service. *Pain* 59, 141-145.
- Mercadante, S., and Vitrano, V. (2010). Pain in patients with lung cancer: pathophysiology and treatment. *Lung Cancer* 68, 10-15.
- Meuwissen, R., Linn, S.C., Linnoila, R.I., Zevenhoven, J., Mooi, W.J., and Berns, A. (2003). Induction of small cell lung cancer by somatic inactivation of both Trp53 and Rb1 in a conditional mouse model. *Cancer cell* 4, 181-189.
- Morrison, E.J., Novotny, P.J., Sloan, J.A., Yang, P., Patten, C.A., Ruddy, K.J., and Clark, M.M. (2017). Emotional problems, quality of life, and symptom burden in patients with lung cancer. *Clinical lung cancer* 18, 497-503.
- Movsas, B., Moughan, J., Sarna, L., Langer, C., Werner-Wasik, M., Nicolaou, N., Komaki, R., Machtay, M., Wasserman, T., and Bruner, D.W. (2009). Quality of life supersedes the classic prognosticators for long-term survival in locally advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of RTOG 9801. *Journal of clinical oncology* 27, 5816.
- Nicholson, A.G., Chansky, K., Crowley, J., Beyruti, R., Kubota, K., Turrisi, A., Eberhardt, W.E., van Meerbeeck, J., and Rami-Porta, R. (2016). The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 11, 300-311.
- Nowak, D., and Huber, R. (2006). Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung. *Manual der Tumore der Lunge und des Mediastinums* München: Huber RM.
- Nozoe, T., Matono, R., Ijichi, H., Ohga, T., and Ezaki, T. (2014). Glasgow Prognostic Score (GPS) can be a useful indicator to determine prognosis of patients with colorectal carcinoma. *International surgery* 99, 512-517.

Oh, D.-Y., Kim, J.H., Kim, D.-W., Im, S.-A., Kim, T., Heo, D.S., Bang, Y.J., and Kim, N. (2006). Antibiotic use during the last days of life in cancer patients. *European journal of cancer care* *15*, 74-79.

Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., Mcfadden, E.T., and Carbone, P.P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology* *5*, 649-656.

Pesch, B., Kendzia, B., Gustavsson, P., Jöckel, K.H., Johnen, G., Pohlabein, H., Olsson, A., Ahrens, W., Gross, I.M., and Brüske, I. (2012). Cigarette smoking and lung cancer—relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case–control studies. *International journal of cancer* *131*, 1210-1219.

Raaschou-Nielsen, O., Andersen, Z.J., Beelen, R., Samoli, E., Stafoggia, M., Weinmayr, G., Hoffmann, B., Fischer, P., Nieuwenhuijsen, M.J., and Brunekreef, B. (2013). Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *The lancet oncology* *14*, 813-822.

Radbruch, L., and Payne, S. (2009). White paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 1. *European journal of palliative care* *16*, 278-289.

Rami-Porta, R., Bolejack, V., and Goldstraw, P. (2011). The new tumor, node, and metastasis staging system. Paper presented at: Seminars in respiratory and critical care medicine (© Thieme Medical Publishers).

Riihimäki, M., Hemminki, A., Fallah, M., Thomsen, H., Sundquist, K., Sundquist, J., and Hemminki, K. (2014). Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung cancer* *86*, 78-84.

Robinson, L.A., Ruckdeschel, J.C., Wagner, H., Jr., and Stevens, C.W. (2007). Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* *132*, 243s-265s.

Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., Massuti, B., Felip, E., Palmero, R., Garcia-Gomez, R., Pallares, C., and Sanchez, J.M. (2012). Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The lancet oncology* *13*, 239-246.

Rosenberg, J.H., Albrecht, J.S., Fromme, E.K., Noble, B.N., McGregor, J.C., Comer, A.C., and Furuno, J.P. (2013). Antimicrobial use for symptom management in patients receiving

hospice and palliative care: a systematic review. *Journal of palliative medicine* 16, 1568-1574.

Sakurai, H., Asamura, H., Goya, T., Eguchi, K., Nakanishi, Y., Sawabata, N., Okumura, M., Miyaoka, E., Fujii, Y., and Registration, J.J.C.f.L.C. (2010). Survival differences by gender for resected non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of 12,509 cases in a Japanese Lung Cancer Registry study. *Journal of Thoracic Oncology* 5, 1594-1601.

Sandler, A., Gray, R., Perry, M.C., Brahmer, J., Schiller, J.H., Dowlati, A., Lilenbaum, R., and Johnson, D.H. (2006). Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 355, 2542-2550.

Sarna, L. (1993). Correlates of symptom distress in women with lung cancer. *Cancer Practice* 1, 21-28.

Savic, S., and Gautschi, O. (2012). Das Bronchialkarzinom—auf dem Weg zu einer molekularen Klassifikation. *Therapeutische Umschau* 69, 565.

Scagliotti, G.V., Parikh, P., Von Pawel, J., Biesma, B., Vansteenkiste, J., Manegold, C., Serwatowski, P., Gatzemeier, U., Digumarti, R., and Zukin, M. (2008). Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology* 26, 3543-3551.

Schadendorf, D., and Schuler, M. (2017). Checkpointinhibitoren. *Der Onkologe* 23, 619-625.

Schiller, J.H., Harrington, D., Belani, C.P., Langer, C., Sandler, A., Krook, J., Zhu, J., and Johnson, D.H. (2002). Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 346, 92-98.

Schonwetter, R.S., Robinson, B.E., and Ramirez, G. (1994). Prognostic factors for survival in terminal lung cancer patients. *Journal of general internal medicine* 9, 366-371.

Sebastian, M., and Stratmann, J. (2017). Differenzialtherapie des fortgeschrittenen metastasierten kleinzelligen Lungenkarzinoms. *Der Onkologe* 23, 347-354.

Secretan, B., Straif, K., Baan, R., Grosse, Y., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Freeman, C., and Galichet, L. (2009). A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *The Lancet Oncology* 10, 1033.

- Sepúlveda, C., Marlin, A., Yoshida, T., and Ullrich, A. (2002). Palliative care: the World Health Organization's global perspective. *Journal of pain and symptom management* 24, 91-96.
- Serke, M. (2019). Kleinzelliges Lungenkarzinom: neuer Standard mit Immunchemotherapie. *Im Fokus Onkologie* 22, 15-19.
- Shaw, A.T., Kim, D.-W., Nakagawa, K., Seto, T., Crinó, L., Ahn, M.-J., De Pas, T., Besse, B., Solomon, B.J., and Blackhall, F. (2013). Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *New England Journal of Medicine* 368, 2385-2394.
- Shephard, D. (1977). Principles and practice of palliative care. *Canadian Medical Association Journal* 116, 522.
- Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., and Jemal, A. (2014). Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians* 64, 9-29.
- Siegel, R.L., Miller, K.D., and Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians* 69, 7-34.
- Simmons, C.P., Koinis, F., Fallon, M.T., Fearon, K.C., Bowden, J., Solheim, T.S., Gronberg, B.H., McMillan, D.C., Gioulbasanis, I., and Laird, B.J. (2015). Prognosis in advanced lung cancer—A prospective study examining key clinicopathological factors. *Lung Cancer* 88, 304-309.
- Simonato, L., Agudo, A., Ahrens, W., Benhamou, E., Benhamou, S., Boffetta, P., Brennan, P., Darby, S.C., Forastiere, F., Fortes, C., *et al.* (2001). Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *International journal of cancer* 91, 876-887.
- Smith, T.J., Temin, S., Alesi, E.R., Abernethy, A.P., Balboni, T.A., Basch, E.M., Ferrell, B.R., Loscalzo, M., Meier, D.E., and Paice, J.A. (2012). American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *Journal of clinical oncology* 30, 880-887.
- Solomon, B.J., Mok, T., Kim, D.-W., Wu, Y.-L., Nakagawa, K., Mekhail, T., Felip, E., Cappuzzo, F., Paolini, J., and Usari, T. (2014). First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl j Med* 371, 2167-2177.

- Strömngren, A.S., Sjogren, P., Goldschmidt, D., Petersen, M.A., Pedersen, L., and Groenvold, M. (2006). Symptom priority and course of symptomatology in specialized palliative care. *Journal of pain and symptom management* 31, 199-206.
- Sugimura, H., and Yang, P. (2006). Long-term survivorship in lung cancer: a review. *Chest* 129, 1088-1097.
- Takahashi, T., Yamanaka, T., Seto, T., Harada, H., Nokihara, H., Saka, H., Nishio, M., Kaneda, H., Takayama, K., and Ishimoto, O. (2017). Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 18, 663-671.
- Tan, W.-L., Jain, A., Takano, A., Newell, E.W., Iyer, N.G., Lim, W.-T., Tan, E.-H., Zhai, W., Hillmer, A.M., and Tam, W.-L. (2016). Novel therapeutic targets on the horizon for lung cancer. *The Lancet Oncology* 17, e347-e362.
- Tanaka, K., Akechi, T., Okuyama, T., Nishiwaki, Y., and Uchitomi, Y. (2002). Impact of dyspnea, pain, and fatigue on daily life activities in ambulatory patients with advanced lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 23, 417-423.
- Temel, J.S., Greer, J.A., Muzikansky, A., Gallagher, E.R., Admane, S., Jackson, V.A., Dahlin, C.M., Blinderman, C.D., Jacobsen, J., Pirl, W.F., *et al.* (2010). Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363, 733-742.
- Tessmer, G., Zaba, O., and Grohe, C. (2011). Concept for a forward-looking communication in the palliative treatment of patients with pneumological-oncological diseases prospective. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 65, 503-509.
- Teunissen, S.C., Wesker, W., Kruitwagen, C., de Haes, H.C., Voest, E.E., and de Graeff, A. (2007). Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *Journal of pain and symptom management* 34, 94-104.
- Thomas, C., Morris, S.M., and Clark, D. (2004). Place of death: preferences among cancer patients and their carers. *Social science & medicine* 58, 2431-2444.
- Tisdale, M. (2004). Tumor–host interactions. *Journal of cellular biochemistry* 93, 871-877.
- Travis, W.D., Brambilla, E., Nicholson, A.G., Yatabe, Y., Austin, J.H., Beasley, M.B., Chirieac, L.R., Dacic, S., Duhig, E., and Flieder, D.B. (2015). The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *Journal of thoracic oncology* 10, 1243-1260.

Tsai, J.-S., Wu, C.-H., Chiu, T.-Y., Hu, W.-Y., and Chen, C.-Y. (2006). Symptom patterns of advanced cancer patients in a palliative care unit. *Palliative Medicine* 20, 617-622.

Union for International Cancer Control (UICC) (2020). About us, <https://www.uicc.org/who-we-are/about-us>, Stand: 15.10.2020.

Vainio, A., and Auvinen, A. (1996). Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: an international collaborative study. Symptom Prevalence Group. *J Pain Symptom Manage* 12, 3-10.

Van den Beuken-van Everdingen, M., De Rijke, J., Kessels, A., Schouten, H., Van Kleef, M., and Patijn, J. (2007). Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Annals of oncology* 18, 1437-1449.

Viganò, A., Dorgan, M., Buckingham, J., Bruera, E., and Suarez-Almazor, M.E. (2000). Survival prediction in terminal cancer patients: a systematic review of the medical literature. *Palliative Medicine* 14, 363-374.

Walling, A.M., Weeks, J.C., Kahn, K.L., Tisnado, D., Keating, N.L., Dy, S.M., Arora, N.K., Mack, J.W., Pantoja, P.M., and Malin, J.L. (2015). Symptom prevalence in lung and colorectal cancer patients. *Journal of pain and symptom management* 49, 192-202.

Weisman, A., and Worden, J. (1976). Coping and vulnerability in cancer patients: Final report. National Cancer Institute.

Wilop, S., Crysandt, M., Bendel, M., Mahnken, A.H., Osieka, R., and Jost, E. (2008). Correlation of C-reactive protein with survival and radiographic response to first-line platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Oncology Research and Treatment* 31, 665-670.

Wittekind, C. (2016). *TNM: Klassifikation maligner Tumoren* (John Wiley & Sons).

World Health Organization (2004). Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans* 83, 1-1438.

Zentrum für Krebsregisterdaten Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister e.V. (2019). Krebs in Deutschland für 2015/2016, https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile, Stand: 23.04.2020.

Zhou, C., Wu, Y.-L., Chen, G., Feng, J., Liu, X.-Q., Wang, C., Zhang, S., Wang, J., Zhou, S., and Ren, S. (2011). Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The lancet oncology* 12, 735-742.

Zimmermann, C., Riechelmann, R., Krzyzanowska, M., Rodin, G., and Tannock, I. (2008). Effectiveness of specialized palliative care: a systematic review. *Jama* 299, 1698-1709.

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
CRP	C-reaktives Protein
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Extensive Disease
GCP	Good Clinical Practice
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association of the Study of Lung Cancer
LD	Limited Disease
LDH	Laktatdehydrogenase
NSCLC	Non small cell lung cancer
NSCLC-AK	Adenokarzinom
NSCLC-PL	Plattenepithelkarzinom
NOS	Not otherwise specified
OP	Operation
PAK	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
PD1	Programmed death rezeptor 1
RKI	Robert-Koch-Institut
SAPV	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung
SCLC	Small cell lung cancer
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
TNM	Tumor, Nodus, Metastase

UICC	Union Internationale Contre le Cancer
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
V.a.LK	Verdacht auf Lungenkarzinom
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VLD	Very limited disease
WHO	Welt-Gesundheits-Organisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

9 LEBENSLAUF

Aus Datenschutzgründen entfernt

Aus Datenschutzgründen entfernt

Aus Datenschutzgründen entfernt

10 DANKSAGUNG

Ganz besonders möchte ich mich an erster Stelle bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. D. Buchheidt bedanken, für die Überlassung des Dissertationsthemas und die zu allen Zeiten sehr gute und freundliche Betreuung während der Zeit der Fertigstellung der Arbeit. Ohne seine Geduld und sein Verständnis für meine Belange, hätte ich die Arbeit nicht fertig stellen können.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Sylvia Buettner von der Statistik-Beratung der Medizinischen Fakultät Mannheim, die jederzeit bereit war, mich bei meinen statistischen Fragestellungen zu beraten. Ohne Ihre Bereitschaft und Verständnis wäre meine Dissertation kaum möglich gewesen.

Den Mitarbeitern der Palliativstation sowie den Mitarbeitern des Archivs der Medizinischen Kliniken der Universitätsmedizin Mannheim gilt mein Dank ebenso wie den Patienten der Palliativstation.

Für die Unterstützung meiner Familie und meiner Freunde in der Zeit der Erstellung der Dissertation bin ich ebenfalls sehr dankbar.

Vor allem möchte ich meiner Mutter danken, ohne Ihre Inkaufnahme von vielen Entbehrungen, wäre weder das Studium, noch diese Dissertation möglich gewesen.

Allein durch diese Vielzahl an Unterstützungen konnte diese Arbeit fertig gestellt werden.

DANKE