

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik V
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Jürgen Behr

**Retrospektive Untersuchung
des abskopalen Effekts nach Radiotherapie bei Patienten mit
Lungenkarzinom und Knochenmetastasen
im Vergleich zu Patienten mit Lungenkarzinom und Knochenmetastasen ohne
Radiotherapie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Marcus Peter Mayer

aus

Sömmerna

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Rudolf Maria Huber

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Falk Roeder

Prof. Dr. Claus Belka

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Amanda Tufman

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.2020

**Retrospektive Untersuchung
des abskopalen Effekts nach Radiotherapie bei Patienten mit
Lungenkarzinom und Knochenmetastasen
im Vergleich zu
Patienten mit Lungenkarzinom und Knochenmetastasen ohne
Radiotherapie**

1 Einleitung	6
1.1 Was ist der abskopale Effekt?	6
1.2 Wie funktioniert der abskopale Effekt und welche Faktoren könnten eine Rolle spielen?	6
1.3 Der abskopale Effekt und das Lungenkarzinom	9
1.4 Epidemiologie und Ätiologie des Lungenkarzinoms	9
1.5 Histologie des Lungenkarzinoms	10
1.6 Diagnostik bei Verdacht auf Lungenkarzinom	11
1.7 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms	13
1.8 Status der Oligometastasierung des Lungenkarzinoms	16
1.9 Therapie des Lungenkarzinoms	16
1.10 Parameter zur Einschätzung des allgemeinen Wohlbefindens und des physischen Zustands des Patienten	18
2 Arbeitshypothese und Fragestellung	20
3 Patienten und Methode	21
3.1 Patienten	21
3.2 Beschreibung der angewandten statistischen Methoden	22
3.2.1 Verschlüsselung der Daten	23
4 Ergebnisse	24
4.1 Patientenauswahl	24
4.2 Tabellenerklärungen	25
4.3 Patientencharakteristika	26
4.3.1 Geschlecht, Alter und Nikotinkonsum	26
4.3.2 Aktivitäts-Indices der Patienten	28
4.3.3 Komorbidität der Patienten	31
4.4 Krankheitscharakteristika	37
4.4.1 Histologie	37
4.4.2 Anzahl der Metastasen	39
4.4.3 Betroffene Organsysteme	39
4.5 Therapie des Lungenkarzinoms und der Metastasen	40
4.5.1 Systemische Therapie	40
4.5.2 Umstellung der systemischen Therapie vor Radiotherapie	42
4.6 Dexamethason während der Radiotherapie	43
4.7 Bestrahlte Regionen	43
4.8 Einzeldosis bei Bestrahlung	46
4.9 Gesamtdosis der Bestrahlung	47
4.10 Verlauf der Erkrankung bezogen auf das Verhalten des Primarius und der Metastasen	47
4.10.1 Verhalten des Primarius	47
4.10.2 Verhalten der Metastasen	51
4.11 Verläufe der Laborparameter von CRP, Leukozyten und Thrombozyten während der Radiotherapie	53
4.11.1 CRP	53
4.11.2 Gesamtleukozyten	55
4.11.3 Thrombozyten	56
4.12 Überlebensanalyse	57
4.12.1 Gesamt	57
4.12.2 Korrelation zwischen Radiotherapie und Überleben	58
4.12.3 Korrelation des Geschlechts	60
4.12.4 Korrelation des Alters	61
4.12.5 Korrelation der Tumorhistologie	63
4.12.6 Korrelation des Rauchverhaltens	66
4.12.7 Korrelation des Allgemeinzustandes: ECOG-Performance Status (PS)	67
4.12.8 Korrelation der systemischen Therapie	69

4.12.9 Korrelation der betroffenen Organsysteme	71
4.12.10 Korrelation Dexamethason	73
4.13 Korrelation der Antwort des Primarius zum Zeitpunkt der ersten Verlaufskontrolle	75
4.14 Korrelation der Antwort der bestrahlten Metastasen zum Zeitpunkt der ersten Verlaufskontrolle	77
4.15 Patienten mit Zeichen eines möglichen abskopalen Effekts	79
5 Diskussion	82
5.1 Allgemeines	82
5.2 Der abskopale Effekt	82
5.3 Nebendiagnosen	85
5.4 Radiotherapie	86
5.5 Blutbild vor, während und am Ende der Radiotherapie	88
5.6 Anzahl der Metastasen und Performance Status	91
5.7 Gesamtüberleben	92
5.8 Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit	95
5.8.1 <i>Raucher vs. Nicht-Raucher</i>	96
5.8.2 <i>Geschlecht</i>	97
5.8.3 <i>Alter</i>	97
5.8.4 <i>Histologie</i>	98
5.8.5 <i>Systemische Therapie</i>	99
5.8.6 <i>Dexamethason während der Radiotherapie</i>	100
5.8.7 <i>Betroffene Organsysteme</i>	101
5.8.8 <i>Wertung der einzelnen Faktoren als Prognosefaktor oder Einflussfaktor für das Auftreten eines abskopalen Effektes</i>	102
5.8.9 <i>Betrachtung der Überlebensunterschiede</i>	103
5.8.10 <i>Erklärung zum zeitlichen Zusammenhang der Verlaufskontrolle und dem Verhalten des Primarius und der Metastasen</i>	104
6 Zusammenfassung	105
6.1 Schlussfolgerung	107
7 Abkürzungen	108
8 Anhang	109
8.1 Abbildungsverzeichnis	109
8.2 Tabellenverzeichnis	110
9 Danksagung	111
10 Literaturverzeichnis	112

1 Einleitung

1.1 Was ist der abskopale Effekt?

Der Begriff „abskopaler Effekt“, welcher durch Radiotherapie hervorgerufen wird, wurde im Jahre 1953 von Mole geprägt [1]. Das Wort „abscopal“ bzw. „abskopal“ wird aus dem Lateinischen „ab“ abgeleitet, was soviel wie „weg von“ bedeutet und dem Wort „scopus“, was „Ziel“ heißt. Mole nutzte den Begriff um systemische Effekte an nicht-bestrahlten Regionen zu beschreiben, die nach lokaler Radiotherapie bei einem Tier auftraten. [2] Im Englischen wird dieser Effekt auch als „out of field effects“ oder „non target-effects“ beschrieben [3] [4].

Auch wenn der Effekt sehr selten ist, gibt es immer wieder Fallberichte verschiedener maligner Tumoren, wie den malignen Lymphomen, malignen Melanomen, Zervixkarzinomen, Leberzellkarzinomen und nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen, bei denen von einem abskopalen Effekt berichtet wird [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13].

1.2 Wie funktioniert der abskopale Effekt und welche Faktoren könnten eine Rolle spielen?

Der abskopale Effekt wird bisher nur sehr wenig verstanden. Schon Mole hat sich in seiner Arbeit die Frage gestellt, wie der abskopale Effekt funktioniert [1]. Knapp über 60 Jahre später kann diese Frage immer noch nicht vollständig beantwortet werden. Allem voraus, kann gesagt werden, dass der technische Fortschritt mit der Entdeckung der Röntgenstrahlen im Jahre 1895 [14] bis heute die vorhandenen Therapieoptionen erheblich verändert und verbessert hat. Heutzutage kann man sich die Radiotherapie neben der chirurgischen und medikamentösen Therapie (Chemotherapie) nicht mehr aus dem Behandlungskonzept bei den Karzinomen wegdenken, egal ob es sich um einen kurativen (den Primärtumor komplett beseitigen oder einem Rezidiv vorzubeugen) oder einen palliativen Ansatz (Schmerzbekämpfung, lindern von Unannehmlichkeiten die mit dem Tumor zusammenhängen) handelt [15] [16]. Eine sehr große Rolle spielt dabei die Entwicklung der stereotaktischen Strahlentherapie (stereotactic body radiotherapy / stereotactic ablative body radiotherapy (SBRT/SABRT). SBRT/SABRT ist eine Therapie, bei welcher der Tumor von vielen unterschiedlichen Richtungen um den

Körper herum bestrahlt wird. Die Strahlen treffen sich dabei alle im Tumor. So ist es möglich eine sehr hohe Dosis an Strahlung am Tumor zu applizieren, wohingegen das umliegende Gewebe nur eine geringe Dosis an Strahlung abbekommt. Das Risiko, der durch die Strahlung verursachten Nebenwirkungen, wird somit verringert und strahlensensibles Gewebe kann geschont werden. Die Anzahl der Behandlungen werden je nach Ausmaß auf 1-8 Sitzungen geplant [17] [18] [19]. SABRT/SBRT stellt somit eine alternative Behandlungsmöglichkeit bei Patienten mit inoperablen Tumoren und/oder schlechtem Gesundheitszustand, der eine operative Therapie nicht zulässt, dar. Bevor man den abskopalen Effekt anschaut, darf man einen weiteren Effekt mit Auswirkungen auf nicht-bestrahltes Gewebe nicht vernachlässigen. Dieser Effekt nennt sich „radiation induced bystander effect“ (RIBE). Es ist bewiesen, dass durch radioaktive Strahlung Defekte in der DNA verursacht werden. Es kommt zu genomicscher Instabilität, Doppelstrangbrüchen und Defekten in Reparatur- und Reproduktionsmechanismen. Hierbei kommt es letztendlich zum Zelltod [20-24]. Diese Defekte können von den betroffenen Zellen an nicht betroffene Zellen kommuniziert werden. Zwei Mechanismen wurden herausgefunden, die hierfür zuständig sind. Zum einen ist der Kontakt von Zelle zu Zelle, vor allem über Gap-Junctions, für diesen Effekt verantwortlich. Über die Gap-Junctions können die Zellen kommunizieren und Signale an benachbarte Zellen weitergeben [25-29]. Zum anderen kommt es durch die Bestrahlung zum Zelltod. Hierbei werden verschiedene Mediatoren freigesetzt, wie Sauerstoff und Stickstoff. Diese Mediatoren locken Makrophagen an, die wiederum Zytokine freisetzen und damit eine Auswirkung auf benachbarte Zellen haben [4, 30-32]. Der abskopale Effekt wird sicher von einem Teil dieser Faktoren beeinflusst. Jedoch spielen bei einer Verkleinerung von Tumoren, außerhalb des Bestrahlungsfeldes nicht nur lokale Reaktionen eine Rolle.

Verschiedene Studien an Tieren [2, 33] und Fallberichte haben gezeigt, dass der abskopale Effekt von mehreren Faktoren abhängig ist. Camphausen beschreibt in einem Versuch mit Mäusen die Abhängigkeit vom Protein p53 und der Dosis (in Gy) des bestrahlten Gebietes. Außerdem beobachtete er, dass der Effekt keine tumorspezifischen Eigenschaften hat [2]. Tumorspezifisch heißt in diesem Sinne, dass der abskopale Effekt bei jeglicher Art von Tumoren auftreten kann.

Ohba et al. konnten nachweisen, dass nach lokaler Radiotherapie Zytokine freigesetzt werden, die möglicherweise das Immunsystem stimulieren und so einen systemischen Antitumor-Effekt haben. In diesem speziellen Fall beschreibt er einen Anstieg des

zirkulierenden Tumornekrosefaktor alpha bei einem Patienten und einem sich nach der Bestrahlung einer vertebraalen Knochenmetastase verkleinernden hepatzellulären Karzinoms [10]. Ein Zusammenhang mit der Aktivierung des Immunsystems wird ebenfalls beschrieben, vor allem in Abhängigkeit von T-Zellen [34]. Die meisten Tumorzellen besitzen die Eigenschaft, für das Immunsystem stimulierende Moleküle zu verstecken. Aus diesem Grund kommt es zu keiner Aktivierung von T-Zellen [35] [36]. Sauter et al. und Mellman et al. fanden heraus, dass dendritische Zellen durch Antigene von absterbenden Tumorzellen akquiriert werden können und somit antigen-spezifisch CD4+ und CD8+ T-Zellen aktivieren [37] [38] [39]. Es ist bekannt, dass es durch die Radiotherapie hervorgerufene Entzündung zu einem Anstieg der Antigenpräsentation mit anschließender Tumorerkennung kommt. Die Immunreaktion gegen den Tumor kann dadurch verbessert werden [40]. Neuere Therapieoptionen können mögliche weitere Zusammenhänge beschreiben. So beschreibt Postow et al. einen möglichen Zusammenhang zwischen dem abskopalen Effekt und der Kombination mit Radiotherapie und Ipilimumab [41]. Ipilimumab ist ein monoklonaler Antikörper, der besonders an den Rezeptoren der T-Zellen wirkt. Der Antikörper inhibiert v.a. CTLA-4, ein Protein, welches das Immunsystem herunterreguliert und somit einen positiven Effekt für das Tumorwachstum hat (das Tumorwachstum wird verlangsamt oder gar gänzlich eingeschränkt) [42]. Die alleinige Anwendung der Radiotherapie oder von Ipilimumab ergaben keinen systemischen Effekt aber eine Kombination von beiden, führte zu einer Verkleinerung der Tumorlast, was für einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Immunsystem, Radiotherapie und dem abskopalen Effekt spricht [41]. Keine der genannten Studien kann den eindeutigen Mechanismus erklären. Hierzu bedarf es weiterer experimenteller und klinischer Studien. Alle Studien gemeinsam zeigen jedoch, dass der abskopale Effekt in den kommenden Jahren, mit Hinzukommen neuer Therapieoptionen, weitaus häufiger vorkommen könnte als in den letzten Jahren beschrieben. Es wäre vorstellbar den abskopalen Effekt in ein Behandlungskonzept zu integrieren. Vor allem die Kombination von Radiotherapie mit immunmodulierenden Medikamenten hat das Potential den abskopalen Effekt von einem wenig beobachteten Phänomen in eine klinisch relevante Methode zur antineoplastischen Therapie zu bringen und neue Wege für die Forschung zu öffnen [11] [43] [44].

1.3 Der abskopale Effekt und das Lungenkarzinom

Therapeutische Effekte außerhalb des Bestrahlungsfelds sind zwar in mehreren Fallberichten verschiedener Karzinome beschrieben, aber ein abskopaler Effekt bei Lungenkarzinom ist nur selten in der Literatur zu finden. Nur wenige Fallberichte lassen sich unseres Wissens in der Literatur finden [13] [45] [12]. Siva et al. beschreiben in ihrem Fallbericht einen abskopalen Effekt bei einem Adenokarzinom der Lunge mit Metastasen im linken Humerus und der rechten Nebenniere. Die Patientin wurde mit Chemotherapie, Radiotherapie und einmaliger SABR behandelt [12]. Golden berichtet ebenfalls von einem Patienten mit Adenokarzinom, der aber zusätzlich zur Chemotherapie und Radiotherapie mit Ipilimumab behandelt wurde. Auch hier kam es zu einer Regression von Metastasen in der Leber und in Knochen obwohl diese nicht bestrahlt wurden [45].

2012 beschreibt Yoon einen Fall von einem 72 jährigen Patienten mit undifferenziertem NSCLC Stadium IIIB ohne Komorbidität. Der Patient lehnte eine Chemotherapie ab. Aus diesem Grund entschied man sich zu einer Kombinationstherapie. Diese setzte sich aus lokaler fraktionierter Radiotherapie der Lunge, modulierter Elektro-Hyperthermie (Oncothermie) und Granulocyten-colony stimulating factor (GM-CSF) zusammen. Hier hatte man schon im Voraus die Absicht, einen abskopalen Effekt zu erzielen und wie erwartet kam es zur Remission der Metastasen [13].

Diese drei Fälle zeigen, trotz unterschiedlicher Therapiekonzepte, dass ein abskopaler Effekt bei einem Lungenkarzinom möglich ist. Wie häufig und von welchen Parametern dieser Effekt abhängig ist, möchten wir im weiteren Verlauf dieser Arbeit versuchen herauszufinden.

1.4 Epidemiologie und Ätiologie des Lungenkarzinoms

Es ist sicher, dass das Thema Lungenkarzinom von großer Bedeutung ist und ein weitverbreitetes Gesundheitsproblem der Allgemeinbevölkerung darstellt. Vor knapp 150 Jahren war es eine sehr seltene Krankheit. 1878 machten Lungenkarzinome im pathologischen Institut von Dresden nur 1% aller registrierten Karzinome aus [46]. Doch heute sieht das anders aus. Das Lungenkarzinom ist in Deutschland mit einem Anteil von 25 % mit Abstand die häufigste Krebstodesursache bei Männern und die zweithäufigste bei Frauen. Im Jahr 2012 sind in Deutschland etwa 34.500 Männer und 18.000 Frauen an malignen Tumoren der Lunge erkrankt. 2013 erkrankten 18.800 Frauen und 34.700 Männer an einem Lungenkarzinom. Im Jahr 2016 gab es ca. 14.800

Todesfälle bei Frauen und 29.700 Todesfälle bei Männern. Seit Ende der 20. Jahrhunderts stiegen die Erkrankungs- und Sterberaten bei den Frauen kontinuierlich an, im Gegensatz dazu gingen die Raten bei den Männern leicht zurück. Diese unterschiedliche Entwicklung kann auf die schon seit längerem veränderten Rauchgewohnheiten zurückgeführt werden. [47, 48] Das Hauptrisiko für die Entstehung eines Lungenkarzinoms ist das Rauchen. Etwa 90 % der Lungenkarzinome sind darauf zurückzuführen. Entscheidend hierfür sind die Dauer und tägliche Menge - Angabe in pack years [49-52]. Eine weitere Relevanz spielt die berufliche Exposition gegenüber Asbest, polyzyklischen Kohlenwasserstoffen (in Ruß und Teer), Chromaten, Arsen und Nickel in der Ätiologie. Eine Strahlenbelastung durch Radon und der Abbau von Uran im Bergbau kann lokal eine Häufung des Lungenkarzinoms verursachen. [50] Die Latenzzeit liegt im Mittel bei 25 Jahren [53]. Die ersten beschriebenen Fälle bei Mienenarbeitern im Schwarzwald gehen bis in das Jahr 1410 zurück [54].

1.5 Histologie des Lungenkarzinoms

Das Lungenkarzinom teilt man heute in vier große histologische Typen ein.

A: Plattenepithelkarzinom (30-40%)

- papillär
- klarzellig
- kleinzellig
- basaloid

B: Adenokarzinom (25 bis 30%) (Einteilung nach Travis et. al 2011)

- Präinvasive Läsionen
 - atypische adenomatöse Hyperplasie
 - Adenokarzinom in situ
 - (früher Bronchioloalveolarzellkarzinom genannt)
 - muzinös
 - nicht muzinös
 - gemischt (muzinös/nicht muzinös)

- Minimal invasive Adenokarzinome - Adenokarzinome (muzinös, nicht muzinös, gemischt, mit lepidischem Wachstumsmuster, Größe ≤ 3 cm, Invasion ≤ 5 cm)
- Invasive Adenokarzinome
 - lepidisches Wachstumsmuster
 - azinäres Wachstumsmuster
 - papilläres Wachstumsmuster
 - mikropapilläres Wachstumsmuster
 - solide Adenokarzinome ohne Schleimbildung
- Varianten invasiver Karzinome
 - invasive muzinöse Adenokarzinome
 - (Schleim bildendes Bronchiolo-alveolarzellkarzinom), koloidal, enterische, und fetale Adenokarzinome

C: Großzelliges Karzinom (weniger als 10%)

D: Kleinzelliges Karzinom (15 – 20%)

Die Einteilung von Lungenkarzinomen kann verschieden erfolgen. Um das biologische Verhalten und die therapeutische Konsequenz sowie Prognosefaktoren einzuschätzen, unterteilt man histologisch grob in kleinzellige und nicht kleinzellige Lungenkarzinome.[50] [55] Allerdings ist vor allem aufgrund der Weiterentwicklung in der Diagnostik sowie der Behandlung eine weitere Subdifferenzierung wie oben angeführt dringend erforderlich. Dies gilt auch für die molekulargenetische Diagnostik.

1.6 Diagnostik bei Verdacht auf Lungenkarzinom

Der klinische Verdacht auf ein Lungenkarzinom wird zumeist gestellt, aufgrund einer pathologischen Röntgen-Thorax-Untersuchung und/oder wegen lokalen oder systemischen Symptomen, die vom Tumor hervorgerufen werden. Solche Symptome sind mit abnehmender Häufigkeit: Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen, Gewichtsverlust, supraklavikuläre Lymphknotenschwellungen, Hämoptysen, Knochenschmerzen, Heiserkeit und Schluckbeschwerden. Die Ausprägung und die Dauer der Symptome sind hierbei von prognostischer Bedeutung [56]. Etwa 90 % der Lungenkarzinompatienten weisen bei Diagnosestellung klinische Symptome auf, die direkt oder indirekt auf den Tumor zurückzuführen sind [56]. Zu der Basisdiagnostik

gehören dementsprechend eine ausführliche Anamnese mit Risikofaktoren, Symptomen und Vorerkrankungen, sowie eine klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren wie Röntgen Thorax (p.a. und seitlich), Spiral-CT Thorax (inkl. Oberbauchregion bis inkl. Nebennieren). Die Bronchoskopie und die Sputumzytologie ermöglichen die Untersuchungen aus histologischem und zytologischem Material des Tumors. Die vier wichtigen Tumormarker der Zytokeratinmarker (CYFRA 21-1, das karzinoembryonale Antigen (CEA), die neuronenspezifische Enolase (NSE) und das Pro-Gastrin Releasing Peptide (ProGRP)) werden teilweise für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs eingesetzt. Dies gilt primär für die relativ spezifischen Marker NSE und vor allem ProGRP beim kleinzelligen Lungenkarzinom. In der Regel werden diese Tumormarker erst nach zytologischer und histologischer Sicherung des Karzinoms bestimmt. Nur in Ausnahmefällen, wenn eine histologische und zytologische Sicherung nicht möglich bzw. nicht vertretbar ist aufgrund eines erhöhten Risikos, können die Tumormarker zur weiteren Erhärting der Diagnose herangezogen werden [56].

1.7 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms

TNM-Klassifikation UICC 7. Auflage

- Tx** - Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
- T0** - kein Anhalt für Primärtumor
- Tis** - Carcinoma in Situ
- T1** - Tumor bis 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei
- T1a - Läsion bis 2cm
- T1b - Läsion > 2cm bis 3cm
- T2** - Tumor > 3 cm bis 7cm mit Befall von
- Hauptbronchus \geq 2cm entfernt von Carina oder
 - viszeraler Pleura infiltriert oder
 - Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
- T2a - Läsion bis 5cm
- T2b - Läsion bis 7cm
- T3** - Tumor größer als 7cm
- Tumor jeder Größe mit Infiltration von
 - Brustwand oder
 - Zwerchfell oder
 - mediastinaler Pleura oder
 - parietalem Perikard
 - Hauptbronchus \leq 2cm entfernt von Carina, Carina selbst frei
 - Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge
 - Getrennte Herde im gleichen Lungenlappen

- T4** Tumor jeder Größe mit Infiltration von
- Mediastinum oder
 - Herz oder
 - großen Gefäßen
 - Trachea oder
 - Ösophagus oder
 - Wirbelkörper oder
 - Carina
 - Tumorherde in anderen Lungenlappen ipsilateral

N Regionäre Lymphknoten

- Nx** regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0** keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1** Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumor)
- N2** Metastase in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
- N3** Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus oder supraklavikulären Lymphknoten

M Metastasen

- Mx** Das Vorliegen von Metastasen kann nicht beurteilt werden.
- M0** keine Fernmetastasen
- M1a** separate/r Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen; Tumor mit Pleuraknoten oder maligner Pleura- oder Perikarderguss
- M1b** Fernmetastasen

Stadieneinteilung (UICC 7. Auflage) des Lungenkarzinoms

Okkultes Karzinom

Stadium 0	Tix	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stadium IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3 gleicher Lappen	N0	M0
Stadium IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T3 gleicher Lappen*	N1	M0
	T3 gleicher Lappen*	N2	M0
	T4 Ausdehnung	N0	M0
	T4 Ausdehnung	N1	M0
	T4 Herd ipsilateral#	N0	M0
	T4 Herd ipsilateral#	N0	M0
Stadium IIIB	T4 Ausdehnung	N2	M0
	T4 Herd ipsilateral#	N2	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1a
	Jedes T	jedes N	M1b

* Herd/e im gleichen Lappen, #Tumorherd/e im anderen Lungenlappen ipsilateral

Die 7. Auflage der TNM-Klassifikation für das Lungenkarzinom wurde im September 2009 [57] veröffentlicht und im Januar 2010 beschlossen [58]. Im Laufe des Jahres 2016 wurde eine neue 8. Edition veröffentlicht, die im Januar 2017 in Kraft getreten ist [59]. Eine wichtige Änderung in der 8. Edition ist die Unterteilung der M-

Klassifikation in M1a, M1b (eine einzelne Metastase in einem Organ) und M1c (mehrere Metastasen in einem Organ oder mehreren Organen) [60]. Hier wird erstmals eine Oligometastasierung vom Lungenkarzinom abgebildet. Eberhardt et al. zeigen in ihrer Auswertung eine bessere Prognose von M1b im Gegensatz zu M1c [61]. Des Weiteren ändert sich das T-Stadium wenn die Carina infiltiert ist von T3 auf T4 in der neuen Klassifikation. Ebenso ist das der Fall für eine Metastase in der ipsilateralen Lunge, wenn diese sich nicht im selben Lungenlappen befindet.

1.8 Status der Oligometastasierung des Lungenkarzinoms

Der Status der Oligometastasierung wurde zum ersten Mal im Jahre 1995 von Helmann und Weichselbaum beschrieben [62]. Dies ist ein Status begrenzter Tumorlast und geht mit einer verbesserten Prognose gegenüber diffuser Metastasierung einher. [63] Oligometastasen sind Metastasen, die in begrenzter Anzahl (1-5) vorhanden sind, wobei es bzgl. Anzahl der Metastasen unterschiedliche Definitionen gibt. Bei Zugänglichkeit für eine regionale Behandlung können im Einzelfall multimodale, kurative Therapiekonzepte sinnvoll sein [62]. Nach der neuen TNM-Klassifikation ist M1b für eine Metastase in einem extrathorakalen Organ vorgesehen.

1.9 Therapie des Lungenkarzinoms

Bei der Erstdiagnose sind 25 bis 30 % der Patienten des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms in einem Stadium I / II. Als Behandlung steht der chirurgische Eingriff hier im Vordergrund, sofern keine Kontraindikationen bestehen. Entweder wird hier eine Lobektomie, eine Bilobektomie (zwei benachbarte Lappen werden entfernt) oder eine Pneumonektomie mit mediastinaler Lymphadenektomie durchgeführt. Wenn der Patient sich im Stadium II befindet, wird nach der chirurgischen Behandlung zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie angewandt.

Kann der Patient aus Gründen von Kontraindikationen nicht operiert werden, wird eine Radiotherapie mit kurativem Ansatz in Kombination mit einer Chemotherapie (simultane Radiochemotherapie) empfohlen [64].

Stadium III wird nach TNM 7 zusätzlich in a und b unterteilt. Im Stadium IIIa sind es 15-20 % der Patienten die in diesem Stadium diagnostiziert werden [50]. Wenn es der Zustand des Patienten zulässt, kein Befall mehrerer mediastinaler Lymphknotenstationen sowie kein bulky disease vorliegt und es keine

Kontraindikationen für eine Operation gibt, wird eine chirurgische Therapie mit adjuvanter Chemotherapie empfohlen. Zusätzlich kann eine Radiotherapie erwogen werden.

Im Stadium IIIb (10 bis 15 % der Patienten bei Erstdiagnose) steht die kombinierte Radiochemotherapie im Vordergrund. Die Radiotherapie sollte, wenn es der Patient zulässt, simultan (parallel) und hyperfraktioniert (in mehreren Sitzungen mit niedrigen Dosierungen) angewandt werden. An einen chirurgischen Eingriff kann gedacht werden, wenn der Patient sich nicht in einer N2-Situation befindet [65, 66].

40 bis 50 % der Patienten mit einem NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer/nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) befinden sich bei Erstdiagnose im Stadium IV. In diesem Stadium ist das Tumorwachstum schon so weit fortgeschritten, dass lediglich eine palliative Therapie (Therapie zielt nicht auf Heilung der Erkrankung ab, sondern auf Linderung der Symptome) in Frage kommt. Der Tumor ist in diesem Stadium metastasiert. Symptome wie z.B. Knochenschmerzen, Obstipationen und neurologische Ausfälle, die durch das Wachstum der Metastasen entstehen, können mit Radiotherapie behandelt [66, 67].

Das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) wächst sehr schnell und wird nur selten, in 30 % der Fälle, im Stadium I / II / III diagnostiziert. Therapeutisch wird in diesen Stadien eine Kombination aus Chemo- und Radiotherapie empfohlen. Die Radiotherapie sollte simultan, akzeleriert und hyperfraktioniert angewandt werden. In einzelnen Fällen kann auch eine operative Therapie mit anschließender adjuvanter Chemotherapie (im Anschluss an die chirurgische Therapie) erwogen werden. Die Chemotherapie besteht häufig aus einem Platinderivat (Cisplatin, Carboplatin) in Kombination mit Etoposid. Falls es zu einer vollständigen Remission kommen sollte, ist an eine prophylaktische Radiotherapie des Schädelns zu denken, um mögliche Hirnmetastasen zu zerstören und neurologische Manifestationen zu vermeiden [68].

Die größte Anzahl der Patienten, 60 -70 %, mit SCLC befindet sich bei Diagnosestellung bereits im Stadium IV. Hier kann wie auch im Stadium IV des NSCLC nur an eine palliative Therapie gedacht werden. Die palliative Chemotherapie ist Platin basierend. Additiv zur Behandlung von Symptomen wird Radiotherapie und/oder Chirurgie eingesetzt [68] [66].

Die 5 – Jahresüberlebensrate beim NSCLC liegt bei 15 %. Diese ist aber stadienabhängig. Wesentlich schlechter sieht es beim SCLC aus. Ohne Therapie liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit nur bei Wochen. Im Stadium limited disease liegt das

Überleben bei 16 – 22 Monaten und im Stadium extensive disease bei zehn Monaten [66].

In den Fortgeschrittenen Stadien kann es wie schon beschrieben zu einer Metastasierung in verschiedene Organe bzw. Organsysteme kommen. Besonders Metastasen an Knochen geben die Indikation zur lokalen Bestrahlung wenn der Patient über starke Schmerzen klagt oder die Metastasen drohen eine Fraktur zu verursachen. Über die Art und Weise der Bestrahlung, gibt es keine eindeutige Herangehensweise. In mehreren Untersuchungen gab es hinsichtlich der Bestrahlung, ob Hyper- oder Hypofraktioniert, in Bezug auf die Analgesie keine wesentlichen Unterschiede. Jedoch ist bei dieser Therapieoption immer zu beachten, dass der Patient in einem ausreichend und entsprechend guten Allgemeinzustand sein sollte [69, 70].

In einem fortgeschrittenen Stadium versucht man sofern es der Allgemeinzustand des Patienten zulässt, eine hypofraktionierte Bestrahlung. Bei dieser Bestrahlung geht es um einen palliativen Ansatz [71].

1.10 Parameter zur Einschätzung des allgemeinen Wohlbefindens und des physischen Zustands des Patienten

In unserer Untersuchung möchten wir herausfinden, ob ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Gesundheitsstatus des Patienten und dem Auftreten eines abskopalen Effekts beschrieben werden kann.

Für eine Einschätzung des relativen Gesundheitszustands gibt es den im Jahre 1948 entwickelten Karnofsky Performance Status (KPS) und den Eastern Cooperative Oncology Group Score (ECOG PS) [72]. Der KPS ist eine Punkte-Skala von 100% (normale Aktivität) bis 0% (Tod) [73] mit einer guten Validität und Reliabilität [73] [74]. Der ECOG PS ist eine 6 Punkte Skala von 0 (keine Einschränkung) bis 5 (Tod) Ein Vergleich der beiden Scores ist eher schwierig, da beide eine unterschiedliche Vergabe von Punkten vornehmen und vor allem im niedrigen Aktivitätsscore auseinanderweichen [75].

Der KPS und die Skala der ECOG sind die am meisten benutzten Methoden um den aktuellen Gesundheits- /Aktivitätszustand eines Patienten mit Krebs zu beschreiben. Beide werden auch als prognostische Faktoren, sowie zur Beurteilung des Behandlungs- und Krankheitsverlauf verwendet.

Tabelle 1: Karnofsky performance status und WHO/ECOG performance Status

100	Normaler Gesundheitszustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung	Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung	0
90	Normale Leistungsfähigkeit, nur minimale Symptome von Krankheit		
80	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, minimale Krankheitssymptome	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich	1
70	Leistungsfähigkeit eingeschränkt, arbeitsunfähig, Selbstversorgung möglich		
60	Leistungsfähigkeit ist eingeschränkt, gelegentlich wird fremde Hilfe benötigt		
50	Leistungsfähigkeit ist eingeschränkt, krankenpflegerische Hilfe und ärztliche Betreuung sind nötig, nicht ständig bettlägerig	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen	2
40	Im Alltag stark eingeschränkt, bettlägerig, benötigt spezielle Pflege	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden	3
30	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig		
20	Schwer krank, Krankenhauspflege mit unterstützenden Maßnahmen notwendig	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden	4
10	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig		
0	Tod	Tod	5

2 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Chemotherapie wird bei Karzinomen als Mittel der Wahl in Verbindung mit anderen Therapien, wie Chirurgie und Radiotherapie angewandt um systemisch gegen Tumorzellen vorzugehen. Zusätzlich zur systemischen Therapie kann das Immunsystem gegen Tumorzellen agieren. Es wurde beobachtet, dass nach einer lokalen Strahlentherapie auch nicht bestrahlte Herde langsamer wachsen bzw. sich zurückbilden (abskopaler Effekt). In dieser Arbeit wird eine retrospektive Patienten Kohorte untersucht, um solche Effekte bei Patienten mit Lungenkarzinom nachzuweisen. In Ergänzung dessen, möchten wir Faktoren darstellen, die für die Reaktion des Immunsystems auf einen Tumor wichtig sein könnten. Hierzu zählen ECOG-PS, CRP-Werte, Leukozyten, Geschlecht, Steroidtherapie, Nikotinabusus und mögliche Nebenerkrankungen. Für die Arbeit werteten wir die Jahressohorten aus den Jahren 2013, 2014, 2015 und bis August 2016 aus. Hierbei wurden hauptsächlich Patienten mit Knochenmetastasen untersucht. Mit dieser Arbeit möchten wir zeigen, ob ein abskopaler Effekt bei Patienten mit Lungenkarzinom beschrieben werden kann und von welchen Voraussetzungen (Histologie des Tumors, Alter der Patienten, Anzahl der Metastasen, gesundheitlicher Zustand der Patienten) dieser Effekt abhängen könnte. Zudem gibt es einen Vergleich zu einer Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe werden Patienten untersucht, welche sich im gleichen Krankheitsstadium befanden, bei denen aber keine Radiotherapie durchgeführt wurde. Der Vergleich der beiden Gruppen soll zeigen, ob es einen Überlebensvorteil für die radiotherapeutisch behandelten Patienten gibt.

3 Patienten und Methode

3.1 Patienten

Die Patienten wurden mittels SAP-Suchanfrage (Systeme Anwendung Produkte) ausgewählt. Die Suchanfrage erfolgte nach Patienten mit Lungenkarzinom und Knochenmetastasen. Patienten mit weiteren Metastasen in anderen Organsystemen wurden ebenfalls berücksichtigt. Kam es im Verlauf der Therapie ausschließlich zu einer Bestrahlung anderer Organsysteme trotz vorhandener Knochenmetastasen, wurden diese Patienten nicht berücksichtigt. Patienten bei denen zusätzlich zur ossären Bestrahlung, eine Bestrahlung des Primarius stattfand, wurden ebenfalls in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Für die Kontrollgruppe erfolgte die Suchanfrage nach Patienten mit Lungenkarzinom und Knochenmetastasen ohne im Verlauf der Therapie jemals bestrahlt worden zu sein. Eine Berücksichtigung erfolgte auch bei Patienten mit Metastasen in anderen Organsystemen zusätzlich zum Knochen. Die Auswahl der Patienten erfolgte zufällig. Im Anschluss wurden die Patientenakten eingesehen. Daten, die fehlten, wurden aus dem SAP-System, archivierten Patientenakten oder dem Tumorregister erhoben. Bei allen Patienten war das Therapieziel nicht einen abskopalen Effekt zu erreichen. Es handelt sich bei allen ausgewählten Patienten um eine palliative Behandlung.

Folgende Charakteristika sind uns bei der Erhebung wichtig gewesen: Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Konsumverhalten von Tabak in Form von Rauchen und Komorbiditäten. Komorbiditäten wurden eingeteilt in kardiovaskulär, endokrin, renal, gastrointestinal, pulmonal, psychisch und rheumatisch. Für das Alter bildeten wir um die Auswertung zu vereinfachen zwei Gruppen. Die eine Gruppe 65 Jahre und jünger und die andere Gruppe ab 66 Jahren.

Um einen Bezug zum relativen Gesundheitszustand zu bekommen, erfassten wir den ECOG bzw. KPS.

Folgende Tumorparameter wurden erhoben: Die genaue histologische Differenzierung in Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, Großzelliges Karzinom und Kleinzelliges Karzinom. Das Ansprechen nach Radiotherapie bzw. systemischer Therapie wurde anhand von CT bzw. PET-CT Untersuchungen erfasst. Wir unterteilten das Verhalten des Primärtumors und der Metastasen nach RECIST in komplett Remission, partielle Remission, Progression und in Stable Disease.[76] Es erfolgte die Erhebung der Gesamtüberlebenszeit. Die Unterteilung der Therapie erfolgte in eine alleinige Radiotherapie und eine multimodale Therapie mit systemischer Therapie und

Radiotherapie. Bezug nehmend auf die Radiotherapie interessierte uns die Anzahl der Sitzungen, die auf den Tumor einwirkende Gesamtdosis sowie die Region, die bestrahlt wurde. Zudem überprüften wir, ob der Patient vor der Radiotherapie (innerhalb vier Wochen vor Radiotherapie) eine Therapieumstellung bekam und ob die bereits erhaltene bzw. umgestellte Therapie in Verbindung mit Kortison erfolgte. Wir begrenzten den Zeitraum der Umstellung auf innerhalb von vier Wochen vor der Radiotherapie. Die systemische Therapie unterteilten wir in die gängigen Medikamente und deren Kombinationspräparate.

Um den Status des Immunsystems zu erfassen, dokumentierten wir CRP, die Anzahl von Leukozyten und Thrombozyten bei Beginn (bis zu einer Woche vor Beginn der Radiotherapie), in der Mitte und am Ende der Radiotherapie. Hier ist zu sagen, dass sich die Dokumentation als äußerst schwierig erwiesen hat, da die Labordaten nicht immer vollständig vorhanden waren.

Weitere wichtige Unterscheidungen waren für uns, die Anzahl der Metastasen (< 5 oder >5), die Lokalität der Metastasen, in welchen Knochen und ob nur im Knochen oder in Kombination mit weiteren Organsystemen sich die Metastasen befanden.

Alle diese Daten wurden retrospektiv erfasst.

Nach Erfassung der Daten erfolgte das Anlegen von Tabellen für jeden einzelnen Patienten. Im Anschluss erfolgte die nummerische Codierung der Daten zur statistischen Auswertung.

3.2 Beschreibung der angewandten statistischen Methoden

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS (Statistical Program for the Social Science) für Windows, Version 24.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der metrischen Variablen erfolgte als Mittelwerte und Mediane, während die Streumaße als Standardabweichungen und Quartile angegeben wurden. Die kategorisierten bzw. nominalen Daten wurden als absolute und relative Häufigkeit angegeben. Die metrischen Variablen wurden mittels des Kolmogorow-Smirnow-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Die getesteten Variablen wiesen überwiegend keine Normalverteilung auf (Kolmogorow-Smirnow-Test: $p < 0,05$). Bei den Vergleichen der Stichproben wurden daher durchgehend nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen. Beim Vergleich von 2 unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Beim Vergleich von mehr als 2 verbundenen, nicht normalverteilten Stichproben wurde der Friedman-Test verwendet.

Die kategorisierten Daten dagegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet um Behandlungsgruppen auf die zugrunde liegenden demographischen Daten zu vergleichen.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p -Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde.

Die Überlebensstatistiken wurden mit Kaplan-Meier-Analysen (Kaplan und Meier 1958) durchgeführt. Dabei wurden kontinuierliche Daten durch den Median kategorisiert, so dass ein Vergleich der Mortalität in den beiden Gruppen erfolgen konnte. Als Testverfahren zum Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde Log Rank angewendet.

Die Grafiken wurden ebenfalls mit SPSS erstellt. Zur Darstellung der Mediane und Quartilsabstände wurden Box Plots angefertigt. Während in den Boxen der Median sowie die 25.-75. Perzentile aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind. Die Ausreißer sind dabei Werte, die zwischen 1 1/2 - 3 Boxlängen außerhalb der Box lagen; sie sind in den Grafiken als Kreise dargestellt, während Extremwerte, die mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden, als Kreuze aufgetragen sind. Die kategorisierten Daten wurden grafisch mit Hilfe von gruppierten Balkendiagrammen dargestellt.

3.2.1 Verschlüsselung der Daten

Die Daten wurden mit Hilfe einer Microsoft-Datenbank erfasst und in eine verschlüsselte Form überführt um eine Berechnung mittels SPSS zu ermöglichen. Die Patientennamen wurden durch eine fortlaufende Nummer codiert, sodass eine anonyme Auswertung stattfinden konnte. Es wurden für die Verschlüsselung der gesamten Daten Zahlencodes verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenauswahl

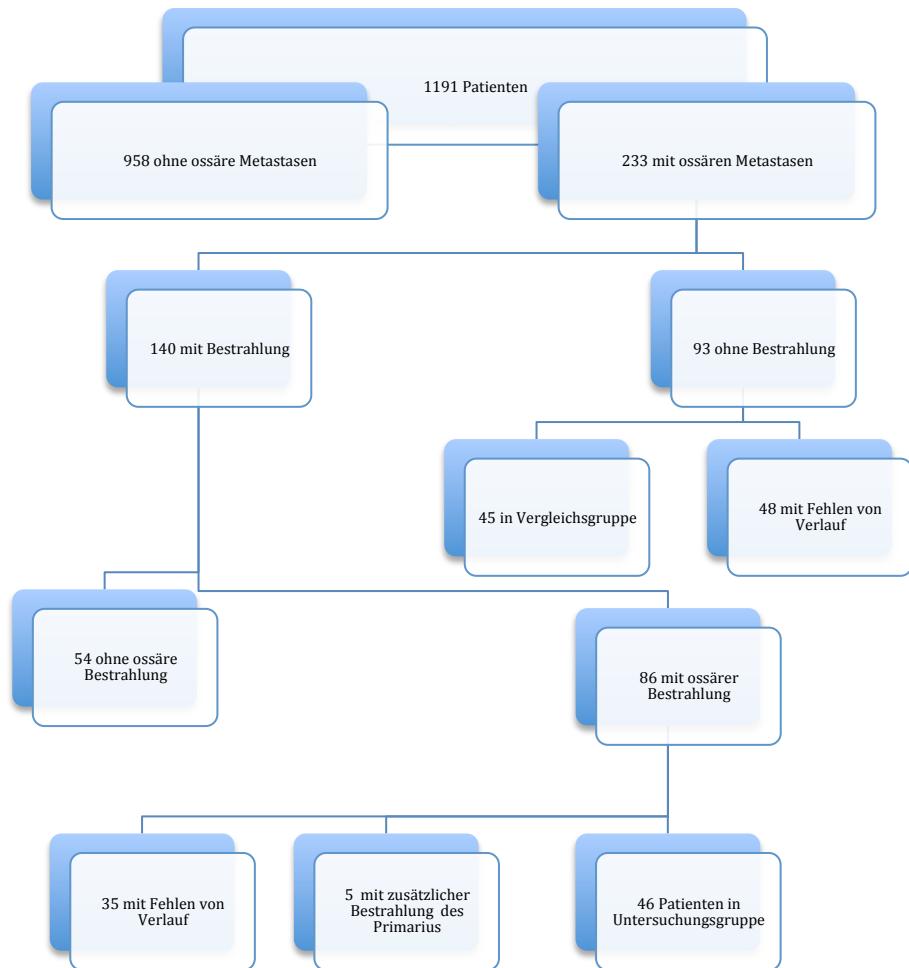


Abbildung 1: Übersicht über die Auswahl der Patienten bei SAP

Es wurden mittels der SAP-Suchanfrage 1191 Patienten in unserem Zeitraum erfasst. Von diesen hatten 233 Patienten ossäre Metastasen. 140 Patienten wurden mit Radiotherapie behandelt. 93 Patienten verblieben ohne Radiotherapie. Aus der Gruppe der mit Radiotherapie behandelten wurden 86 ossär bestrahlt. Von diesen konnten 46 ausgewertet werden, da bei 35 Patienten eine Verlaufsdocumentation nicht nachvollziehbar war. Bei fünf Patienten wurde zusätzlich zu den ossären Metastasen der Primarius bestrahlt. Von den 93 Patienten ohne Bestrahlung konnten nur 45 in die Vergleichsgruppe aufgenommen werden, da bei 48 der Verlauf nicht nachvollziehbar war.

4.2 Tabellenerklärungen

Die Tabellen haben eine Unterteilung in sich, in denen die einzelnen Gruppen nochmal in sich selber und miteinander verglichen werden. In der Spalte mit der Beschriftung „% innerhalb von Geschlecht/Raucher/....“ werden die untersuchten Merkmale nochmals zwischen der Kontrollgruppe und der Bestrahlungsgruppe verglichen. Im Weiteren werden in den Spalten „% innerhalb der Gruppe“ die Ausprägung der Merkmale innerhalb der Kontrollgruppe bzw. der Bestrahlungsgruppe prozentual verglichen. Als Beispiel nehmen wir die Tabelle mit der Geschlechterverteilung.

In dieser Studie wurden insgesamt 91 Patienten dokumentiert. Davon waren 33 Patienten weiblichen Geschlechts. In der Kontrollgruppe gab es 16 Frauen (48,5%) und in der Bestrahlungsgruppe 17 Frauen (51,5 %), bei einem Vergleich der Frauen unter sich (Spalte: % innerhalb von Geschlecht). In der Kontrollgruppe gab es insgesamt 45 Patienten. Von diesen 45 Patienten waren 16 Patienten weiblichen Geschlechts und 29 Patienten männlichen Geschlechts. Das ergibt einen prozentualen Vergleich von 35,6 % Frauen und 64,4 % Männer (Spalte: % innerhalb von Gruppe)

In den Tabellen wird bei dem Chi-Quadrat-Test die Abkürzung df verwendet. Df steht in diesem Falle für degree of freedom, was den Freiheitsgraden des Tests entspricht.

4.3 Patientencharakteristika

4.3.1 Geschlecht, Alter und Nikotinkonsum

Von insgesamt 91 Patienten dieser Arbeit waren 33 Frauen (36,3 %) und 58 Männer (63,7 %). Es überwiegt der Männeranteil in beiden Gruppen (Tabelle 2). Das Erkrankungsalter lag zwischen 35 und 83 Jahren bei einem medianen Alter von 59 Jahren. 30 Patienten (33%) waren Nie-Raucher und 61 Patienten waren aktive Raucher oder haben erst nach Diagnosestellung aufgehört zu rauchen. Zwischen beiden Gruppen gibt es keine wesentlichen Unterschiede bezüglich dieser Charakteristika (Tabelle 3).

Tabelle 2: Geschlechterverteilung bei der Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe

		Gruppe		Gesamt
		Kontrollgruppe	Bestrahlungsgruppe	
Geschlecht	weiblich	Anzahl	16	33
		% innerhalb von Geschlecht	48,5%	100,0%
		% innerhalb von Gruppe	35,6%	36,3%
	männlich	Anzahl	29	58
		% innerhalb von Geschlecht	50,0%	100,0%
		% innerhalb von Gruppe	64,4%	63,7%
Gesamt		Anzahl	45	91
		% innerhalb von Geschlecht	49,5%	100,0%
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%

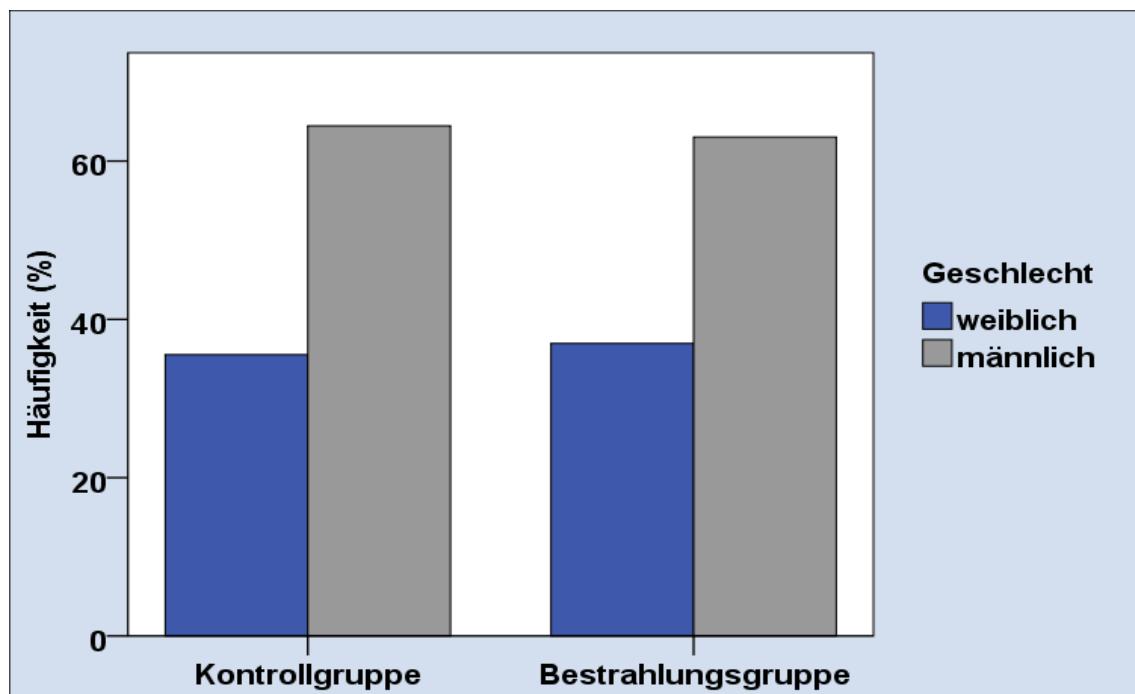


Abbildung 2: Geschlechterverteilung bei der Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,019	1	,889		
Exakter Test nach Fisher				1,000	
Anzahl der gültigen Fälle	91				,532

- a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Tabelle 3: Raucher bei der Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe

			Gruppe		Gesamt
			Kontrollgruppe	Bestrahlungsgruppe	
Raucher	nein	Anzahl	15	15	30
		% innerhalb von	50,0%	50,0%	100,0%
		Raucher			
	ja	% innerhalb von	33,3%	32,6%	33,0%
		Gruppe			
		Anzahl	30	31	61
Gesamt	nein	% innerhalb von	49,2%	50,8%	100,0%
		Raucher			
		% innerhalb von	66,7%	67,4%	67,0%
	ja	Gruppe			
		Anzahl	45	46	91
		% innerhalb von	49,5%	50,5%	100,0%
	ja	Raucher			
		% innerhalb von	100,0%	100,0%	100,0%
		Gruppe			

Fisher-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-stitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,005	1	,941		
Exakter Test nach Fisher				1,000	
Anzahl der gültigen Fälle	91				,559

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

4.3.2 Aktivitäts-Indices der Patienten

Der ECOG-Status der Patienten reichte von null bis vier. Dabei wiesen 20 Patienten einen Status 0 (22,5%), 46 Patienten einen Status 1 (51,7%), 14 Patienten (15,7%) einen Status 2, acht Patienten einen Status 3 (9,0%) und ein Patient einen Status 4 (1,1%) auf.

Von zwei Patienten war weder der KPS noch der ECOG-Status bekannt (Tabelle 4).

Von 19 Patienten konnten wir den KPS ermitteln. Dieser reichte bei den Ermittelten von 70% bis 100% (Median 80 %).

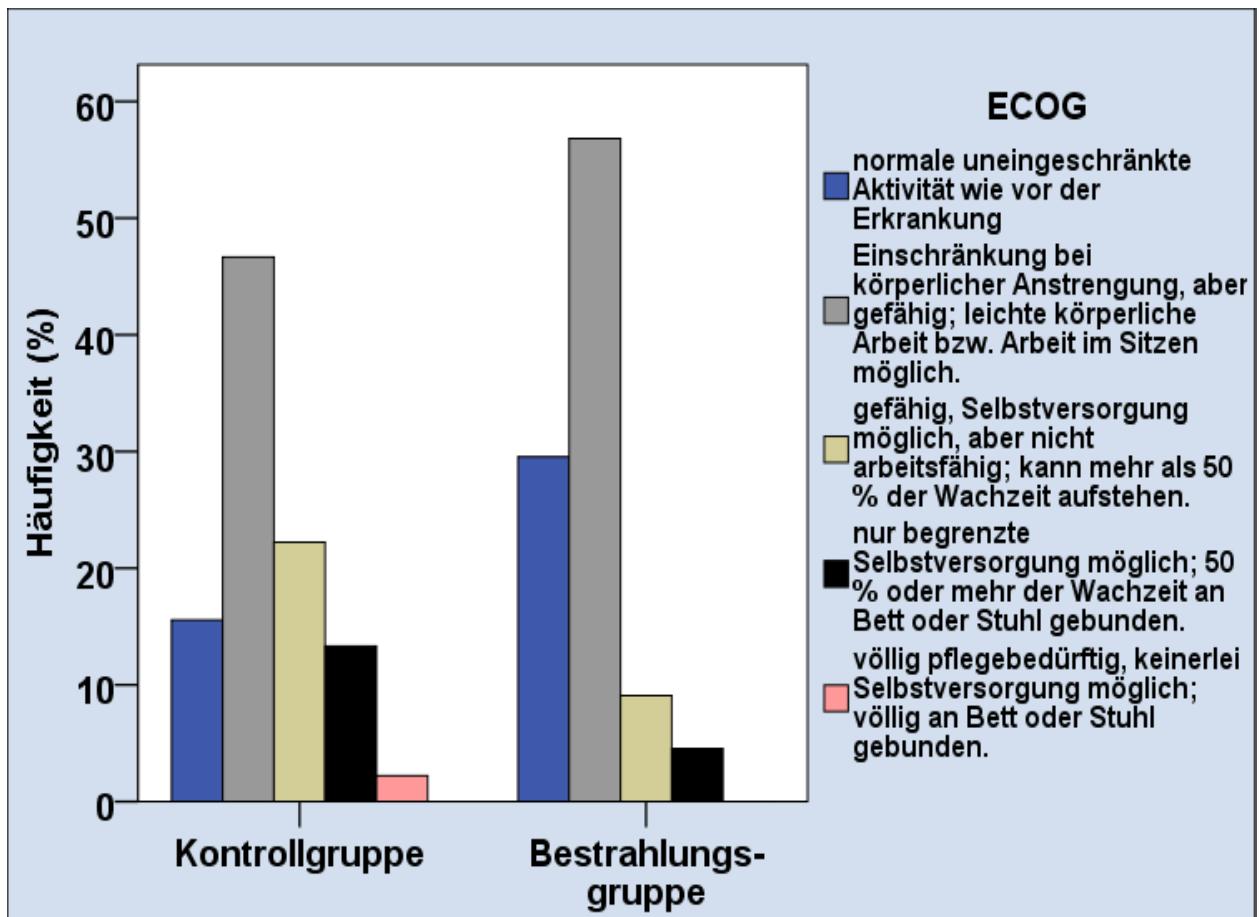


Abbildung 3: ECOG bei der Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe

Tabelle 4: ECOG bei der Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe

ECOG	Gruppe		Gesamt
	Kontrollgruppe	Bestrahlungsgruppe	
0	Anzahl	7	13
normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung	% innerhalb von ECOG Gruppe	35,0% 15,6%	20 100,0% 22,5%
1	Anzahl	21	25
Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich.	% innerhalb von ECOG Gruppe	45,7% 46,7%	46 100,0% 51,7%
2	Anzahl	10	4
gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen.	% innerhalb von ECOG Gruppe	71,4% 22,2%	14 100,0% 15,7%
3	Anzahl	6	2
nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.	% innerhalb von ECOG Gruppe	75,0% 13,3%	8 100,0% 9,0%
4	Anzahl	1	0
völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.	% innerhalb von ECOG Gruppe	100,0% 2,2%	1 100,0% 1,1%
Gesamt	Anzahl	45	44
	% innerhalb von ECOG Gruppe	50,6% 100,0%	89 100,0% 100,0%

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	7,709	4	,103
Anzahl der gültigen Fälle	89		

a. 4 Zellen (40,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Zusammenfassend gab es zwischen der Bestrahlungsgruppe und der Kontrollgruppe bezüglich der Merkmale Geschlecht, Raucherstatus, Alter sowie ECOG-Status keinen signifikanten Unterschied.

4.3.3 Komorbidität der Patienten

Die häufigsten Begleiterkrankungen der Patienten waren kardio-vaskulärer Genese (53,9%) oder endokriner Genese (27,5 %), gefolgt von pulmonalen Erkrankungen (18,7 %), renalen Erkrankungen (9,9 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und psychischer Erkrankungen mit jeweils (5,5%) sowie rheumatischen Erkrankungen (4,4%).

Tabelle 5: Nebendiagnose kardiovaskulär bei der Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe

		Gruppe		Gesamt
		Kontrollgruppe	Bestrahlungsgruppe	
Nebendiagnose kardiovaskulär	nein	Anzahl	18	24
		% innerhalb von	42,9%	57,1%
		Nebendiagnose kardiovaskulär		100,0%
		% innerhalb von	40,0%	52,2%
		Gruppe		46,2%
	ja	Anzahl	27	22
		% innerhalb von	55,1%	44,9%
		Nebendiagnose kardiovaskulär		100,0%
		% innerhalb von	60,0%	47,8%
		Gruppe		53,8%
Gesamt		Anzahl	45	46
		% innerhalb von	49,5%	50,5%
		Nebendiagnose kardiovaskulär		100,0%
		% innerhalb von	100,0%	100,0%
		Gruppe		100,0%

Fisher-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,357	1	,244		
Exakter Test nach Fisher				,295	
Anzahl der gültigen Fälle	91				,170

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Tabelle 6: : Nebendiagnose endokrin bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe

			Gruppe		Gesamt
			Kontrollgruppe	Bestrahlungsgruppe	
Nebendiagnose	nein	Anzahl	29	37	66
endokrin		% innerhalb von	43,9%	56,1%	100,0%
		Nebendiagnose			
		endokrin			
		% innerhalb von	64,4%	80,4%	72,5%
		Gruppe			
	ja	Anzahl	16	9	25
		% innerhalb von	64,0%	36,0%	100,0%
		Nebendiagnose			
		endokrin			
		% innerhalb von	35,6%	19,6%	27,5%
		Gruppe			
Gesamt		Anzahl	45	46	91
		% innerhalb von	49,5%	50,5%	100,0%
		Nebendiagnose			
		endokrin			
		% innerhalb von	100,0%	100,0%	100,0%
		Gruppe			

Fisher-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,919	1	,088		
Exakter Test nach Fisher				,104	
Anzahl der gültigen Fälle	91				,070

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

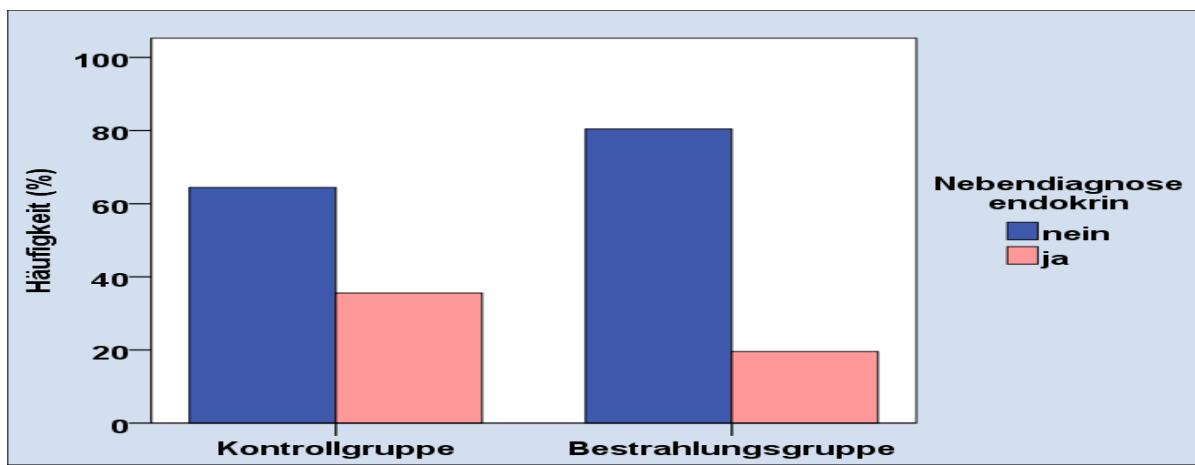


Abbildung 4 Nebendiagnose endokrin bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe

Tabelle 7: Nebendiagnose pulmonal bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe

		Gruppe		Gesamt
		Kontrollgruppe	Bestrahlungsgruppe	
Nebendiagnose	nein	Anzahl	37	74
pulmonal		% innerhalb von	50,0%	100,0%
		Nebendiagnose		
		pulmonal		
		% innerhalb von	82,2%	81,3%
		Gruppe		
	ja	Anzahl	8	17
		% innerhalb von	47,1%	100,0%
		Nebendiagnose		
		pulmonal		
		% innerhalb von	17,8%	18,7%
		Gruppe		
Gesamt		Anzahl	45	91
		% innerhalb von	49,5%	100,0%
		Nebendiagnose		
		pulmonal		
		% innerhalb von	100,0%	100,0%
		Gruppe		

Fisher-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-stitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,048	1	,827		
Exakter Test nach Fisher				1,000	
Anzahl der gültigen Fälle	91				,520

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Tabelle 8: Nebendiagnose renal bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe

			Gruppe		Gesamt
			Kontrollgruppe	Bestrahlungsgruppe	
Nebendiagnose renal	nein	Anzahl	39	43	82
		% innerhalb von	47,6%	52,4%	100,0%
		Nebendiagnose renal			
	ja	% innerhalb von	86,7%	93,5%	90,1%
		Gruppe			
Gesamt	ja	Anzahl	6	3	9
		% innerhalb von	66,7%	33,3%	100,0%
		Nebendiagnose renal			
		% innerhalb von	13,3%	6,5%	9,9%
		Gruppe			

Fischer-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-stsig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,048	1	,827		
Exakter Test nach Fisher				1,000	
Anzahl der gültigen Fälle	91				,520

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Tabelle 9: Nebendiagnose Magen-Darm bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe

			Gruppe		Gesamt
			Kontrollgruppe	Bestrahlungsgruppe	
Nebendiagnose	nein	Anzahl	44	42	86
gastrointestinal		% innerhalb von	51,2%	48,8%	100,0%
		Nebendiagnose			
		gastrointestinal			
		% innerhalb von	97,8%	91,3%	94,5%
		Gruppe			
	ja	Anzahl	1	4	5
		% innerhalb von	20,0%	80,0%	100,0%
		Nebendiagnose			
		gastrointestinal			
		% innerhalb von	2,2%	8,7%	5,5%
		Gruppe			
Gesamt		Anzahl	45	46	91
		% innerhalb von	49,5%	50,5%	100,0%
		Nebendiagnose			
		gastrointestinal			
		% innerhalb von	100,0%	100,0%	100,0%
		Gruppe			

Fisher-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,836	1	,175		
Exakter Test nach Fisher				,361	
Anzahl der gültigen Fälle	91				,187

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Tabelle 10: Nebendiagnose psychisch bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe

			Gruppe		Gesamt
			Kontrollgruppe	Bestrahlungsgruppe	
Nebendiagnose psychisch	nein	Anzahl	43	43	86
		% innerhalb von	50,0%	50,0%	100,0%
		Nebendiagnose psychisch			
		% innerhalb von	95,6%	93,5%	94,5%
		Gruppe			
	ja	Anzahl	2	3	5
		% innerhalb von	40,0%	60,0%	100,0%
		Nebendiagnose psychisch			
		% innerhalb von	4,4%	6,5%	5,5%
		Gruppe			
Gesamt		Anzahl	45	46	91
		% innerhalb von	49,5%	50,5%	100,0%
		Nebendiagnose psychisch			
		% innerhalb von	100,0%	100,0%	100,0%
		Gruppe			

Fisher-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-stitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,189	1	,664		
Exakter Test nach Fisher				1,000	
Anzahl der gültigen Fälle	91				,511

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Tabelle 11: Nebendiagnose rheumatisch bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe

			Gruppe		Gesamt
			Kontrollgruppe	Bestrahlungsgruppe	
Nebendiagnose rheumatisch	nein	Anzahl % innerhalb von Nebendiagnose rheumatisch % innerhalb von Gruppe	44 50,6%	43 49,4%	87 100,0%
	ja	Anzahl % innerhalb von Nebendiagnose rheumatisch % innerhalb von Gruppe	1 25,0%	3 75,0%	4 100,0%
Gesamt		Anzahl % innerhalb von Nebendiagnose rheumatisch % innerhalb von Gruppe	45 49,5%	46 50,5%	91 100,0%

Fisher-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,001	1	,317		
Exakter Test nach Fisher				,617	
Anzahl der gültigen Fälle	91				,317

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

4.4 Krankheitscharakteristika

4.4.1 Histologie

Histologisch wurde bei der überwiegenden Zahl der Patienten (66 Patienten (72,5 %)) ein Adenokarzinom, bei zwei Patienten (2,2%) ein Großzelliges Lungenkarzinom, bei acht Patienten (8,8 %) ein Plattenepithelkarzinom und bei 15 Patienten (16,5%) ein kleinzelliges Lungenkarzinom nachgewiesen. Zwischen beiden Gruppen gab es keinen wesentlichen Unterschied.

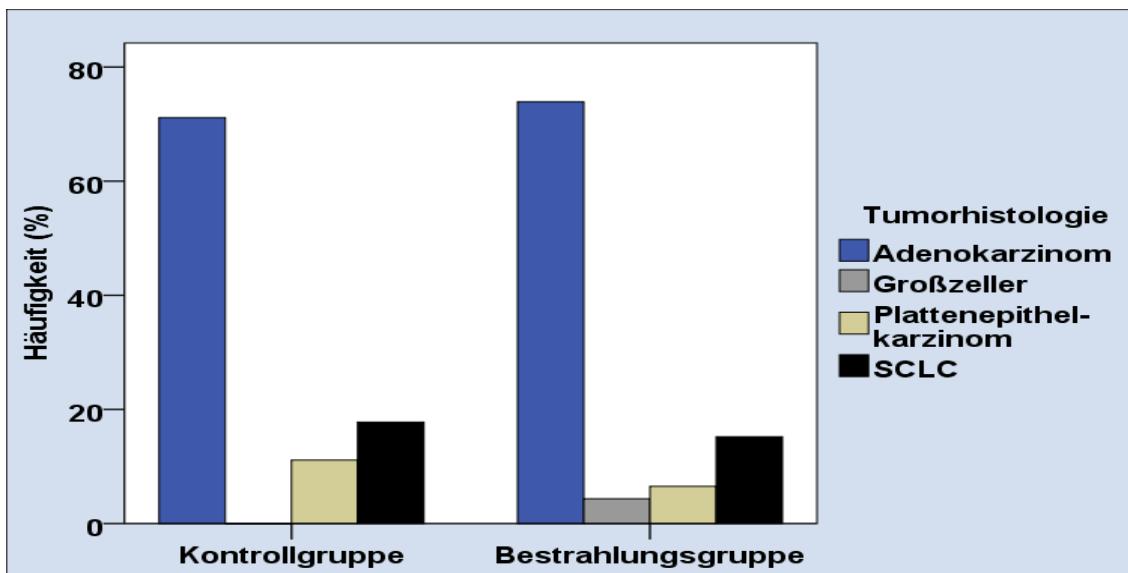


Abbildung 5: Tumorhistologie bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe

Tabelle 12: Tumorhistologie bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe

Tumorhistologie	Gruppe		Gesamt
	Kontrollgruppe	Bestrahlungsgruppe	
Adenokarzinom	Anzahl	32	66
	% innerhalb von	48,5%	51,5%
	Tumorhistologie		100,0%
	% innerhalb von Gruppe	71,1%	72,5%
Großzeller	Anzahl	0	2
	% innerhalb von	0,0%	100,0%
	Tumorhistologie		100,0%
	% innerhalb von Gruppe	0,0%	2,2%
Plattenepithelkarzinom	Anzahl	5	8
	% innerhalb von	62,5%	37,5%
	Tumorhistologie		100,0%
	% innerhalb von Gruppe	11,1%	8,8%
SCLC	Anzahl	8	15
	% innerhalb von	53,3%	46,7%
	Tumorhistologie		100,0%
	% innerhalb von Gruppe	17,8%	16,5%
Gesamt	Anzahl	45	91
	% innerhalb von	49,5%	50,5%
	Tumorhistologie		100,0%
	% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%

4.4.2 Anzahl der Metastasen

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gab es nur einen Patienten bei dem nur eine Metastase festgestellt wurde. Ein Patient hatte zwei Metastasen und ein Patient hatte drei Metastasen (jeweils 1,1%). Bei allen anderen Patienten wurden mehr als fünf Metastasen diagnostiziert.

Tabelle 13: Metastasen bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe

	Metastasen (n)		
	Gruppe		
	Kontrollgruppe	Bestrahlungsgruppe	gesamt
Mittelwert	5,80	5,93	5,87
Standardabweichung	,94	,44	,73
Perzentil 25	6,00	6,00	6,00
Median	6,00	6,00	6,00
Perzentil 75	6,00	6,00	6,00
Minimum	1	3	1
Maximum	6	6	6
Anzahl	45	46	91
Gültige Anzahl	45	46	91

6 steht für mehr als 5 Metastasen

4.4.3 Betroffene Organsysteme

Bei den meisten Patienten (39 (42,9%)) waren vier Organsysteme betroffen, gefolgt von 26 Patienten (28,6 %) mit drei betroffenen Organsystemen, 14 Patienten (15,4%) mit fünf betroffenen Organsystemen, 11 Patienten (12,1%) mit zwei betroffenen Organsystemen und einem Patienten (1,1%) mit sechs betroffenen Organsystemen.

Tabelle 14: betroffene Organsysteme bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe

	betroffene Organsysteme (n)		
	Gruppe		
	Kontrollgruppe	Bestrahlungsgruppe	gesamt
Mittelwert	3,76	3,59	3,67
Standardabweichung	,98	,88	,93
Perzentil 25	3,00	3,00	3,00
Median	4,00	4,00	4,00
Perzentil 75	4,00	4,00	4,00
Minimum	2	2	2
Maximum	6	5	6
Anzahl	45	46	91
Gültige Anzahl	45	46	91

4.5 Therapie des Lungenkarzinoms und der Metastasen

4.5.1 Systemische Therapie

Die Großzahl der Patienten erhielt als Erstlinien-Therapie die Kombination Carbo- oder Cisplatin mit Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel-Karzinome). 23 Patienten aus der Kontrollgruppe und 22 Patienten aus der Bestrahlungsgruppe wurden mit dieser Kombination behandelt. Der Anteil der Patienten, welche mit dieser Kombination behandelt wurden, war in beiden Gruppen annähernd gleich. Die zweithäufigste Therapie (12 Patienten (13,2%)) bestand aus der Kombination Carbo- oder Cisplatin mit Etoposid (kleinzellige Karzinome). Aus der Bestrahlungsgruppe erhielten acht Patienten und aus der Kontrollgruppe lediglich vier Patienten diese Therapie. Ebenfalls 12 Patienten (13,2%) erhielten keine systemische Therapie. Unter den 12 Patienten (13,2%) sind neun aus der Kontrollgruppe und drei aus der Bestrahlungsgruppe. Im Verlauf der Erkrankung bekamen 25 Patienten (27,5%) eine Zweitlinientherapie, 12 Patienten (13,2%) eine Drittlinientherapie. systemische Therapie und drei Patienten (3,3%) eine Viertlinientherapie.

Tabelle 15: Systemische Therapie bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe

systemische Therapie	Gruppe			Gesamt
	Kontrollgruppe	Bestrahlungsgruppe		
keine	Anzahl % innerhalb von systemische Therapie % innerhalb von Gruppe	9 75,0% 20,0%	3 25,0% 6,5%	12 100,0% 13,2%
Carboplatin oder Cisplatin/Pemetrexed	Anzahl % innerhalb von systemische Therapie % innerhalb von Gruppe	23 51,1% 51,1%	22 48,9% 47,8%	45 100,0% 49,5%
Afatinib	Anzahl % innerhalb von systemische Therapie % innerhalb von Gruppe	0 0,0% 0,0%	2 100,0% 4,3%	2 100,0% 2,2%
Carboplatin oder Cisplatin/Etoposid	Anzahl % innerhalb von systemische Therapie % innerhalb von Gruppe	4 33,3% 8,9%	8 66,7% 17,4%	12 100,0% 13,2%
Erlotinib	Anzahl % innerhalb von systemische Therapie % innerhalb von Gruppe	1 20,0% 2,2%	4 80,0% 8,7%	5 100,0% 5,5%
Etoposid	Anzahl % innerhalb von systemische Therapie % innerhalb von Gruppe	0 0,0% 0,0%	2 100,0% 4,3%	2 100,0% 2,2%
Cisplatin oder Carboplatin/Gemcitabin	Anzahl % innerhalb von systemische Therapie % innerhalb von Gruppe	4 100,0% 8,9%	0 0,0% 0,0%	4 100,0% 4,4%
Pemetrexed mono	Anzahl % innerhalb von systemische Therapie % innerhalb von Gruppe	2 66,7% 4,4%	1 33,3% 2,2%	3 100,0% 3,3%
Navelbine	Anzahl % innerhalb von systemische Therapie % innerhalb von Gruppe	1 100,0% 2,2%	0 0,0% 0,0%	1 100,0% 1,1%
Cis-oder Carboplatin/Paclitaxel	Anzahl % innerhalb von systemische Therapie % innerhalb von Gruppe	0 0,0% 0,0%	2 100,0% 4,3%	2 100,0% 2,2%
Cis oder Carboplatin/Vinorelbin	Anzahl % innerhalb von systemische Therapie % innerhalb von Gruppe	1 33,3% 2,2%	2 66,7% 4,3%	3 100,0% 3,3%
Gesamt	Anzahl % innerhalb von systemische Therapie % innerhalb von Gruppe	45 49,5% 100,0%	46 50,5% 100,0%	91 100,0% 100,0%

4.5.2 Umstellung der systemischen Therapie vor Radiotherapie

In unserer Untersuchung von 46 Patienten, die eine Radiotherapie bekamen, wurde bei sieben Patienten (15,2%) vor der Radiotherapie die systemische Therapie umgestellt.

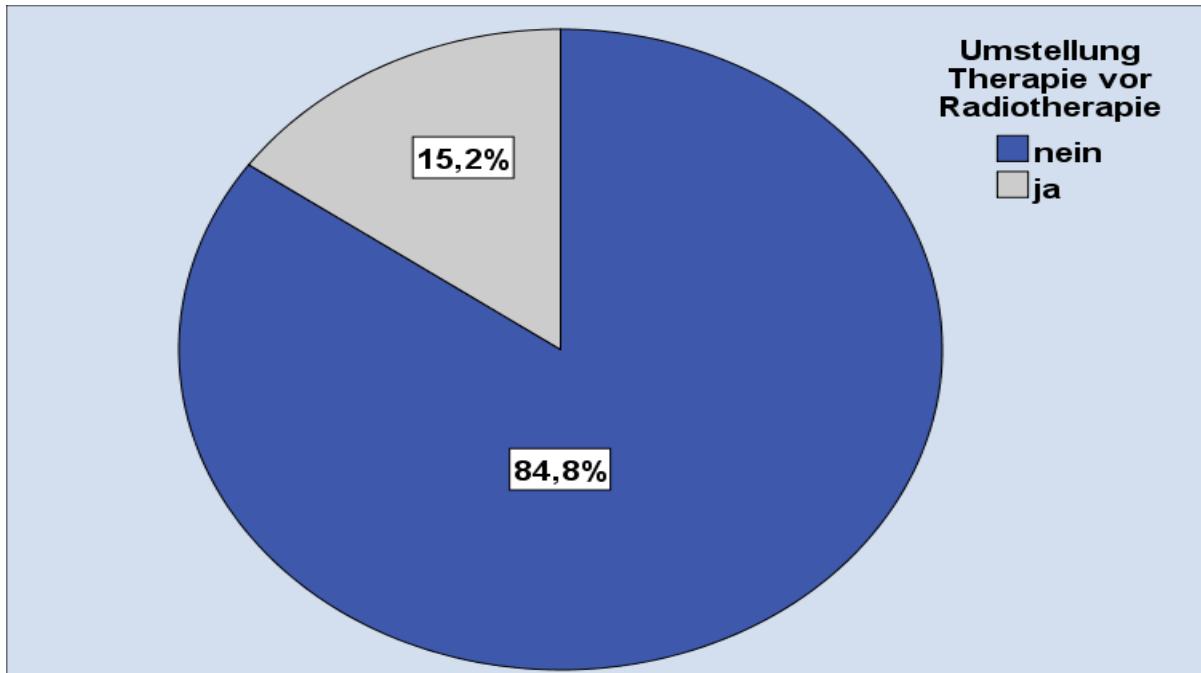


Abbildung 6: Umstellung der systemischen Therapie vor Radiotherapie

Tabelle 16: Umstellung der systemischen Therapie vor Radiotherapie

	Häufigkeit	Prozent
nein	39	84,8
ja	7	15,2
Gesamt	46	100,0

4.6 Dexamethason während der Radiotherapie

Von unseren 46 Patienten bekamen 22 Patienten (47,8%) keine Dexamethasontherapie während der Bestrahlung, 22 (57,8%) bekamen Dexamethason und bei zwei Patienten (4,3%) fehlten die Angaben.

Tabelle 17: Dexamethason während der Radiotherapie

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
nein	22	47,8	50,0
ja	22	47,8	50,0
Gesamt	44	95,7	100,0
Fehlend	2	4,3	
Gesamt	46	100,0	

4.7 Bestrahlte Regionen

Von den 46 bestrahlten Patienten, wurden 27 Patienten (58,7%) an der Wirbelsäule, zehn Patienten (21,7%) in der Region des Beckens und vier Patienten (8,7%) am Schädel bestrahlt. Bei jeweils zwei Patienten (4,3%) wurde eine der oberen Extremitäten und eine Rippe bestrahlt. Bei einem Patienten (2,2%) ist lediglich dokumentiert, dass er bestrahlt wurde, ohne Angabe der Region, da die Bestrahlung außerhalb unserer Klinik stattfand.

Bei 22 Patienten (47,8 %) wurde eine 2. Region im Krankheitsverlauf bestrahlt. 11 Patienten (23,9 %) wurden dabei an der Wirbelsäule, fünf Patienten (10,9%) am Becken, drei Patienten (4,4%) an der oberen Extremität und ein Patient (2,2%) an der unteren Extremität bestrahlt.

Bei sechs Patienten (13,0%) wurde eine 3. Region und bei zwei Patienten (4,3%) eine 4. Region bestrahlt.

Die Wirbelsäule war damit die meist befallene ossäre Region in dieser Arbeit.

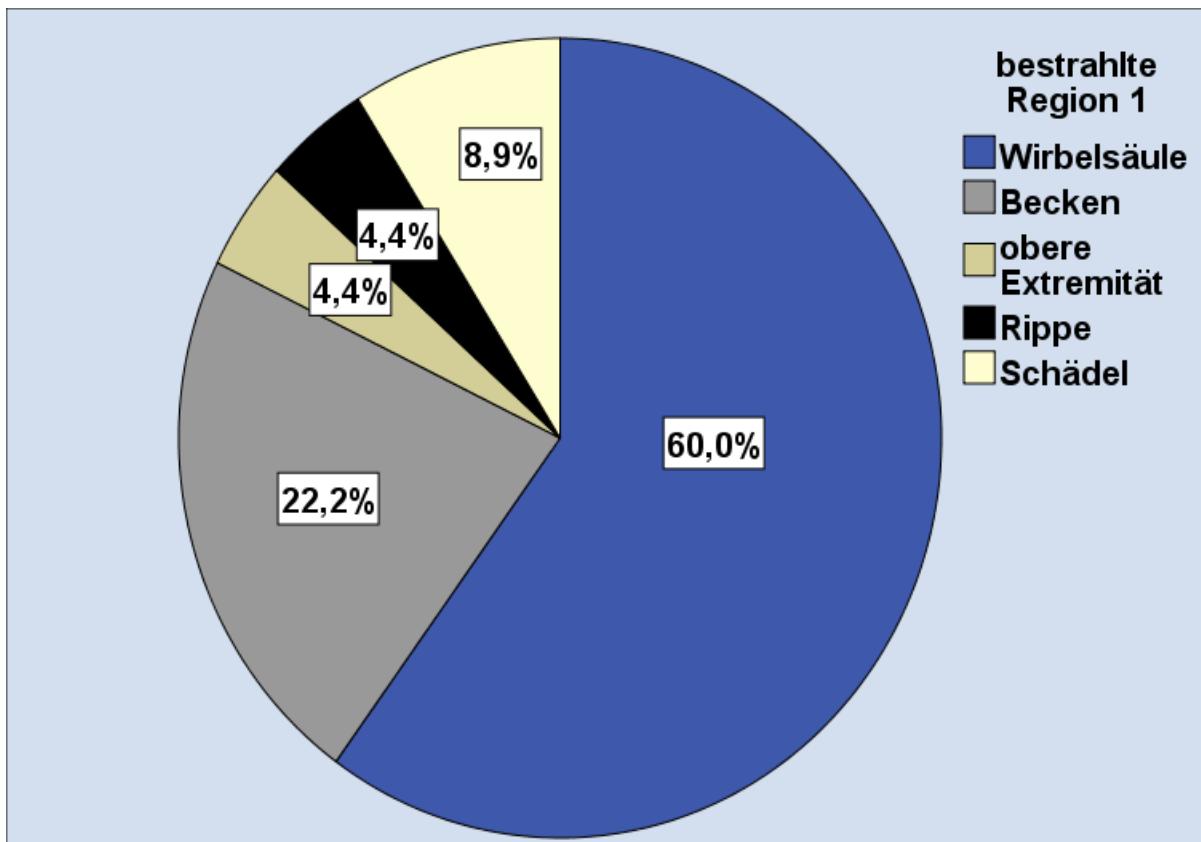


Abbildung 7: bestrahlte Regionen (1)

Tabelle 18: bestrahlte Regionen (1)

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Wirbelsäule	27	58,7	60,0
Becken	10	21,7	22,2
obere Extremität	2	4,3	4,4
Rippe	2	4,3	4,4
Schädel	4	8,7	8,9
Angaben vorhanden	45	97,8	100,0
Angaben fehlend	1	2,2	
Gesamtheit der bestrahlten Patienten	46	100,0	

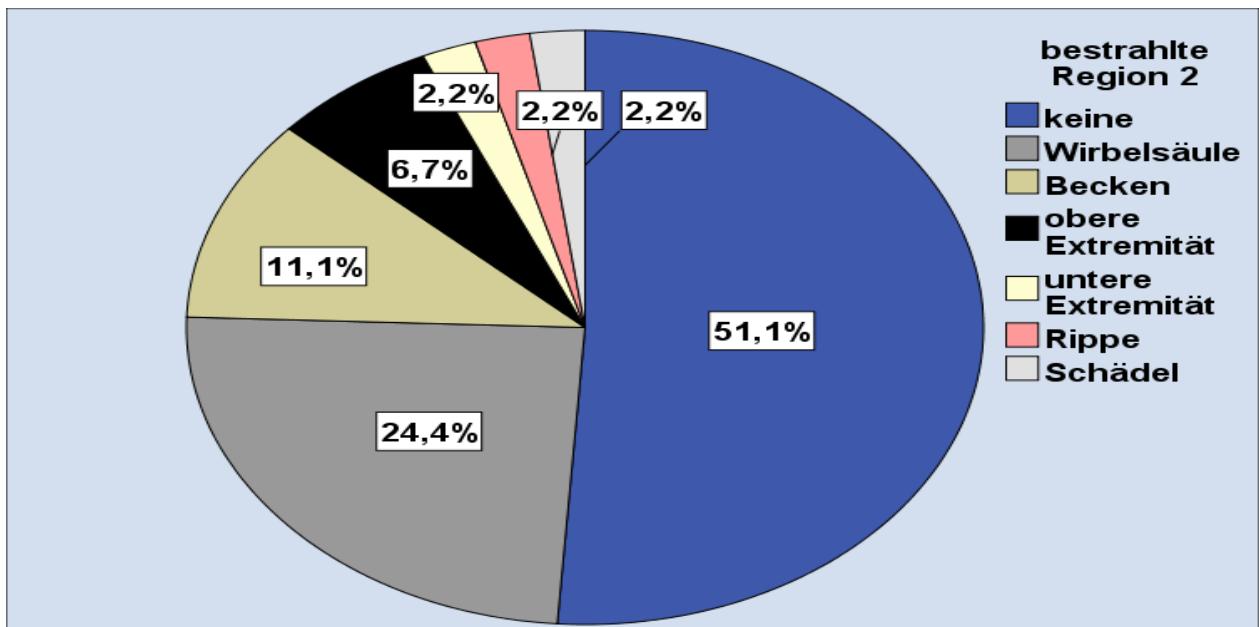


Abbildung 8: bestrahlte Regionen (2)

Tabelle 19: bestrahlte Regionen 2

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Keine Bestrahlung	23	50,0	51,1
Wirbelsäule	11	23,9	24,4
Becken	5	10,9	11,1
obere Extremität	3	6,5	6,7
untere Extremität	1	2,2	2,2
Rippe	1	2,2	2,2
Schädel	1	2,2	2,2
Angaben vorhanden	45	97,8	100,0
Angaben fehlend	1	2,2	
Gesamtheit aller bestrahlten Patienten	46	100,0	

Tabelle 20: bestrahlte Regionen 3

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Keine Bestrahlung	39	84,8	86,7
Wirbelsäule	3	6,5	6,7
Becken	1	2,2	2,2
obere Extremität	1	2,2	2,2
untere Extremität	1	2,2	2,2
Angaben vorhanden	45	97,8	100,0
Angaben fehlend	1	2,2	
Gesamt	46	100,0	

Tabelle 21: bestrahlte Regionen 4

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Keine Bestrahlung	43	93,5	95,6
untere Extremität	2	4,3	4,4
Angaben vorhanden	45	97,8	100,0
Angaben fehlend	1	2,2	
Gesamt	46	100,0	

4.8 Einzeldosis bei Bestrahlung

Von den 46 bestrahlten Patienten, erhielten 44 (95,7%) eine hypofraktionierte Bestrahlung. Bei zwei Patienten (4,3%) war die Art der Bestrahlung in der internistischen Patientenakte nicht dokumentiert. Die Einzeldosen der 1. Bestrahlungsserie lagen zwischen 2,5 und 4,0 Gy.

Einzeldosis bei der 1. Bestrahlungsserie (Gy)

N	auswertbar	44
	Daten fehlend	2
Mittelwert		2,898
Median		3,000
Standardabweichung		,3825
Minimum		2,5
Maximum		4,0
Perzentile	25	2,500
	50	3,000
	75	3,000

4.9 Gesamtdosis der Bestrahlung

Die Gesamtdosis der Bestrahlung lag zwischen minimal 15 Gy und maximal 40 Gy (Median 30,00 Gy). Bei der 2. bestrahlten Region reichte die Gesamtdosis bis 47 Gy. Die Therapie wurde dabei mit 12 Fraktionen a 2,5 Gy angesetzt, mit einem zusätzlichen Boost, sodass die Gesamtdosis 47 Gy erreichte.

Gesamtdosis Bestrahlungsserie 1 (Gy)

N	auswertbar	44
	Daten fehlend	2
Mittelwert		31,034
Median		30,000
Standardabweichung		5,4798
Minimum		15,0
Maximum		40,0
Perzentile	25	30,000
	50	30,000
	75	35,000

4.10 Verlauf der Erkrankung bezogen auf das Verhalten des Primarius und der Metastasen

4.10.1 Verhalten des Primarius

Bei 31 Patienten (34,1%), 17 (54,8%) aus der Bestrahlungsgruppe und 14 (45,2%) aus der Kontrollgruppe, konnte bei der 1. Verlaufskontrolle eine komplette oder partielle Remission des Primarius festgestellt werden. Bei 18 Patienten (19,8%) kam es zu einer Progression. Bei 16 Patienten (17,6%) konnte eine Stable Disease nachgewiesen werden. 26 Patienten (28,6%) - 16 aus der Kontrollgruppe und 10 aus der Bestrahlungsgruppe - erhielten keine Bildgebung im Verlauf.

Bei der 2. Verlaufskontrolle gab es 20 Patienten (22,0%) - 15 aus der Kontrollgruppe und fünf aus der Bestrahlungsgruppe - mit einem Stable Disease. Nur bei fünf Patienten, vier aus der Bestrahlungsgruppe und einer aus der Kontrollgruppe, kam es zu einer weiteren Regression des Primarius. Bei 11 Patienten aus der Bestrahlungsgruppe und sechs Patienten aus der Kontrollgruppe kam es zu einer Progression des Primarius. 23 Patienten erhielten keine 2. Verlaufskontrolle.

Tabelle 22: Verhalten Primarius nach der 1. Verlaufskontrolle

			Gruppe		Gesamt
			Kontrollgruppe	Bestrahlungsgruppe	
Verhalten	keine	Anzahl	16	10	26
Primarius 1.		% innerhalb von	61,5%	38,5%	100,0%
Verlaufskontrolle		Verhalten Primarius 1.			
		Verlaufskontrolle			
		% innerhalb von Gruppe	35,6%	21,7%	28,6%
Regression	Anzahl	14		17	31
	% innerhalb von	45,2%		54,8%	100,0%
	Verhalten Primarius 1.				
	Verlaufskontrolle				
	% innerhalb von Gruppe	31,1%		37,0%	34,1%
Progression	Anzahl	8		10	18
	% innerhalb von	44,4%		55,6%	100,0%
	Verhalten Primarius 1.				
	Verlaufskontrolle				
	% innerhalb von Gruppe	17,8%		21,7%	19,8%
stable disease	Anzahl	7		9	16
	% innerhalb von	43,8%		56,3%	100,0%
	Verhalten Primarius 1.				
	Verlaufskontrolle				
	% innerhalb von Gruppe	15,6%		19,6%	17,6%
Gesamt	Anzahl	45		46	91
	% innerhalb von	49,5%		50,5%	100,0%
	Verhalten Primarius 1.				
	Verlaufskontrolle				
	% innerhalb von Gruppe	100,0%		100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,136	3	,545
Anzahl der gültigen Fälle	91		

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

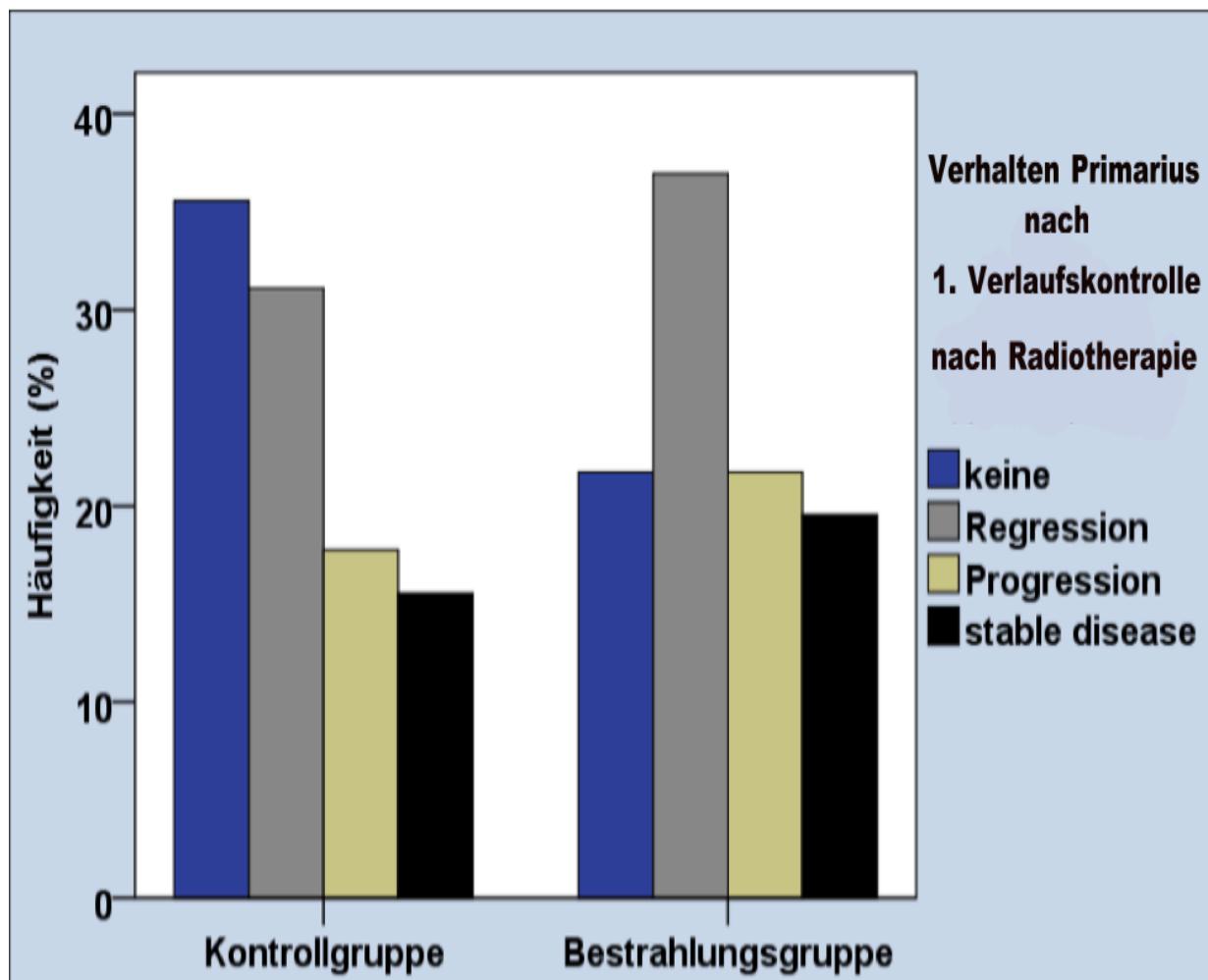


Abbildung 9: Verhalten Primarius nach der 1. Verlaufskontrolle

Tabelle 23: Verhalten Primarius nach der 2. Verlaufskontrolle

			Gruppe		Gesamt
			Kontrollgruppe	Bestrahlungsgruppe	
Verhalten Primarius 2.	keine Verlaufskontrolle	Anzahl	25	24	49
		% innerhalb von	51,0%	49,0%	100,0%
		Verhalten Primarius 2.			
		Verlaufskontrolle			
		% innerhalb von Gruppe	55,6%	52,2%	53,8%
Regression	Anzahl	4		1	5
	% innerhalb von	80,0%		20,0%	100,0%
	Verhalten Primarius 2.				
	Verlaufskontrolle				
	% innerhalb von Gruppe	8,9%		2,2%	5,5%
Progression	Anzahl	11		6	17
	% innerhalb von	64,7%		35,3%	100,0%
	Verhalten Primarius 2.				
	Verlaufskontrolle				
	% innerhalb von Gruppe	24,4%		13,0%	18,7%
stable disease	Anzahl	5		15	20
	% innerhalb von	25,0%		75,0%	100,0%
	Verhalten Primarius 2.				
	Verlaufskontrolle				
	% innerhalb von Gruppe	11,1%		32,6%	22,0%
Gesamt	Anzahl	45		46	91
	% innerhalb von	49,5%		50,5%	100,0%
	Verhalten Primarius 2.				
	Verlaufskontrolle				
	% innerhalb von Gruppe	100,0%		100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz
			(zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,281	3	,041
Anzahl der gültigen Fälle	91		

a. 2 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

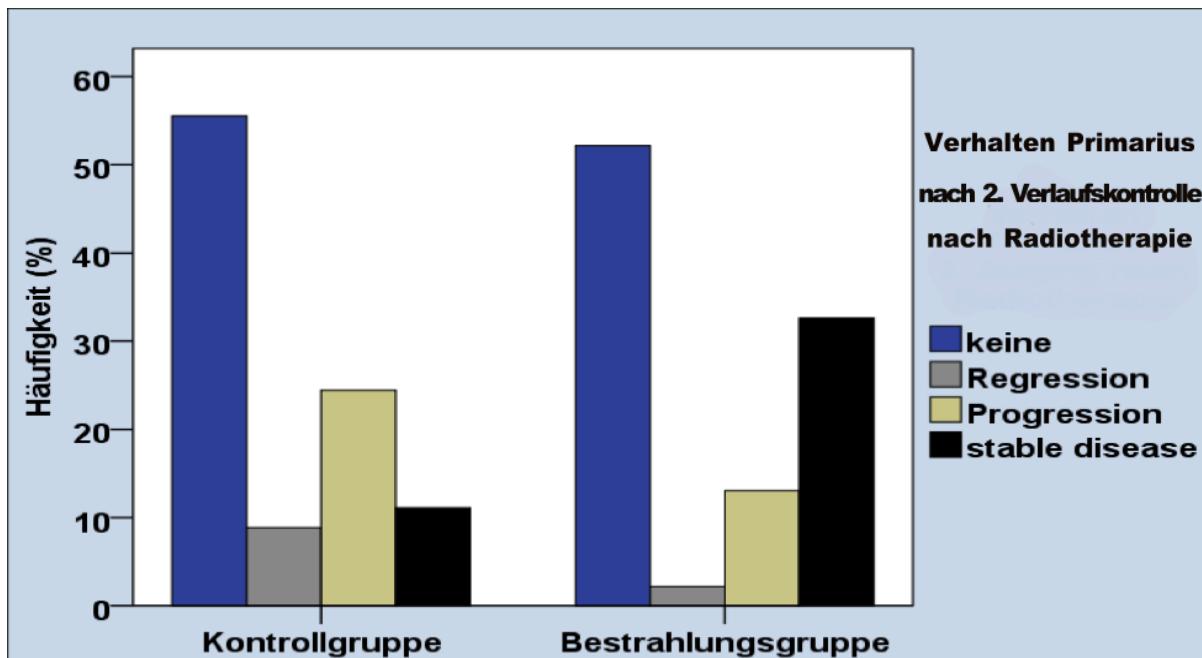


Abbildung 10: Verhalten Primarius nach der 2. Verlaufskontrolle

4.10.2 Verhalten der Metastasen

Bei der 1. Verlaufskontrolle konnte bei 25 Patienten (27,5%) eine Regression der Metastasen festgestellt werden. 11 Patienten waren aus der Kontrollgruppe und 14 Patienten waren dabei aus der Bestrahlungsgruppe. 13 Patienten wiesen eine Stable Disease auf - 8 Patienten aus der Kontrollgruppe und 5 Patienten aus der Bestrahlungsgruppe. Bei 27 Patienten kam es zu einer Progression der Metastasen - 10 Patienten aus der Kontrollgruppe und 17 Patienten aus der Bestrahlungsgruppe. Wichtig ist dabei zu erwähnen, dass 16 Patienten aus der Kontrollgruppe und 10 Patienten aus der Bestrahlungsgruppe keine Verlaufskontrolle erhielten.

Insgesamt 42 Patienten (46,1%) erhielten eine 2. Verlaufskontrolle - 22 Patienten aus der Bestrahlungsgruppe und 20 Patienten aus der Kontrollgruppe. Dabei konnte man bei 8 Patienten (8,8%) - 4 Patienten aus beiden Gruppen - eine Regression feststellen. 11 Patienten (12,1%) - 9 aus der Bestrahlungsgruppe und 2 aus der Kontrollgruppe - befanden sich im Stadium des Stable Disease. Bei 22 Patienten (24,2%) - 14 aus der Kontrollgruppe und 9 aus der Bestrahlungsgruppe - kam es zu einer Progression der Metastasen.

Tabelle 24: Verhalten Metastasen nach der 1. Verlaufskontrolle

			Gruppe		Gesamt
			Kontrollgruppe	Bestrahlungsgruppe	
Verhalten	Kein Staging	Anzahl	16	10	26
Metastasen 1.		% innerhalb von	61,5%	38,5%	100,0%
Verlaufskontrolle		Verhalten Metastasen 1.			
		Verlaufskontrolle			
		% innerhalb von Gruppe	35,6%	21,7%	28,6%
Regression	Anzahl	11	14	25	
	% innerhalb von	44,0%	56,0%	100,0%	
	Verhalten Metastasen 1.				
	Verlaufskontrolle				
	% innerhalb von Gruppe	24,4%	30,4%	27,5%	
Progression	Anzahl	10	17	27	
	% innerhalb von	37,0%	63,0%	100,0%	
	Verhalten Metastasen 1.				
	Verlaufskontrolle				
	% innerhalb von Gruppe	22,2%	37,0%	29,7%	
stable Disease	Anzahl	8	5	13	
	% innerhalb von	61,5%	38,5%	100,0%	
	Verhalten Metastasen 1.				
	Verlaufskontrolle				
	% innerhalb von Gruppe	17,8%	10,9%	14,3%	
Gesamt	Anzahl	45	46	91	
	% innerhalb von	49,5%	50,5%	100,0%	
	Verhalten Metastasen 1.				
	Verlaufskontrolle				
	% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 25: Verhalten Metastasen nach der 2. Verlaufskontrolle

			Kontrollgruppe	Bestrahlungsgruppe	
Verhalten	Keine	Anzahl	25	24	49
Metastasen 2.	Verlaufskontrolle	% innerhalb von	52,0%	48,0%	100,0%
Verlaufskontrolle		Verhalten Metastasen 2.			
		Verlaufskontrolle			
		% innerhalb von Gruppe	57,8%	52,2%	54,9%
Regression	Anzahl	4		4	8
	% innerhalb von	50,0%		50,0%	100,0%
	Verhalten Metastasen 2.				
	Verlaufskontrolle				
	% innerhalb von Gruppe	8,9%		8,7%	8,8%
Progression	Anzahl	14		9	23
	% innerhalb von	59,1%		40,9%	100,0%
	Verhalten Metastasen 2.				
	Verlaufskontrolle				
	% innerhalb von Gruppe	28,9%		19,6%	24,2%
stable Disease	Anzahl	2		9	11
	% innerhalb von	18,2%		81,8%	100,0%
	Verhalten Metastasen 2.				
	Verlaufskontrolle				
	% innerhalb von Gruppe	4,4%		19,6%	12,1%
Gesamt	Anzahl	45		46	91
	% innerhalb von	49,5%		50,5%	100,0%
	Verhalten Metastasen 2.				
	Verlaufskontrolle				
	% innerhalb von Gruppe	100,0%		100,0%	100,0%

4.11 Verläufe der Laborparameter von CRP, Leukozyten und Thrombozyten während der Radiotherapie

4.11.1 CRP

In 37 Fällen konnten wir das CRP zu Beginn der Radiotherapie ermitteln. Das Minimum lag dabei bei kleiner 0,1 mg/dl und das Maximum 18,0 mg/dl (Median: 1,2 mg/dl). Nach der Hälfte der Zeit der Radiotherapie, gab es 31 Patienten, bei denen ein CRP-Wert dokumentiert wurde. Das Minimum lag hier unter 0,1 mg/dl und das Maximum bei 18,7 mg/dl (Median: 4,2 mg/dl). Nach Beendigung der Radiotherapie war bei 34 Patienten der CRP-Wert zu ermitteln. Die Werte lagen bei einem Minimum unter 0,1 mg/dl und einem Maximum von 15,4 mg/dl (Median: 2,8)

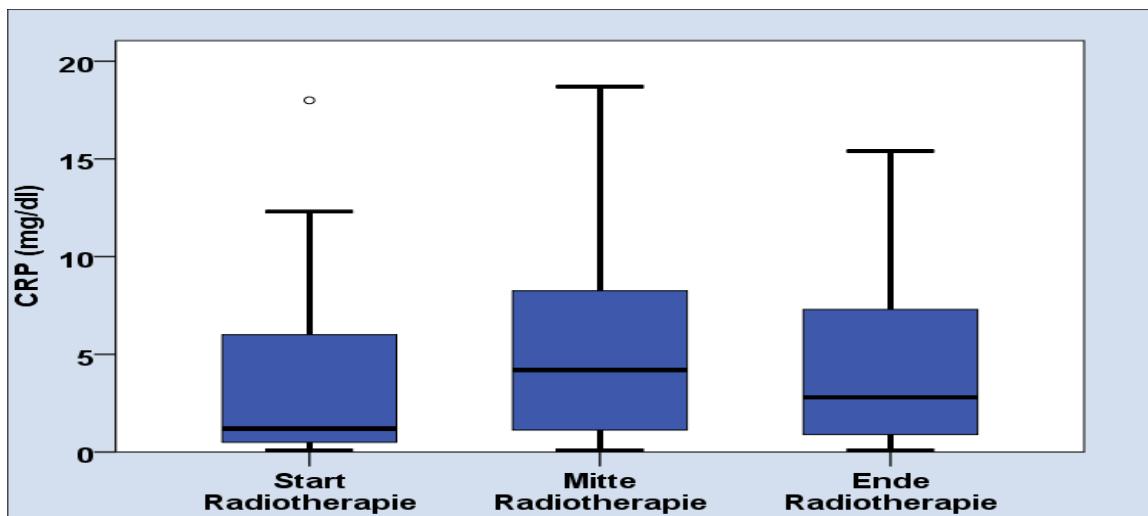


Abbildung 11: CRP im Verlauf

Tabelle 26: CRP im Verlauf

	CRP Start Radiotherapie (mg/dl)	CRP Mitte Radiotherapie (mg/dl)	CRP Ende Radiotherapie (mg/dl)
N	auswertbar	37	31
	Daten fehlend	9	12
Mittelwert		4,0784	4,6585
Median		1,2000	2,8000
Standardabweichung		4,79948	4,28257
Minimum		,10	,10
Maximum		18,00	15,40
Perzentile	25	,4650	,8000
	50	1,2000	2,8000
	75	6,2000	7,7250

Friedmann-Test

N	26
Asymptotische Signifikanz	,439

4.11.2 Gesamtleukozyten

In 37 Fällen konnten wir die Gesamtleukozyten bei Start der Radiotherapie ermitteln. Das Minimum lag dabei bei 2,85 G/I und das Maximum bei 18,7 G/I (Median: 7,6 G/I). In der Mitte der Radiotherapie gab es 30 Patienten, bei denen die Gesamtleukozyten dokumentiert wurden. Das Minimum lag hier bei 2,6 G/I und das Maximum bei 18,1 G/I (Median: 7,3 G/I). Nach Beendigung der Radiotherapie war bei 34 Patienten die Leukozytenzahl zu ermitteln. Die Werte lagen bei einem Minimum von 1,7 G/I und einem Maximum von 18,1 G/I (Median: 6,38).

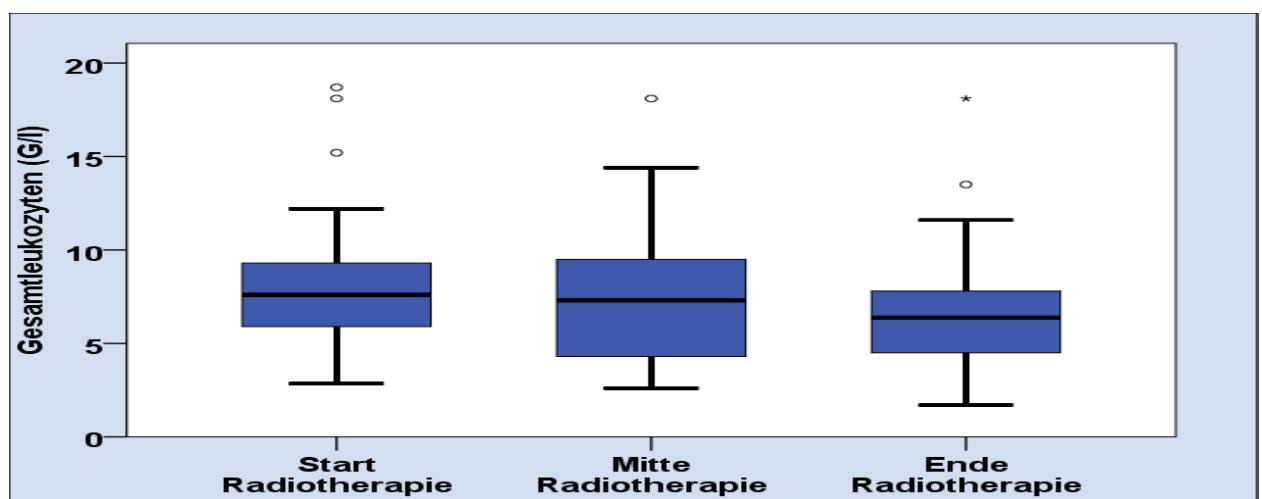


Abbildung 12: Gesamtleukozyten im Verlauf

Tabelle 27: Gesamtleukozyten im Verlauf

		Gesamtleukozyten Start Radiotherapie (G/I)	Gesamtleukozyten Mitte Radiotherapie (G/I)	Gesamtleukozyten Ende Radiotherapie (G/I)
N	auswertbar	37	30	34
	Daten fehlend	9	16	12
Mittelwert		7,9724	7,5567	6,6085
Median		7,6000	7,3000	6,3800
Standardabweichung		3,73630	3,62740	3,28176
Minimum		2,85	2,60	1,70
Maximum		18,70	18,10	18,10
Perzentile	25	5,6500	4,2750	4,3325
	50	7,6000	7,3000	6,3800
	75	9,6500	9,5850	7,8000

Friedmann-Test

N	27
Asymptotische Signifikanz	,009

4.11.3 Thrombozyten

In 37 Fällen (80,4%) konnten wir die Anzahl der Thrombozyten bei Start der Radiotherapie ermitteln. Das Minimum lag dabei bei 133 Tsd./ μ l und das Maximum 600 Tsd./ μ l (Median: 251 Tsd./ μ l). Nach der Hälfte der Zeit der Radiotherapie, gab es 31 Patienten (67,4%), bei denen die Thrombozytenzahl dokumentiert wurde. Das Minimum lag bei 69 Tsd./ μ l und das Maximum bei 552 Tsd./ μ l (Median: 248 Tsd./ μ l). Nach Beendigung der Radiotherapie war bei 34 Patienten (73,9%) die Thrombozytenzahl zu ermitteln. Die Werte lagen bei einem Minimum 36 Tsd./ μ l und einem Maximum von 485 Tsd./ μ l (Median: 242,00 Tsd./ μ l)

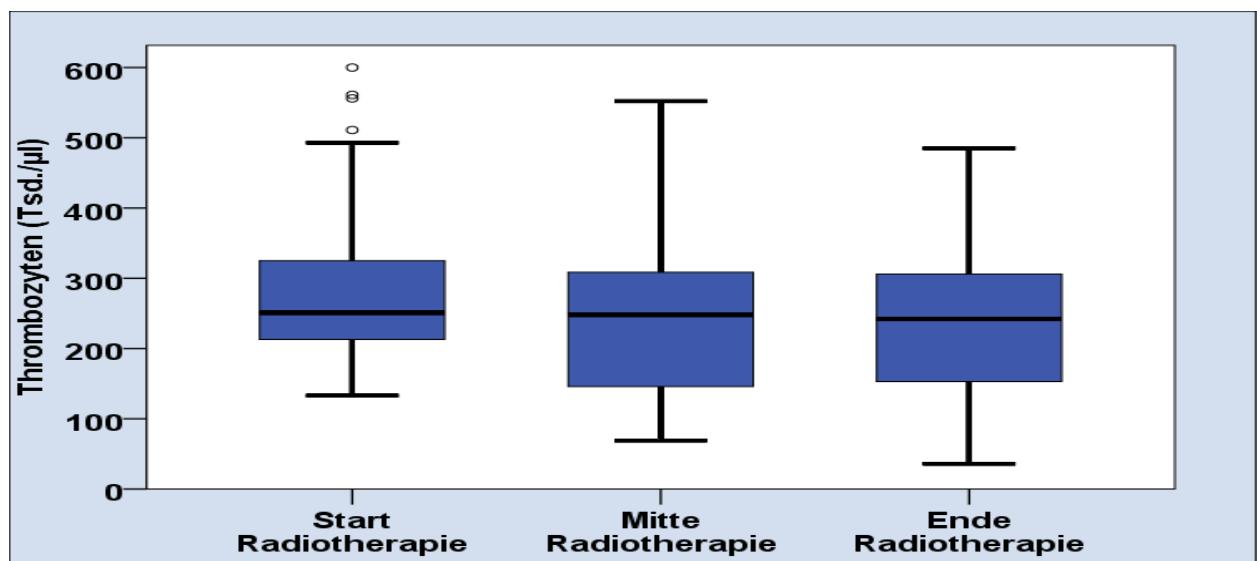


Abbildung 13: Thrombozyten im Verlauf

Tabelle 28: Thrombozyten im Verlauf

		Thrombozyten Start	Thrombozyten Mitte	Thrombozyten Ende
		Radiotherapie	Radiotherapie	Radiotherapie
		(Tsd./µl)	(Tsd./µl)	(Tsd./µl)
N	auswertbar	37	31	34
	Daten	9	15	12
	fehlend			
Mittelwert		294,62	252,97	244,24
Median		251,00	248,00	242,00
Standardabweichung		124,939	117,988	103,090
Minimum		133	69	36
Maximum		600	552	485
Perzentile	25	209,50	144,00	152,75
	50	251,00	248,00	242,00
	75	347,50	320,00	310,25

Friedmann-Test

N	28
Asymptotische Signifikanz	,005

4.12 Überlebensanalyse

4.12.1 Gesamt

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ergab ein 6-Monatsüberleben von 67%, ein 1-Jahres-Überleben von 40,5%, ein 18-Monatsüberleben von 28% und ein 2-Jahres-Überleben von 16,8% bei einer medianen Überlebenszeit von etwas mehr als 10 Monaten (10,133) (95% KI:6,912-13,354).

17 Patienten (18,7%) haben am Ende des gesetzten Zeitraums von 2013 bis September 2016 noch gelebt. Davon waren 12 Patienten aus der Bestrahlungsgruppe und 5 Patienten aus der Kontrollgruppe. Der Patient mit dem längsten Überleben von fast 53 Monaten kam aus der Gruppe, die bestrahlt wurde.

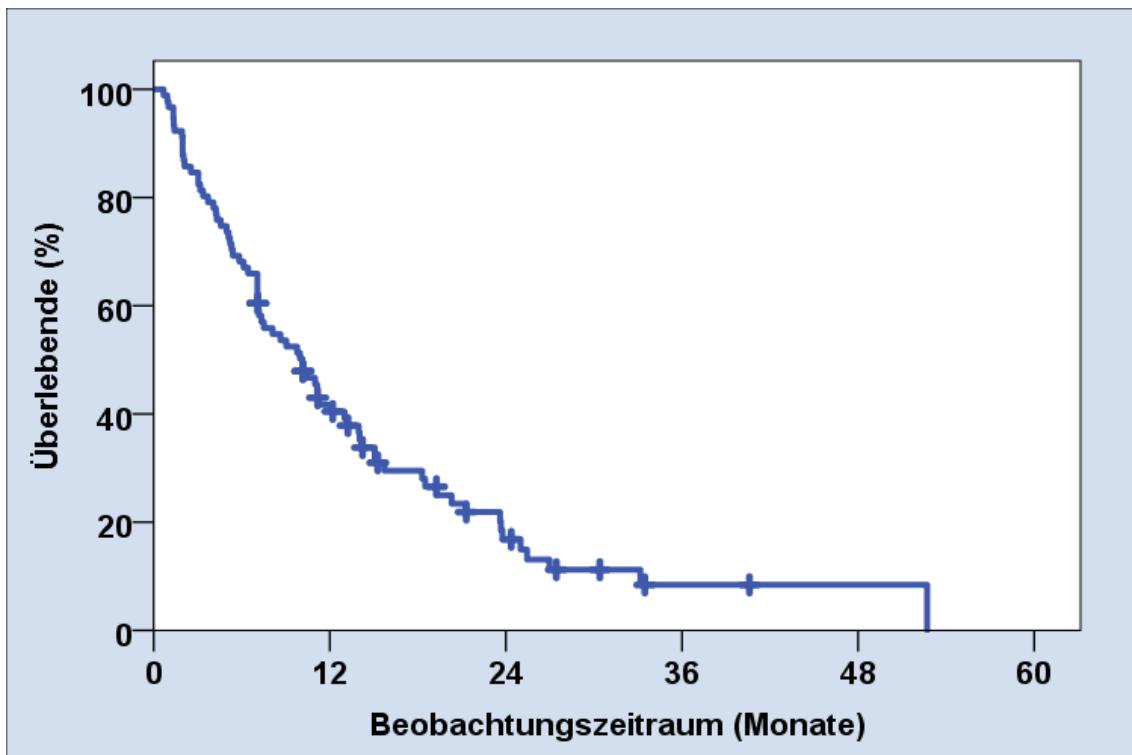


Abbildung 14: Überlebende im Beobachtungszeitraum

Zusammenfassung der überlebenden im Beobachtungszeitraum

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		N	Prozent
91	74	17	18,7%

Tabelle 29: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit

Mittelwert				Median			
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
14,469	1,654	11,227	17,711	10,133	1,643	6,912	13,354

4.12.2 Korrelation zwischen Radiotherapie und Überleben

Die Überlebenswahrscheinlichkeit (Ülw) der Kontrollgruppe betrug nach 6 Monaten 60,0%, nach einem Jahr 27,15% und nach 18 Monaten 16,4%. Die mediane Überlebenszeit der Kontrollgruppe lag bei 7,5 Monaten (95% KI: 5,071-9,929).

Die Bestrahlungsgruppe hatte eine 6-Monats-Ülw von 71,7%, eine 1-Jahres-Ülw von 51,7 % und einer 18-Monats-Ülw von 36,0 %. Die mediane Überlebenszeit der Bestrahlungsgruppe lag bei etwas mehr als 13 Monaten. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war hoch signifikant (Log Rank: 0,008)

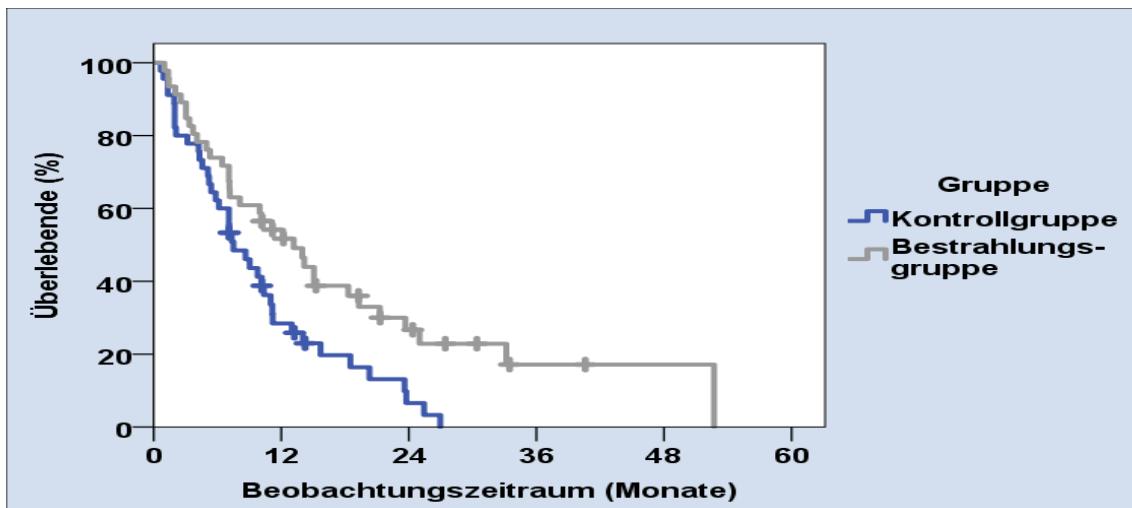


Abbildung 15: Überlebende Patienten Kontroll- vs. Bestrahlungsgruppe im Beobachtungszeitraum

Zusammenfassung der Bestrahlungsgruppe vs. Kontrollgruppe

Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		Prozent
			N	Prozent	
Kontrollgruppe	45	40	5		11,1%
Bestrahlungsgruppe	46	34	12		26,1%
Gesamt	91	74	17		18,7%

Tabelle 30: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe

Gruppe	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Kontroll-gruppe	9,971	1,189	7,639	12,302	7,500	1,239	5,071	9,929
Bestrahlungs-gruppe	18,956	2,891	13,290	24,622	13,167	2,407	8,449	17,884
Gesamt	14,469	1,654	11,227	17,711	10,133	1,643	6,912	13,354

Log Rank

	Sig.
Log Rank	,008

4.12.3 Korrelation des Geschlechts

In dieser Arbeit hatte das weibliche Geschlecht eine 6-Monats-Ülw von 63,6 %, eine 1-Jahres-Ülw von knapp 50 % und eine 18-Monate-Ülw von 36,7%. Die mediane Überlebenszeit des weiblichen Geschlechts lag bei 13 Monaten (95% KI: 7,364-18,636).

Das männliche Geschlecht hingegen hatte eine 6-Monatsü-Ülw von 67,2 %, eine 1-Jahres-Ülw von knapp 34,1 % und eine 18-Monate-Ülw von 20,3%. Die mediane Überlebenszeit des männlichen Geschlechts lag bei 8,6 Monaten (95% KI: 5,594-11,673).

Der Unterschied zwischen den Geschlechtern war zwar numerisch groß, aber nicht statistisch signifikant. (Log Rank p=0,104)

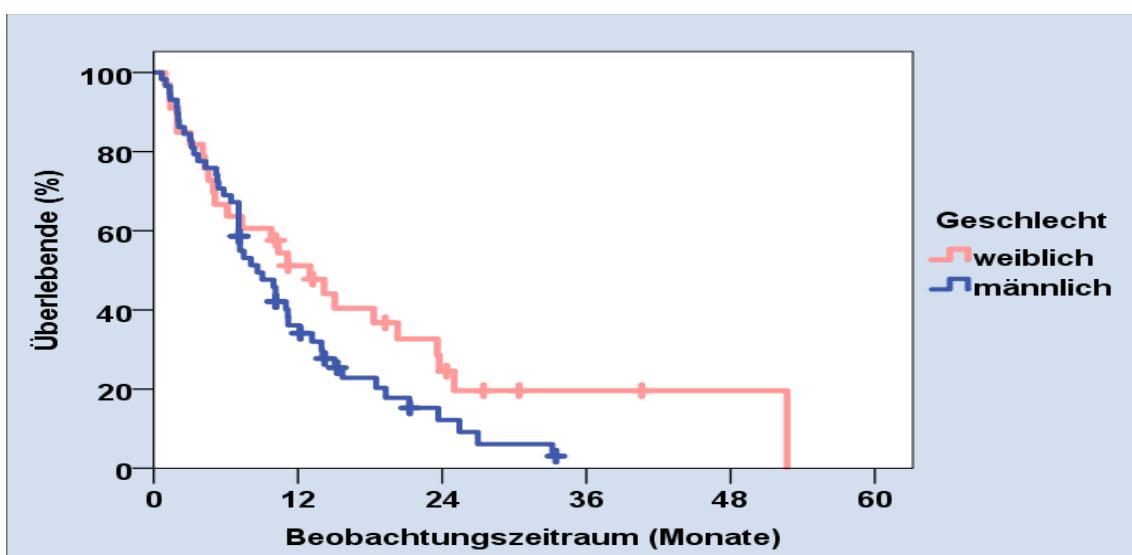


Abbildung 16: Überlebende Frauen vs. Männer im Beobachtungszeitraum

Geschlecht	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
weiblich	33	25	8	24,2%
männlich	58	49	9	15,5%
Gesamt	91	74	17	18,7%

Tabelle 31: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit weiblich vs. männlich

Geschlecht	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
weiblich	18,914	3,460	12,133	25,695	13,000	2,876	7,364	18,636
männlich	11,470	1,237	9,045	13,896	8,633	1,551	5,594	11,673
Gesamt	14,469	1,654	11,227	17,711	10,133	1,643	6,912	13,354

Log Rank

	Sig.
Log Rank	,104

4.12.4 Korrelation des Alters

Patienten in einem Alter von 65 Jahren oder jünger hatten in dieser Arbeit eine 6-Monats-Ülw von 64,4 %, eine 1-Jahres-Ülw von 34,2 % und eine 18 Monats-Ülw von 25,6%. Die mediane Überlebenszeit dieser Gruppe lag bei 9 Monaten (95% KI: 5,473-12,594). Die Gruppe im Alter von 66 Jahren und älter hatte eine 6-Monats-Ülw von 69,6%, eine 1-Jahres-Ülw von 46,9% und eine 18-Monats-Ülw von 27,5 %. Die mediane Überlebenszeit der Patienten aus der Gruppe 66+ lag bei 10,367 Monaten (95% KI: 4,414-16,320).

Der Unterschied zwischen den Gruppen war gering und zeigte keine Signifikanz (Log-Rank p=0,774).

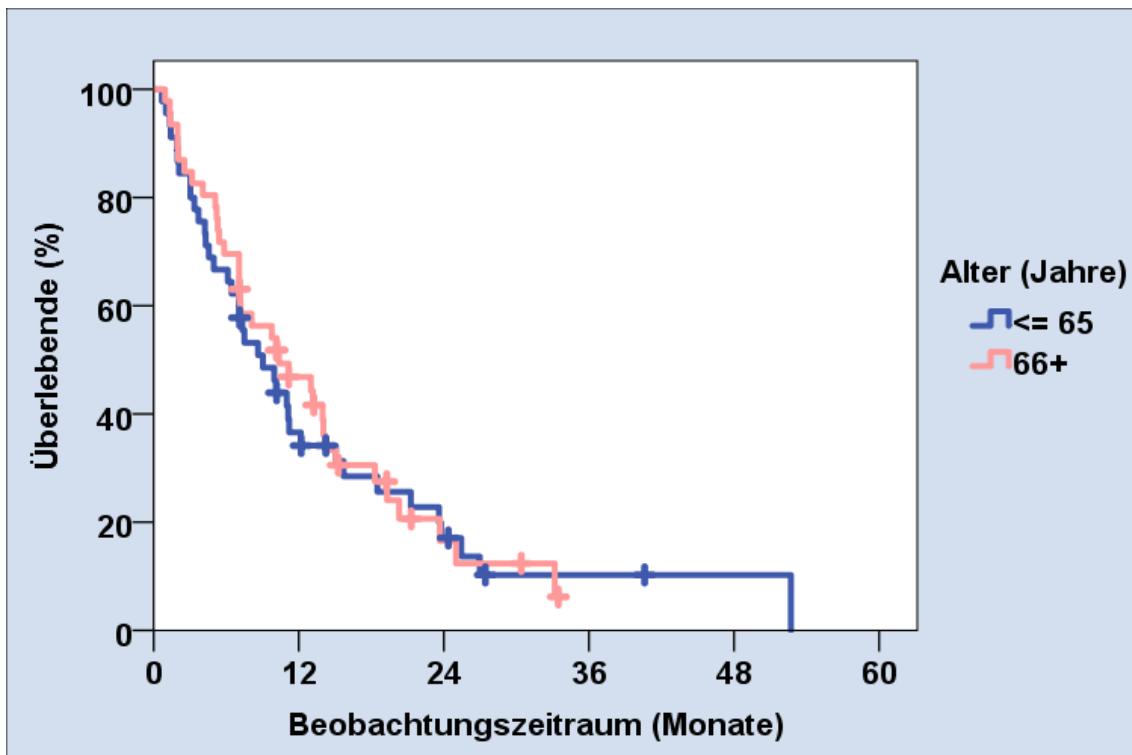


Abbildung 17: Überlebende mit unterschiedlichen Alters im Beobachtungszeitraum

Zusammenfassung des Alters

Alter (Jahre)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
<= 65	45	38	7	15,6%
66+	46	36	10	21,7%
Gesamt	91	74	17	18,7%

Tabelle 32: Mittelwert und Mediane der Überlebenszeit <=65 vs. 66+

Alter (Jahre)	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
<= 65	14,389	2,414	9,657	19,121	9,033	1,816	5,473	12,594
66+	13,267	1,570	10,189	16,344	10,367	3,037	4,414	16,320
Gesamt	14,469	1,654	11,227	17,711	10,133	1,643	6,912	13,354

Log Rank

	Sig.
Log Rank	,774

4.12.5 Korrelation der Tumорhistologie

In dieser Arbeit hatten 66 Patienten - 34 Patienten aus der Bestrahlungsgruppe und 32 Patienten aus der Kontrollgruppe - ein Adenokarzinom. 2 Patienten (2,2%) hatten ein Großzelliges Lungenkarzinom. Diese beiden Patienten waren aus der Bestrahlungsgruppe. 8 Patienten (8,8%) - 3 aus der Bestrahlungsgruppe und 5 aus der Kontrollgruppe - hatten ein Plattenepithelkarzinom. 15 Patienten (16,5%) - 7 aus der Bestrahlungsgruppe und 8 aus der Kontrollgruppe - hatten ein kleinzelliges Lungenkarzinom.

Die 1-Jahres-Ülw der Patienten mit Adenokarzinom betrug 40,6 % mit einem Median von 9 Monaten (95% KI: 5,118-12,948). Die Patienten mit Plattenepithelkarzinom hatten eine 1-Jahres-Ülw von 40 % bei einer medianen Überlebenszeit von 11 Monaten (8,543-13,457) und bei Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom betrug die 1-Jahres-Ülw 28,6 % bei einer medianen Überlebenszeit von 8 Monaten (95% KI: 4,700-11,500).

Der Log Rank betrug $p=0,664$, der Unterschied war somit nicht signifikant.

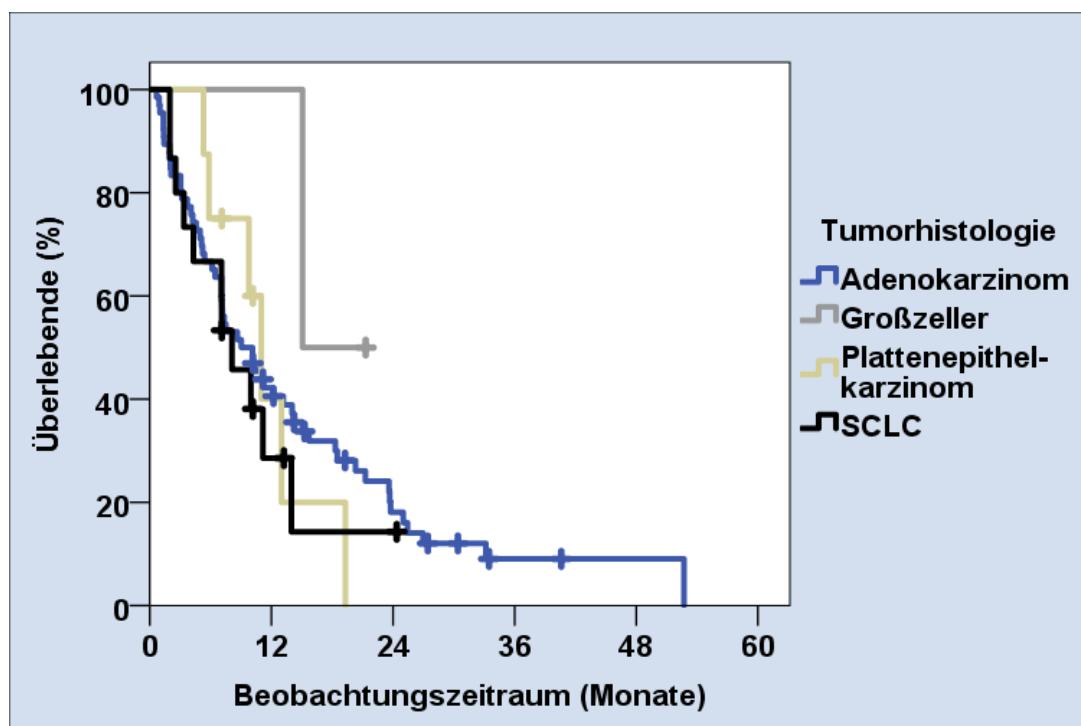


Abbildung 18: Überlebende mit unterschiedlicher Tumorkategorie im Beobachtungszeitraum

Tumorphistologie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Adenokarzinom	66	56	10	15,2%
Großzeller	2	1	1	50,0%
Plattenepithelkarzinom	8	6	2	25,0%
SCLC	15	11	4	26,7%
Gesamt	91	74	17	18,7%

Tabelle 33: Mittelwert und Mediane der Überlebenszeit unter Berücksichtigung der Tumorphistologie

Tumorphistologie	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Adenokarzinom	14,721	1,929	10,940	18,503	9,033	1,997	5,118	12,948
Großzeller	18,183	2,204	13,864	22,503	15,067	.	.	.
Platten-epithel- karzinom	11,517	2,011	7,575	15,458	11,000	1,254	8,543	13,457
SCLC	9,803	2,041	5,802	13,803	8,100	1,735	4,700	11,500
Gesamt	14,469	1,654	11,227	17,711	10,133	1,643	6,912	13,354

Log Rank

	Sig.
Log Rank	,664

Wir haben die Patienten mit Adenokarzinom, Großzelligen Lungenkarzinom und Plattenepithelkarzinom zu der Gruppe der NSCLC (NON Small Cell Lung Cancer) im Vergleich mit der Gruppe SCLC (Small Cell Lung Cancer) zusammengefasst. Die 75 Patienten (82,4%) aus der Gruppe der NSCLC hatten eine mediane Überlebenszeit von 10,167 Monaten (KI: 7,558 – 12,775). Die Ülw nach einem Jahr lag bei 42,5 %. Die Auswertung für die Gruppe der SCLC ist oben bereits beschrieben. Der Unterschied war nicht signifikant. (p=0,452)

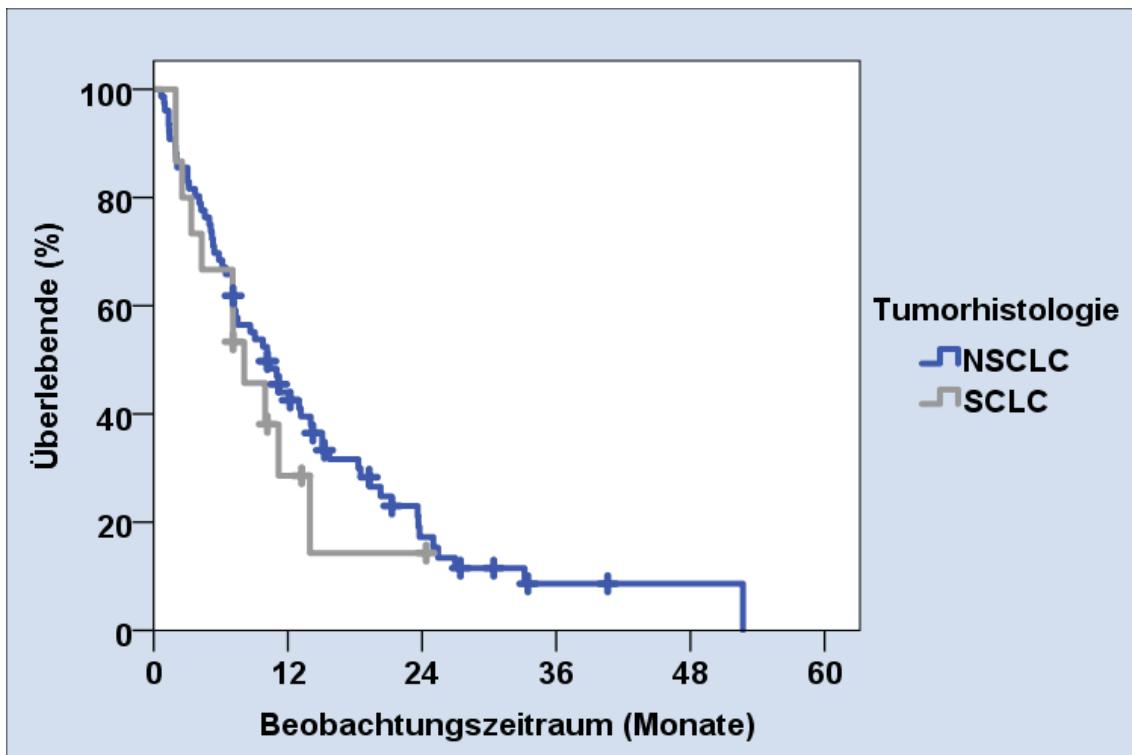


Abbildung 19: Überlebende NSCLC vs. SCLC im Beobachtungszeitraum

Zusammenfassung der Tumорhistologie

Tumорhistologie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
NSCLC	76	63	13	17,1%
SCLC	15	11	4	26,7%
Gesamt	91	74	17	18,7%

Tabelle 34: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit für NSCLC vs. SCLC

Tumорhistologie	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
NSCLC	14,848	1,783	11,353	18,343	10,167	1,331	7,558	12,775
SCLC	9,803	2,041	5,802	13,803	8,100	1,735	4,700	11,500
Gesamt	14,469	1,654	11,227	17,711	10,133	1,643	6,912	13,354

Log Rank

	Sig.
Log Rank	,452

4.12.6 Korrelation des Rauchverhaltens

In dieser Arbeit hatten die Nichtraucher (33%) eine 6-Monats-Ülw von 66,7%, eine 1-Jahres-Ülw von 49,2% und eine 18-Monats-Ülw von 34,0%. Die median Überlebenszeit bei dieser Gruppe lag bei 11,2 Monaten (95% KI: 6,721-15,679).

Im Gegensatz dazu hatte die Gruppe der aktiven und ehemaligen Raucher eine 6-M-Ülw von 68,9%, eine 1-Jahres-Ülw von 36,0 % und eine 18-Monats-Ülw von 29,6%. Die mediane Überlebenszeit dieser Gruppe lag 9 Monaten (95% KI: 6,114-11,953). Es war ein Unterschied zwischen beiden Gruppen vorhanden. Dieser war aber nicht signifikant (Log Rank p=0,308)

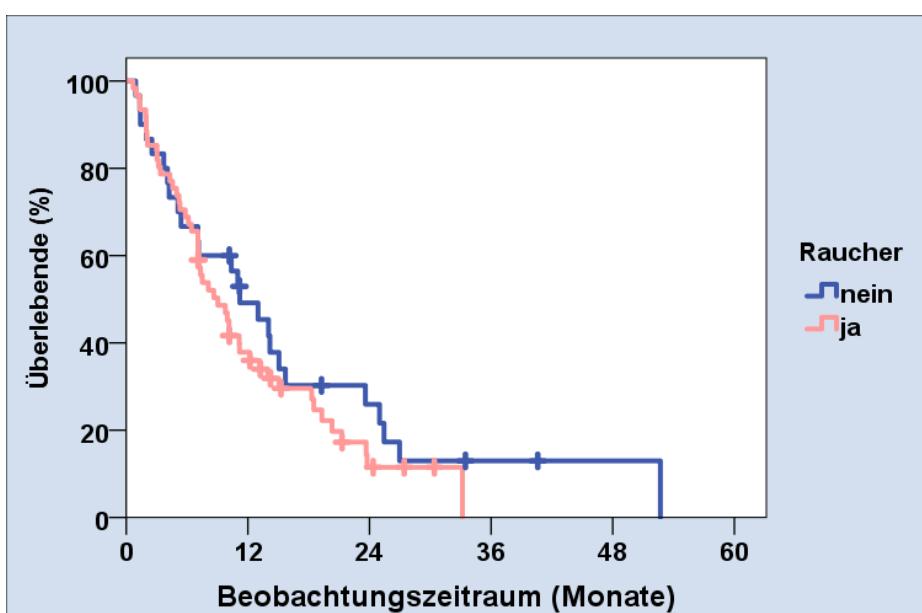


Abbildung 20: Überlebende Raucher vs. Nichtraucher im Beobachtungszeitraum

Zusammenfassung des Rauchverhaltens

Raucher	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	30	25	5	16,7%
ja	61	49	12	19,7%
Gesamt	91	74	17	18,7%

Tabelle 35: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit für Raucher vs. Nichtraucher

Raucher	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
nein	16,592	3,128	10,462	22,722	11,200	2,285	6,721	15,679
ja	12,273	1,348	9,630	14,916	9,033	1,490	6,114	11,953
Gesamt	14,469	1,654	11,227	17,711	10,133	1,643	6,912	13,354

Log Rank

	Sig.
Log Rank	,308

4.12.7 Korrelation des Allgemeinzustandes: ECOG-Performance Status (PS)

Bei der Unterteilung in ECOG-PS-Gruppen ergab sich für die 20 Patienten mit ECOG-PS 0 eine 6-Monats-Ülw von 90%, eine 1-Jahres-Ülw von 70% und eine 18-Monats-Ülw von 52,2%. Die Patientengruppe mit ECOG-PS 0 hatte eine mediane Überlebenszeit von 20 Monaten (95% KI: 9,993-30,607). Die Patientengruppe mit ECOG-PS 1 (46 Patienten) hatte eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten. Die 6-Monats-Ülw lag hier bei 76,1%, die 1-Jahres-Ülw lag bei 37,1% und die 18-Monats-Ülw lag bei 23,9%. In der Gruppe mit ECOG-PS 2 waren 14 Patienten, deren mediane Überlebenszeit bei etwas mehr als 5 Monaten lag und eine 6-Monats-Ülw von 42,9% bzw. eine 1-Jahres-Ülw von 26,8% hatten (95% KI: 2,428-8,172). Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit einem ECOG-Status 0-1 in der Bestrahlungsgruppe lag bei 12,5 Monaten und der Kontrollgruppe bei 9 Monaten. Im Vergleich dazu lag die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit einem ECOG 2 in beiden Gruppen bei 6,5 Monaten. 4 Patienten kamen dabei aus der Bestrahlungsgruppe und 10 Patienten aus der Vergleichsgruppe. Betrachtet man den ECOG PS 2 oder schlechter lag die mediane Überlebenszeit in der Bestrahlungsgruppe mit 6 Patienten bei 6,5 Monaten und in der Vergleichsgruppe mit 17 Patienten bei einer medianen Überlebenszeit von 4,5 Monaten.

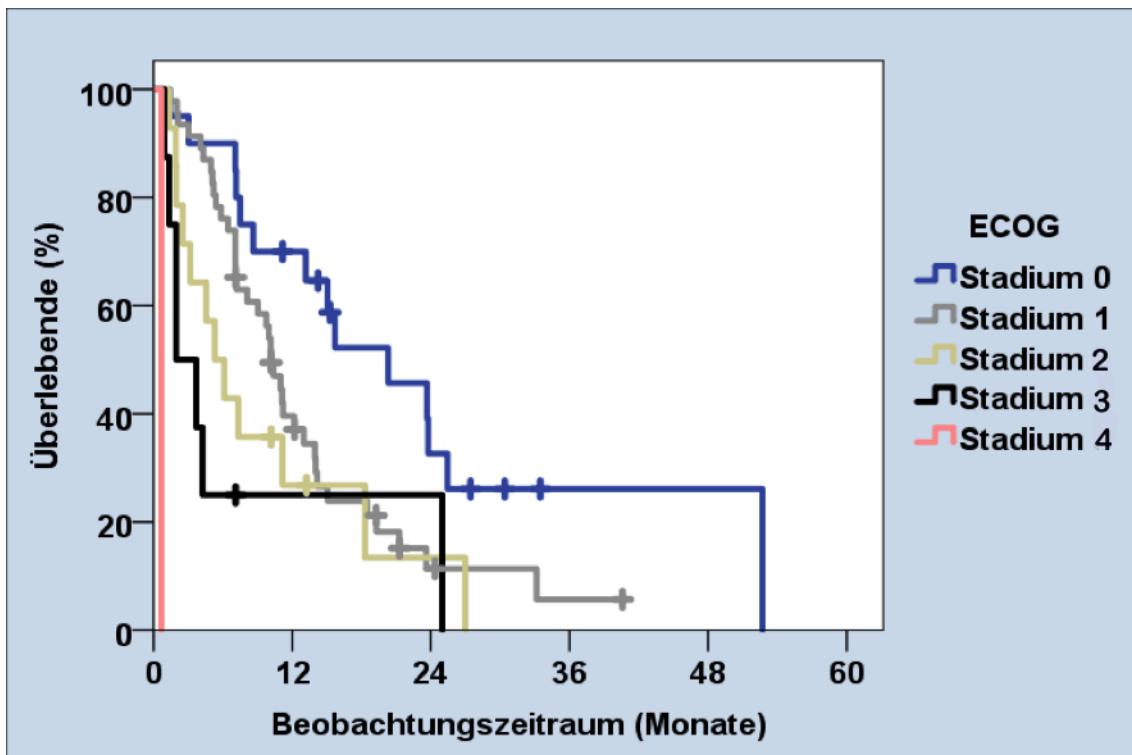


Abbildung 21: Korrelation ECOG-PS

Zusammenfassung des ECOG-PS

ECOG	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
0: normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung	20	14	6	30,0%
1: Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich.	46	38	8	17,4%
2: gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen.	14	12	2	14,3%
3: nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.	8	7	1	12,5%
4: völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.	1	1	0	0,0%
Gesamt	89	72	17	19,1%

Tabelle 36: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit für ECOG PS

ECOG	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Stadium 0	24,196	4,536	15,306	33,087	20,300	5,259	9,993	30,607
Stadium 1	13,183	1,604	10,039	16,327	10,167	,784	8,630	11,703
Stadium 2	9,507	2,519	4,569	14,445	6,500	1,465	2,428	8,172
Stadium 3	8,017	3,766	,636	15,397	1,967	1,116	,000	4,153
Stadium 4	,667	,000	,667	,667	,667	.	.	.
Gesamt	14,741	1,680	11,448	18,034	10,167	1,362	7,496	12,837

Log Rank

	Sig.
Log Rank	,000

4.12.8 Korrelation der systemischen Therapie

Die meisten Patienten (45 (49,5%)) wurden mit Carbo-oder Cisplatin und Pemetrexed in der First-Line-Therapie behandelt. Die 6-Monats-Ülw lag bei diesen Patienten bei 73,3 % und die 1-Jahres-Ülw lag bei 43,7 %. Im Gegensatz dazu hatten die Patienten, die keine systemische Therapie erhielten (gesamt 12 Patienten (13,2%)), 3 Patienten aus der Bestrahlungsgruppe und 9 Patienten aus der Kontrollgruppe), eine 6-Monats-Ülw von 25% und eine 1-Jahres-Ülw von 12,5%.

Eine weitere häufig angewandte Therapie, war die Kombination Carbo-oder Cisplatin mit Etoposid (12 Patienten (13,2%): 10 mit SCLC und 2 mit großzelligen Karzinom). Hier lag die 6-Monats-Ülw bei 75% und die 1-Jahres-Ülw bei 38,9 %. Diese Unterschiede waren hoch signifikant (Log Rank p=0,002)

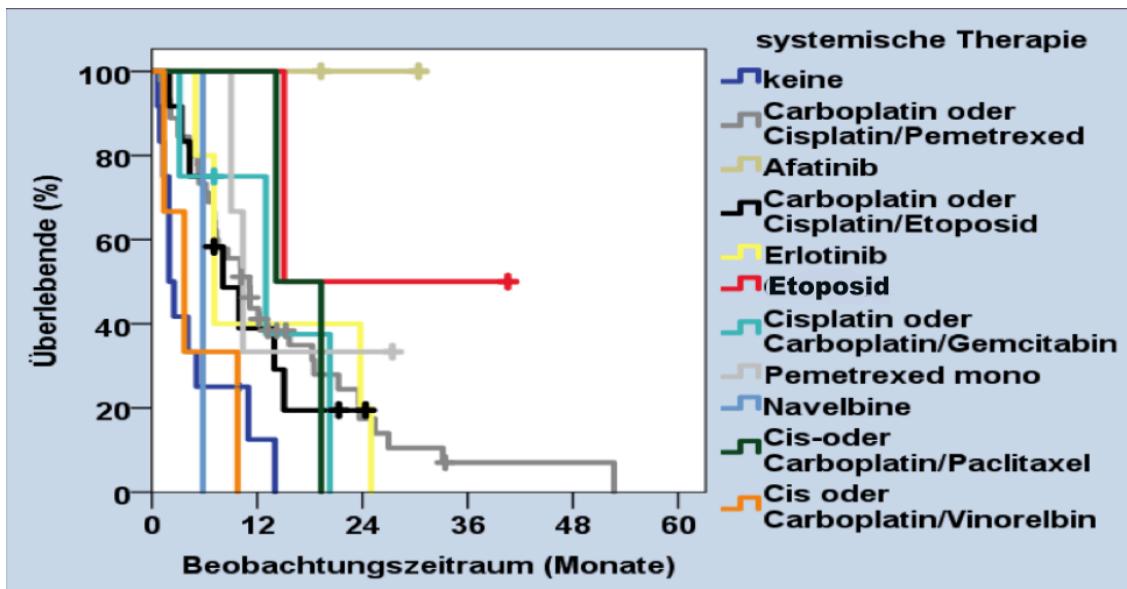


Abbildung 22: Überlebende mit unterschiedlicher system. Therapie im Beobachtungszeitraum

Zusammenfassung der systemischen Therapien

systemische Therapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
keine	12	11	1	8,3%
Carboplatin oder Cisplatin/Pemetrexed	45	37	8	17,8%
Afatinib	2	0	2	100,0%
Carboplatin oder Cisplatin/Etoposid	12	9	3	25,0%
Erlotinib	5	5	0	0,0%
Etoposid	2	1	1	50,0%
Cisplatin oder Carboplatin/Gemcitabin	4	3	1	25,0%
Pemetrexed mono	3	2	1	33,3%
Navelbine	1	1	0	0,0%
Cis-oder Carboplatin/Paclitaxel	2	2	0	0,0%
Cis oder Carboplatin/Vinorelbin	3	3	0	0,0%
Gesamt	91	74	17	18,7%

Log Rank

	Sig.
Log Rank	,002

4.12.9 Korrelation der betroffenen Organsysteme

Patienten, bei denen nur zwei Organsysteme betroffen waren, wiesen eine mediane Überlebenszeit von 13 Monaten auf (95% KI: 10,043-16,291) mit einer 6-M-Ülw von 72,2%, einer 1-Jahres-Ülw von 63,6 % und einer 18-M-Ülw von 21,2 %.

Wenn 3 Organsysteme betroffen waren, wiesen die Patienten eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten auf (95% KI: 5,731-14,536). Diese Patienten hatten eine 6-Monats-Ülw von 68,0 %, eine 1-Jahres-Ülw von 42,7% und eine 18-M-Ülw 37,3 %.

Die meisten Patienten waren von der Gruppe mit 4 betroffenen Organsystemen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Hier gab es eine mediane Überlebenszeit von 11 Monaten(95% KI: 7,563-14,704). Die Ülw für 6 Monate betrug hier 74,4%, für 1-Jahr 41,8% und für 18 Monate 32,3 %.

Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit 5 betroffenen Organsystemen betrug 7 Monate bei einer 6-Monats-Ülw von 53,3 %, einer 1-Jahres-Ülw von 26,7% und einer 18-M-Ülw von 20,0 %. In der Gruppe mit 6 betroffenen Organsystemen war nur ein Patient, der nach etwas mehr als 4 Monaten verstarb.

Der Unterschied war nicht signifikant (Log Rank p=0,328).

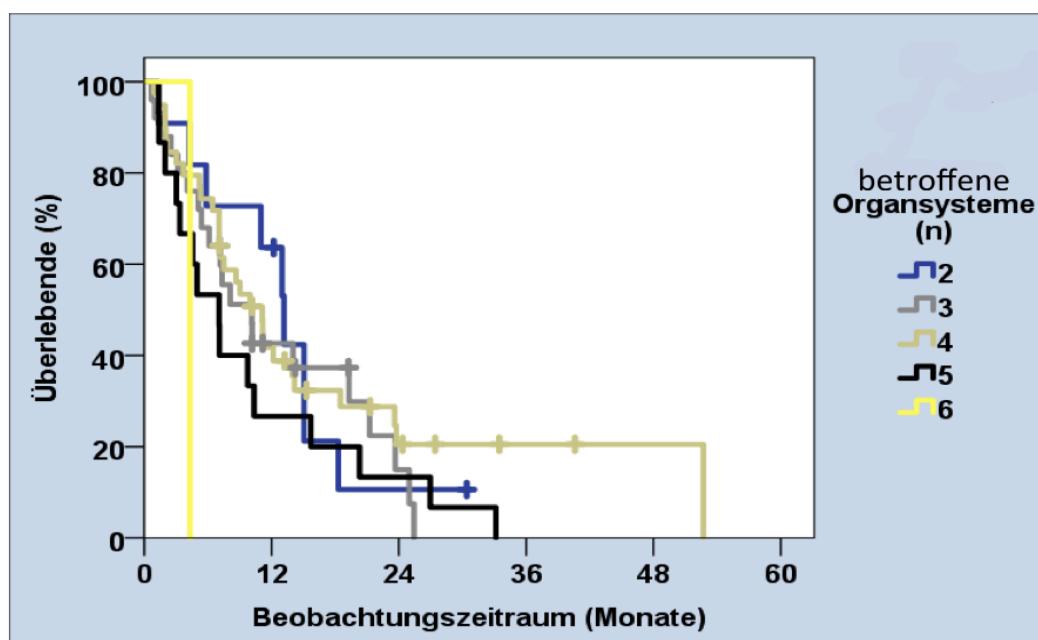


Abbildung 23: Überlebende mit unterschiedlicher Anzahl der betroffenen Organsysteme im Beobachtungszeitraum

Zusammenfassung der betroffenen Organsysteme

betroffene Organsysteme (n)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
2	11	9	2	18,2%
3	25	20	5	20,0%
4	39	29	10	25,6%
5	15	15	0	0,0%
6	1	1	0	0,0%
Gesamt	91	74	17	18,7%

Tabelle 37: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit für betroffene Organsysteme

betroffene Organsysteme (n)	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
2	13,173	2,416	8,437	17,908	13,167	1,594	10,043	16,291
3	12,341	1,865	8,686	15,995	10,133	2,246	5,731	14,536
4	18,248	3,268	11,844	24,653	11,133	1,822	7,563	14,704
5	10,073	2,527	5,121	15,026	7,067	1,632	3,869	10,265
6	4,300	,000	4,300	4,300	4,300	.	.	.
Gesamt	14,469	1,654	11,227	17,711	10,133	1,643	6,912	13,354

Log Rank

	Sig.
Log Rank	,328

4.12.10 Korrelation Dexamethason

Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit Dexamethason während der Radiotherapie war 15 Monate (95% KI: 8,791-21,343) Im Gegensatz dazu war die mediane Überlebenszeit der Patienten ohne Dexamethason während der Radiotherapie 11 Monate (95% KI: 3,621-18,646). Die Ülw nach 6-Monaten lag bei Patienten mit Dexamethason bei 63,6% im Vergleich zu Patienten ohne Dexamethason bei 81,8%. Nach einem Jahr war die Ülw bei Patienten mit Dexamethason bei 59,1% und bei Patienten ohne Dexamethason bei 50,0% und nach 18 Monaten war die Ülw bei Patienten mit Dexamethason bei 41,8%. Im Vergleich dazu lag die 18-Monats-Ülw bei Patienten, die kein Dexamethason während der Radiotherapie bekamen, bei 35,0%. Die Unterschiede waren nicht signifikant (Log Rank $p=0,815$). Über die Indikation der Dexamethasontherapie bei den einzelnen Patienten kann wegen fehlender Angaben keine Aussage getroffen werden.

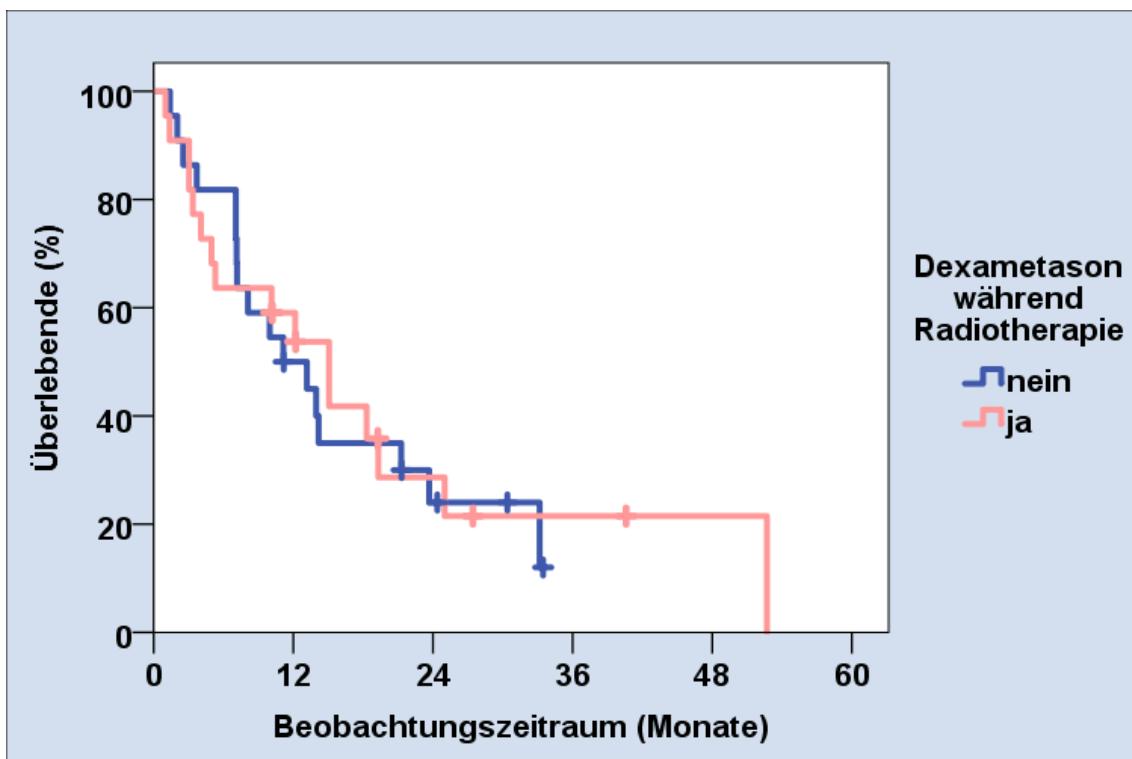


Abbildung 24: Überlebende ohne vs. mit Dexamethasontherapie im Beobachtungszeitraum

Zusammenfassung der Dexamethasontherapie

Dexamethason während Radiotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	22	17	5	22,7%
ja	22	16	6	27,3%
Gesamt	44	33	11	25,0%

Tabelle 38: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit für Dexamethason

Dexamethason während Radiotherapie	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard-fehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standard-fehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
nein	15,603	2,484	10,735	20,472	11,133	3,833	3,621	18,646
ja	19,690	4,500	10,870	28,509	15,067	3,202	8,791	21,343
Gesamt	18,797	2,914	13,086	24,508	13,167	2,342	8,576	17,758

Log Rank

	Sig.
Log Rank	,815

4.13 Korrelation der Antwort des Primarius zum Zeitpunkt der ersten Verlaufskontrolle

In der Gruppe, bei der es zu einer Regression des Primarius zum Zeitpunkt der ersten Verlaufskontrolle kam, oder bei der ein Stable Disease festgestellt wurde, lag die mediane Überlebenszeit bei Regression bei 15,7 Monaten (95% KI: 10,190-21,210 bzw. 11,133 Monaten (95% KI: 3,116-19,151) bei Stable Disease. Im Gegensatz dazu lag bei Patienten mit einer Progression zum Zeitpunkt der ersten Verlaufskontrolle die mediane Überlebenszeit bei 7 Monaten (95% KI: 5,632-8,502). Die 6-Monats-Ülw war bei Patienten mit Regression bei 90,3%, mit Stable Disease bei 81,3% und mit Progression bei 61,1%. Nach einem Jahr lag die Ülw bei Patienten mit Regression bei 63,4 %, mit Stable Disease bei 49,2% und mit Progression bei 31,3 %. Patienten mit Regression hatten eine Wahrscheinlichkeit nach 18 Monaten zu leben von 49,0%, Patienten mit Stable Disease von 42,2% und Patienten mit Progression von 18,8%. 26 Patienten (28,6%) aus dieser Arbeit erhielten keine Verlaufskontrolle. Diese Gruppe hatte eine mediane Überlebenszeit von etwas mehr als 3 Monaten (95% KI: 0,368-6,365) Diese Unterschiede waren höchst signifikant (Log Rank p=0,000).

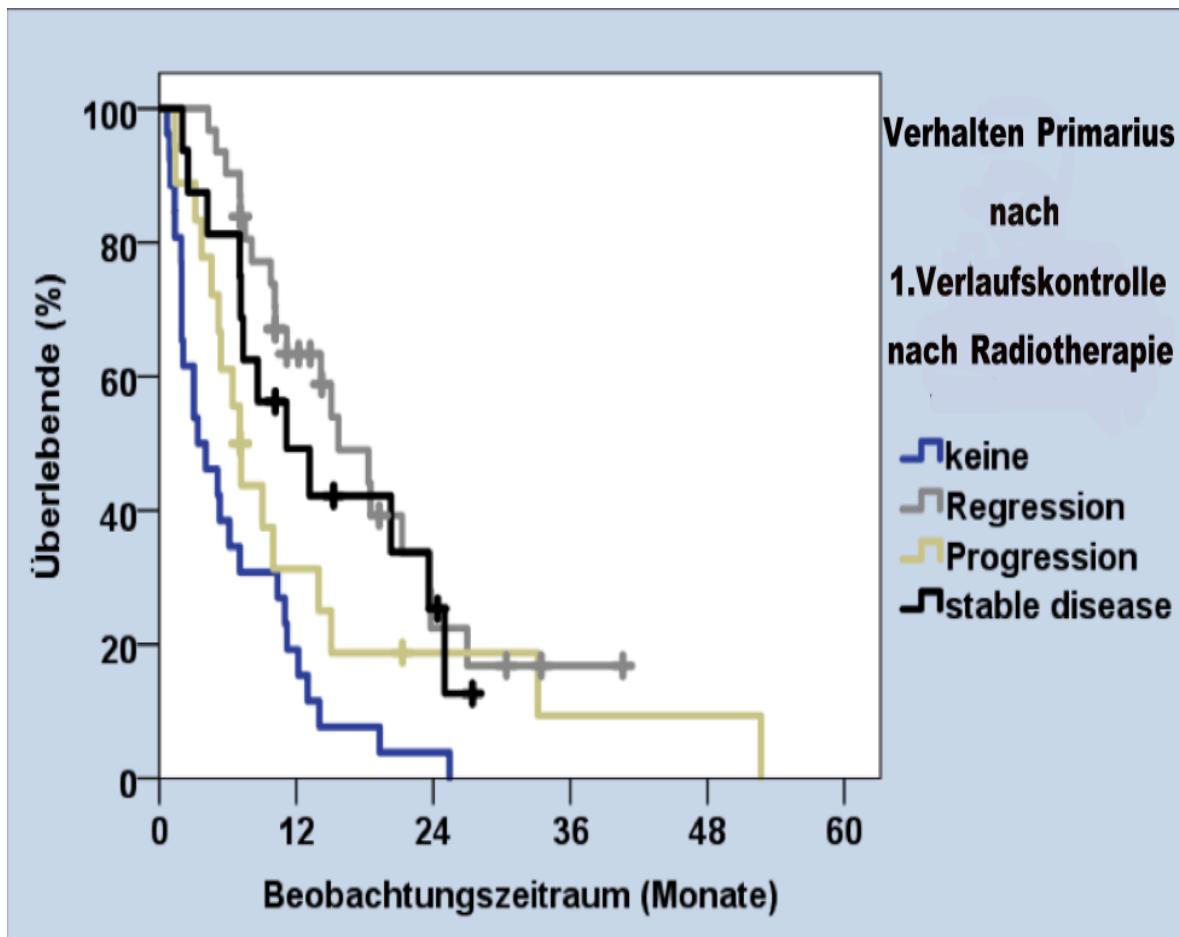


Abbildung 25: Überlebende Patienten mit unterschiedlichem Verhalten des Primarius nach der 1. Verlaufskontrolle

Zusammenfassung des Verhaltens nach der 1. Verlaufskontrolle

Verhalten Primarius 1. Verlaufskontrolle	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Keine Verlaufskontrolle erhalten	26	26	0	0,0%
Regression	31	20	11	35,5%
Progression	18	16	2	11,1%
stable disease	16	12	4	25,0%
Gesamt	91	74	17	18,7%

Tabelle 39: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit mit unterschiedlichem Verhalten des Primarius nach der ersten Verlaufskontrolle

Verhalten Primarius 1. Verlaufskontrolle nach Radiotherapie	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard-fehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standard-fehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
keine	6,494	1,243	4,057	8,930	3,367	1,530	,368	6,365
Regression	19,034	2,364	14,400	23,668	15,700	2,811	10,190	21,210
Progression	13,626	3,904	5,975	21,277	7,067	,732	5,632	8,502
stable disease	14,484	2,326	9,926	19,043	11,133	4,091	3,116	19,151
Gesamt	14,469	1,654	11,227	17,711	10,133	1,643	6,912	13,354

Log Rank

	Sig.
Log Rank	,000

4.14 Korrelation der Antwort der bestrahlten Metastasen zum Zeitpunkt der ersten Verlaufskontrolle

Patienten, bei denen es zu einer Regression der Metastasen zum Zeitpunkt der ersten Verlaufskontrolle kam, hatten eine 6-Monats-Ülw von 92%, eine 1-Jahres-Ülw von 62,4% und eine 18-Monats-Ülw von 44,1%. Das mediane Überleben lag bei 15,7 Monaten (95% KI: 11,220-20,180).

Die Patienten, bei denen ein Stable Disease festgestellt wurde, hatten eine 6-Monats-Ülw von 76,9%, eine 1-Jahres-Ülw von 52,7% und eine 18-Monats-Ülw von ebenfalls 52,7%. Das mediane Überleben lag in dieser Gruppe bei etwas mehr als 20 Monaten (95% KI: 2,277-38,323)

Die Ülw bei Patienten mit Progression der Metastasen zum Zeitpunkt der ersten Verlaufskontrolle lag nach 6 Monaten bei 70,4%, nach einem Jahr bei 39,4% und nach 18 Monaten bei 27,5 %. Das mediane Überleben lag in dieser Gruppe bei 9 Monaten (95% KI: 4,501-13,565).

26 Patienten (28,6%) erhielten keine Verlaufskontrolle und hatten eine mediane Überlebenszeit von etwas mehr als 3 Monaten (95% KI: ,368-6,365). Die Unterschiede waren hoch signifikant (Log Rank p=0,000).

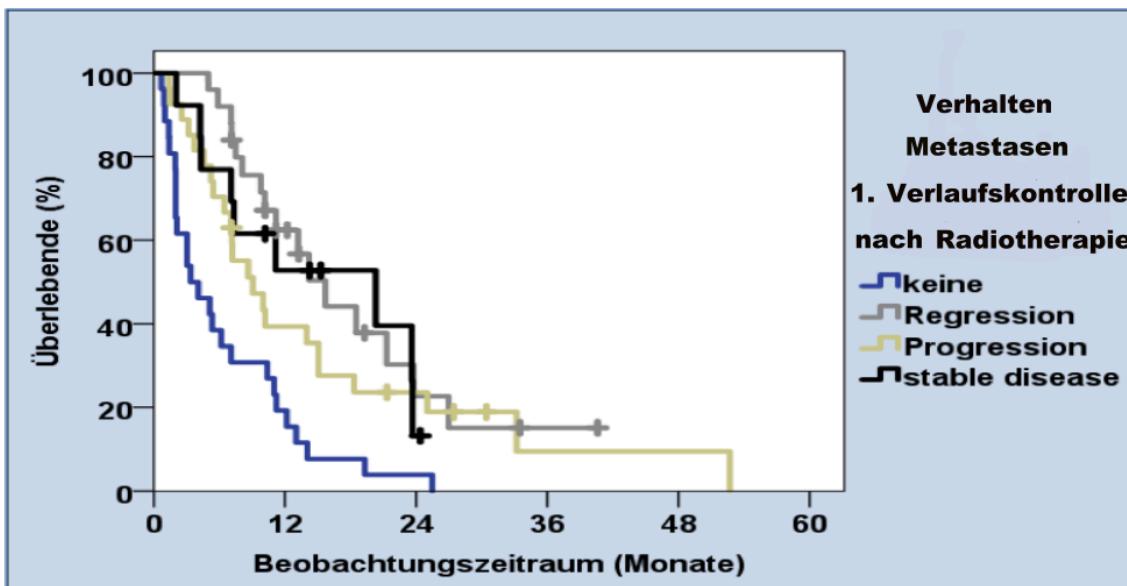


Abbildung 26: Überlebende Patienten mit unterschiedlichem Verhalten der Metastasen nach der ersten Verlaufskontrolle

Zusammenfassung des Verhaltens der Metastasen nach der 1. Verlaufskontrolle

Verhalten Metastasen 1. Verlaufskontrolle	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Keine Verlaufskontrolle erhalten	26	26	0	0,0%
Regression	25	16	9	36,0%
Progression	27	23	4	14,8%
stable disease	13	9	4	30,8%
Gesamt	91	74	17	18,7%

Tabelle 40: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit mit unterschiedlichem Verhalten der Metastasen nach der 1. Verlaufskontrolle

Verhalten der Metastasen 1. Verlaufskontrolle nach Radiotherapie	Mittelwert				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
	Schätzer	Standard- fehler	Untere Grenze	Obere Grenze	Schätzer	Standard- fehler	Untere Grenze	Obere Grenze
keine	6,494	1,243	4,057	8,930	3,367	1,530	,368	6,365
Regression	18,409	2,633	13,247	23,570	15,700	2,286	11,220	20,180
Progression	15,307	3,200	9,034	21,580	9,033	2,312	4,501	13,565
stable disease	15,022	2,461	10,199	19,845	20,300	9,195	2,277	38,323
Gesamt	14,469	1,654	11,227	17,711	10,133	1,643	6,912	13,354

Log Rank

	Sig.
Log Rank	,000

4.15 Patienten mit Zeichen eines möglichen abskopalen Effekts

In dieser Arbeit untersuchten wir 3 Patienten nach, bei denen im Anschluss der Bestrahlung einer Knochenmetastase nicht nur der bestrahlte Herd, sondern auch weitere Tumorherde außerhalb des Bestrahlungsfelds kleiner wurden. Alle 3 Patienten lebten bis zum Abschluss unseres Beobachtungszeitraums. Ob es sich dabei um einen abskopalen Effekt handelte, wurde anhand des klinischen Verlaufs und weiterer systemischer Therapien geprüft.

Der erste Patient war eine 71 jährige Frau, die seit Diagnosestellung 32 Monate lebte. Bei Diagnosestellung hatte die Patientin einen ECOG-PS von 1. Die Tumorhistologie war ein Adenokarzinom (TTF-1 positiv). Bei der Patientin wurden mehr als 5 Metastasen in 2 betroffenen Organsystemen bei Diagnosestellung festgestellt. In der Molekulargenetik konnte eine Mutation Exon 21 des „epidermal growth factor receptor-Gens“ (EGFR-Gens) nachgewiesen werden. Die Frau war eine Raucherin (Verzicht auf Tabakkonsum seit Diagnosestellung) mit Zustand nach 10 pack years und hatte zwei kardiovaskuläre sowie eine renale Nebenerkrankung.

Als Erstlinientherapie wurde das Medikament Afatinib eingesetzt, mit dessen Einnahme knapp einen Monat vor der Bestrahlung begonnen wurde. Afatinib wurde im Monat der Bestrahlung wegen Nebenwirkungen pausiert und erst knapp 1 ½ Monate nach der Bestrahlung wieder begonnen. Die Patientin wurde am Becken mit gesamt 35 Gy hypofraktioniert bestrahlt. Zu Beginn der Radiotherapie hatte die Patientin einen leicht erhöhten CRP-Wert von knapp 7 mg/dl, welcher bei der Hälfte der Zeit der Radiotherapie auf 13 mg/dl anstieg und zum Ende der Bestrahlung wieder auf 1,46 mg/dl abfiel. Die Gesamtleukozyten lagen bei Beginn der Radiotherapie bei 12,2 G/I. Diese fielen aber konstant bis zum Ende der Bestrahlung auf 4,02 G/I ab. Die Thrombozytenzahl lag während der gesamten Zeit der Bestrahlung um die 400 Tsd./µl. Während der Bestrahlung erhielt die Patientin kein Dexamethason. Ein Monat nach der Radiotherapie fand ein Staging statt, welches eine deutliche Regression nachwies. Die letzte Verlaufskontrolle im Juni 2016 zeigte ein Stable Disease. Da diese Patientin kurz vor der Bestrahlung die Therapie mit Afatinib begann, ist es wahrscheinlich, dass die Afatinibtherapie zu der Remission führte. Inwiefern die Patientin allein von der systemischen Therapie mit Afatinib, der Radiotherapie bzw. der Kombination von beiden Therapien profitierte, ist wegen der engen zeitlichen Konstellation unklar.

Der zweite Patient war ein 74 jähriger Mann, der nie in seinem Leben rauchte und seit Diagnosestellung 34 Monate bis zum Ende unseres Beobachtungszeitraums lebte. Seine

Tumorhistologie war ein Adenokarzinom. In der Molekularpathologie konnte weder eine Mutation im anaplastischen Lymphomkinase-Gen (ALK-Gen), noch im EGFR-Gen nachgewiesen werden. Sein ECOG-PS war 0 bei Erstdiagnose. Seine Nebendiagnosen waren eine KHK und eine arterielle Hypertonie. Als systemische Therapie erhielt der Patient als Erstlinientherapie Cisplatin/Pemetrexed. Unter dieser Therapie kam es zu einer Regression des Tumors. Danach wurde die Therapie umgestellt und der Patient nahm an der Vaxon-Studie Teil. Hier geht es um einen Peptid-basierten Tumorimpfstoff zur Erhaltung des Ansprechens nach der First-Line-Therapie. Unter dieser Therapie kam es zu einer deutlichen Progredienz. Der Patient wurde daraufhin auf Pemetrexed als Monotherapie umgestellt. Der Mann hatte mehr als 5 Metastasen in 4 betroffenen Organsystemen. Knapp einen Monat nach der Umstellung auf Pemetrexed wurde die Wirbelsäule und eine der oberen Extremitäten bestrahlt. Die Wirbelsäule erhielt eine Gesamtdosis von 36 Gy (hypofraktioniert) und der Humerus eine Gesamtdosis von 30 Gy (hypofraktioniert). Der Patient nahm kein Dexamethason während des Bestrahlungszeitraums ein. Die von uns ermittelten Blutwerte waren allzeit im Normbereich. 1 Monat nach der Radiotherapie wurde eine Verlaufskontrolle durchgeführt. Diese zeigte eine deutliche Regression. Drei weitere Verlaufskontrollen folgten, in denen es zu einer weiteren Regression kam. Im August 2016 befand sich der Patient in einer Stable Disease-Situation. Ein alleiniger Therapieeffekt des Pemetrexed ist hier ebenfalls möglich.

Der dritte Patient war eine bei Diagnosestellung 73 jährige Nichtraucherin, die seit Erstdiagnose bis zum Abschluss unseres Beobachtungszeitraums 12 Monate lebte. Tumorhistologisch konnte ein Adenokarzinom nachgewiesen werden. Die Molekularpathologie zeigte sich eine Mutation im EGFR-Gen des Exon 21. Die Patientin hatte bei Diagnosestellung einen ECOG-PS 0 und ihr KPS lag bei 90%. Bei ihr konnten mehr als 5 Metastasen mit 3 infiltrierten Organsystemen nachgewiesen werden. Als systemische Therapie erhielt die Patientin Cisplatin kombiniert mit Pemetrexed. Nach 2 Zyklen wurde die Patientin auf Afatinib umgestellt. Die Umstellung erfolgte kurz nach Beendigung der Radiotherapie an der Wirbelsäule und am Becken mit einer Gesamtdosis von je 30 Gy (hypofraktioniert). Die Patientin nahm während der Bestrahlung kein Dexamethason ein. Die anschließende Verlaufskontrolle zeigte eine komplette Remission des Primarius und eine deutliche Regression der Metastasen. Die letzte Verlaufskontrolle im Juli 2016 zeigte ein status idem. Von dieser Patientin waren keine Labordaten während der Bestrahlung vorhanden.

Ein deutliches Ansprechen auf die Afatinibtherapie wäre hier auch möglich. Wie bei den ersten beiden Fällen, kann ein möglicher Effekt der Bestrahlung aufgrund der zeitnahen Therapieumstellung und der gleichzeitigen Bestrahlung nicht bewiesen werden.

5 Diskussion

5.1 Allgemeines

Das Lungenkarzinom ist die Krebserkrankung, die in Deutschland am häufigsten zum Tod führt und sich im metastasierten Stadium durch eine sehr schlechte Prognose auszeichnet. Bei etwa 40 – 50 % aller Patienten mit NSCLC besteht bereits bei Erstdiagnose ein Stadium IV [66]. 60-70% aller Patienten mit einem SCLC sind bei Erstdiagnose ebenfalls bereits im fortgeschrittenen Stadium IV. Ein kurativer Ansatz ist in diesem Stadium sehr schwierig. Die palliative Therapie besteht wie in den oberen Abschnitten bereits beschrieben, in beiden Fällen aus einer kombinierten Chemotherapie und falls es wegen Schmerzen oder einer drohenden Fraktur erforderlich sein sollte, zusätzlich aus einer lokalen Bestrahlung der Metastasen. In dieser Arbeit sind ausschließlich Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium IV untersucht worden. Alle Patienten sind unabhängig von Geschlecht, ECOG PS, Alter, Raucherstatus und Nebendiagnosen in die Untersuchung aufgenommen worden. Dies erschwert den Vergleich mit anderen Arbeiten, da bei diesen häufig die Auswahl der Patienten bezüglich des ECOG PS, des Alters sowie der Nebendiagnosen eingegrenzt wurde. Die Gesamtpopulation dieser Untersuchung bestand aus 91 Patienten. Darunter waren 33 (36,3%) weiblich und 58 (63,7%) männlich. Die Verteilung der Geschlechter entspricht den Zahlen des RKI. Im Jahr 2013 gab es etwa 53.500 Menschen in Deutschland, die an Lungenkrebs erkrankten. Davon waren 64,9 % Männer und 35,1 % Frauen.[48] Zu beachten ist jedoch, dass in unserer Population nur Patienten mit einem Stadium IV eingeschlossen waren und in der vom RKI veröffentlichten Statistik die Population aus allen Stadien bestand.

5.2 Der abskopale Effekt

Wie schon in dem oberen Abschnitt erwähnt, tritt der abskopale Effekt sehr selten auf bzw. wird sehr selten in der Literatur erwähnt. Auch in dieser Arbeit war es schwierig, Patienten mit einem abskopalen Effekt zu finden. Wenn man von der aus der Literatur beschriebenen Definition ausgeht, kann man bei den beschriebenen 3 Patienten über einen abskopalen Effekt diskutieren. Jedoch spielte wahrscheinlich bei allen 3 Fällen die zeitnahe Umstellung der systemischen Therapie auch eine Rolle. Diejenigen Fälle,

die bisher in der Literatur beschrieben wurden, zeigten jedoch nicht den weiteren Verlauf der Patienten [5-13]. Insbesondere wissen wir nicht, wie lange diese Patienten progressionsfrei blieben. Zusätzlich können wir durch vereinzelte Fallberichte nicht abschätzen, wie oft der abskopale Effekt auftritt. Es könnte sein, dass der abskopale Effekt weitaus öfter auftritt, als in der Fachliteratur zu finden. Nur wird dieser nicht beschrieben, weil die Patienten, nachdem sie eine gewisse Zeit progressionsfrei lebten, ein Rezidiv bekamen und keiner an einen abskopalen Effekt dachte bzw. glaubte. Es wäre überlegenswert, wenn man über den abskopalen Effekt spricht, die Definition etwas zu erweitern. Wir bezogen unsere abskopalen Effekte nur auf Patienten, bei denen es zu einer deutlichen Regression der Metastasen bzw. des Primarius fernab der Bestrahlung kam. Patienten, bei denen man unter Radiotherapie eine Stable Disease-Situation oder eine langsamere Progression erreicht, könnten möglicherweise auch mit einer Immunreaktion einhergehen. Scheinbar kommt es auch hier zu einer Reaktion fernab des Bestrahlungsfelds. Erweitert gesehen könnte man dann auch hier von einem abskopalen Effekt sprechen.

Wie aber schon beschrieben, nutzten wir in dieser Arbeit die in der Literatur vorhandene Definition des abskopalen Effekts.

Bei den 3 bereits erwähnten Patienten hing der Therapieeffekt jedoch am ehesten mit der zeitnahen Therapieumstellung zusammen. Ob es noch andere Faktoren gab, die ein mögliches Ansprechen der Therapie begünstigten, ist uns anhand dieser Arbeit nicht gelungen darzustellen. Alle 3 Patienten haben jedoch eines gemeinsam. Sie bekamen während der Radiotherapie kein Dexamethason. Dexamethason ist ein künstliches Glucokortikoid mit der Funktion Entzündungen zu hemmen und das Immunsystem zu supprimieren. Da der abskopale Effekt durch eine Reaktion des Immunsystems ausgelöst wird [2, 77, 78], könnte eine Therapie mit Dexamethason während der Radiotherapie diesen möglicherweise verhindern. Ob und wie stark dies in einer Abhängigkeit zum abskopalen Effekt steht, ist an Hand von nur drei Patienten nicht beurteilbar. Zudem ist noch zu erwähnen, dass alle 3 Patienten in einem mehr oder weniger guten individuellen Gesundheitszustand waren. Zwei Patienten hatten einen ECOG PS von 0 und einer einen ECOG PS von 1. Patienten mit einem guten Gesundheitszustand haben vermutlich eine bessere Immunantwort als solche mit einem schlechten Gesundheitszustand. Zudem könnte ein guter ECOG PS eine Option für eine differenziertere oder eine aggressivere Therapie geben, die wiederum entscheidend für das Vorkommen des abskopalen Effekts sein könnte.

Es gibt große Unterschiede im Ansprechen auf eine systemische Therapie. Es ist bisher unklar, warum manche Patienten von einer systemischen Therapie mehr und andere weniger stark profitieren. Eine Arbeit von Shaverdian et al. zeigt einen möglichen besseren Therapieeffekt bei Patienten mit einer zeitnahen Bestrahlung in Verbindung mit einer systemischen Therapie im Gegensatz zu Patienten mit alleiniger systemischer Therapie [79].

Mit dem Fortschreiten und dem Ausbau der individuellen Therapien in der Therapie des Lungen- und anderer Karzinome wird es interessant sein, ob ein solcher Effekt häufiger beobachtet werden kann. So beschreibt Antonio M. Grimaldi et al. in seiner Studie eine Abhängigkeit von einer Immuntherapie mit Ipilimumab und Radiotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Melanom zum abskopalen Effekt [80]. Eine andere Arbeit beschreibt ebenfalls einen möglichen Zusammenhang zwischen einer kombinierten Therapie mit dem immunmodulierenden Medikament Ipilimumab und Radiotherapie zum abskopal Effekt [81]. In unserer Studie gab es zwei Patienten, bei denen unter einer Therapie mit dem Tyrosinkinasehemmer Afatinib sowie der Bestrahlung einer Metastase eine partielle Remission auftrat. Um die Rolle der Bestrahlung im Vergleich zur Wirkung des Afatinib besser differenzieren zu können, wäre eine größere Patientenkollektiv mit einer Kontrollgruppe unter Afatinib als Monotherapie erforderlich. Nachdem die Checkpointinhibitoren zum Zeitpunkt unserer Erfassung noch nicht zugelassen waren, konnten wir mögliche abskopale Effekte bei dieser Immuntherapie nicht untersuchen. In der Literatur wird jedoch beschrieben, dass es einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten des abskopalen Effekts und einer Immuntherapie bzw. anderen Checkpoint-Inhibitoren geben könnte. Mit der Weiterentwicklung der Immuntherapie könnte es in Zukunft zu einer möglichen Häufung des abskopalen Effekts kommen. In wie weit das eine klinische Relevanz erhält muss in weiteren Studien noch bewiesen werden. Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist nicht die Tumorphistologie oder Molekulargenetik für das Auftreten des abskopalen Effekts entscheidend, vielmehr wird es entscheidend sein die Therapie individuell auf den Tumor abzustimmen.

In der Literatur werden abskopale Effekte bei hyperfraktionierter sowie hypofraktionierter Bestrahlung mit niedrigen Einzeldosen und bei hypofraktionierter Bestrahlung mit hohen Einzeldosen beschrieben [77, 82]. Dennoch scheint die SBRT, eine hypofraktionierte Bestrahlung mit hohen Einzeldosen, Vorteile gegenüber der hyperfraktionierten sowie hypofraktionierten Bestrahlung zu haben und die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines abskopalen Effekts zu erhöhen [83-87].

5.3 Nebendiagnosen

Die Nebendiagnosen haben einen Einfluss auf den individuellen Gesundheitszustand des Patienten und somit auch auf den ECOG PS. Bei Patienten mit einem schlechteren ECOG PS könnte es zu einer Anpassung der Therapie durch beispielsweise einer Dosisminimierung der systemischen sowie der radiologischen Therapie kommen. Durch die Anpassung, könnten weniger Tumorzellen zerstört werden und die anschließende Immunreaktion würde geringer ausfallen als bei den Patienten mit einem besseren ECOG PS. Arbeiten über den Antikörper Nivolumab zeigen ein geringeres medianes Überleben von Patienten mit ECOG PS 2 gegenüber Patienten mit ECOG PS 0 oder 1 [88]. Kanai et al. erwähnt in einer seiner Arbeit, eine stärkere Ausprägung der Nebenwirkungen von Nivolumab bei Patienten mit einem ECOG PS von 3 oder schlechter [89]. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass die Nebendiagnosen mit einer gewissen Co-Medikation behandelt werden. Bei einigen Medikamenten wie z.B. Kortikosteroiden, Azathioprin, Methothrexat oder Ciclosporin A ist eine Immunsuppression gewünscht. Andere Medikamente wie Statine, die zur Behandlung von Hyperlipoproteinämien eingesetzt werden, haben einen antientzündlichen Effekt [90]. Bei vielen anderen Medikamenten kann man keine klare Aussage über die Art und Weise einer möglichen Beeinflussung geben. Jedoch könnte jegliche Art der Beeinflussung des Immunsystems, vor allem bei immunsupprimierenden Medikamenten, einen Einfluss auf das Auftreten des abskopalen Effekts haben. Somit können medikamentös behandelungsbedürftige Nebendiagnosen ein wichtiger Co-Faktor für das Auftreten des abskopalen Effekts sein.

Chronisch entzündliche Erkrankungen gehen im Allgemeinen auch mit einem erhöhten CRP-Wert einher und rufen eine ständige Reaktion des Immunsystems hervor, aber können möglicherweise auch eine Erschöpfung von Teilen des Immunsystems initiieren. Andere Erkrankungen können erst entstehen, wenn es zu einer verminderten Reaktion des Immunsystems kommt. Somit ist es möglich, dass jede Erkrankung, egal welchen Ursprungs, einen Einfluss auf den abskopalen Effekt haben könnte.

5.4 Radiotherapie

Alle Patienten aus dieser Arbeit wurden hypofraktioniert bestrahlt. Die Bestrahlung wurde mit einer palliativen Intention durchgeführt und nicht um einen abskopalen Effekt zu erzielen. Die Einzeldosen reichten von 2,5 bis 4,0 Gy. Die Anzahl der Bestrahlungen reichten von 5 (wegen Abbruch der Bestrahlung auf Grund einer akuten Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten) bis zu 16 Bestrahlungseinheiten. Die maximalen Gesamtdosen reichten daher von 15 Gy bis 40 Gy. Empfehlungen bezüglich der Fraktionierung werden in der Literatur über Einzelfraktionierung bis zur Hyperfraktionierung gegeben [91]. Eine Arbeit von W.F. Hartsell et al. untersuchte eine hypofraktionierte Therapie mit 1x 8 Gy und eine moderat hypofraktionierte Therapie mit 10 x 3 Gy. Er beschreibt, dass beide Schemata einen ähnlichen Effekt auf die Schmerzsymptomatik haben. Jedoch weist die hypofraktionierte Gruppe eine höhere Tendenz zur akuten Toxizität auf. Die moderat hypofraktionierte Gruppe hatte aber eine höhere Rate an Patienten, die nochmals bestrahlt werden mussten [92]. Koswig et al. und Edward et al. untersuchten unter ähnlichen Bedingungen. Auch hier wurden keine Unterschiede in der Schmerzsymptomatik festgestellt. Jedoch ist die Tendenz einer Remineralisierung der Knochen in der Gruppe mit einer moderat hypofraktionierten Bestrahlung wesentlich höher, als in der Gruppe, die hypofraktioniert bestrahlt wurde [70] [93]. Wang et al. therapierte Patienten mit Kochenmetastasen in der Wirbelsäule, die zu Schmerzen und Kompression des Myelons führten, mit SBRT. Die Gesamtdosis betrug hier 27 – 30 Gy in 3 Fraktionen. Auch in dieser Arbeit konnte eine erhebliche Reduktion der Schmerzsymptomatik nachgewiesen werden. Nur wenige Patienten litten unter schwereren Folgen der Radiotherapie [94].

In einer Arbeit von Dörthe Schaeue et al. an Mäusen mit malignem Melanom wird der beste Therapieerfolg mit einer Einzeldosis von 7,5 Gy und mehreren Fraktionen beschrieben. Bei geringeren Dosen wird beschrieben, dass es zu einer geringeren Reaktion des Immunsystems kommt [95].

Hier zeigt sich, dass alle Therapieschemata einen ähnlichen Therapieerfolg aufweisen. Die Radiotherapie sollte deshalb individuell auf den Gesundheitszustand und die Präferenzen des Patienten angepasst werden.

In dieser Arbeit wurden die meisten Patienten an der Wirbelsäule bestrahlt gefolgt von der Beckenregion, dem Schädel, den Rippen und den Extremitäten. Diese Verteilung wird auch ähnlich in anderen Arbeiten beschrieben [96-98]. Es sind vor allem die

Stellen mit rotem Knochenmark betroffen [96]. Die Wirbelsäule ist zu dem eine sehr gefährdete Lokalisation auf Grund des Spinalkanals. Ein massive Knochensinterung oder ein massives destruktives und verdrängendes Wachstum kann mit starken Schmerzen sowie motorischen und sensiblen Ausfällen verbunden sein. Die Knochenstrukturen mit vermehrt rotem Knochenmark können wesentlich sensibler auf eine Bestrahlung reagieren als jene mit weniger rotem Knochenmark und somit entscheidend für das Auftreten eines abskopalen Effekts sein.

Wie schon beschrieben ist der abskopale Effekt weder von der Art des Tumors noch von der Lokalisation der Metastasen abhängig. Dennoch hat jede Art von Tumor eine individuelle Charakteristik. So wird in der Literatur von verschiedenen Tumoreigenschaften in Bezug auf Infiltration von T-Zellen in den Tumor gesprochen. Man unterscheidet hier „kalte“ von „heißen“ Tumoren. „Kalte“ Tumore haben die Eigenschaft, auf verschiedene Arten Immunzellen abzublocken. Andere werden gar als „Immunwüsten“ bezeichnet. Bei diesen Tumoren kommen Immunzellen nicht einmal in die Nähe des Tumors. Hervorgerufen werden diese Eigenschaften über Signale, die Tumorzellen in die Peripherie aussenden. Andere Tumore verhalten sich wie eine chronische Entzündung, sodass das Immunsystem lokal „ausgebrannt“ wird. Obwohl es sich hier um einen heißen Tumor handelt, kommt es hier zu keiner Immunreaktion [99, 100]. Radiotherapie kann jedoch vermutlich über eine deutliche Zerstörung der Tumorzellen aus einem kalten Knoten einen heißen Knoten initiieren oder aus einer chronischen Entzündung eine akute Entzündung hervorrufen [99]. So ist es denkbar, dass - auch wenn es für die Bestrahlung von Knochenmetastasen eine Leitlinie [91] gibt - auch diese in weiteren Studien genauer untersucht werden sollte. Ein tumorspezifisches Bestrahlungsprotokoll in Form von Dosis und Fraktionierung wäre denkbar und könnte das Auftreten eines abskopalen Effekts wahrscheinlicher werden lassen. Eine optimale Dosierung und Fraktionierung könnte eine Immunantwort verstärken und somit ein Auftreten des abskopalen Effekts ermöglichen. Es gibt die Vermutung, dass durch eine tägliche wiederholende Bestrahlung, die in den Tumor einwandernden Lymphozyten abgetötet werden. Ein Aufbau einer körpereigenen Abwehr wäre in diesem Fall nur in einem geringen oder gar keinem Fall möglich [101-103] und würde eine Antitumorantwort in Form eines abskopalen Effekts minimieren.

5.5 Blutbild vor, während und am Ende der Radiotherapie

Im Verlauf der Radiotherapie untersuchten wir das CRP, die Leukozytenzahl sowie die Thrombozytenzahl, um eine mögliche Korrelation zwischen der Änderung dieser Werte und dem Auftreten des abskopalen Effekts zu sehen. In dieser Arbeit untersuchten wir die CRP-Werte bis eine Woche vor Start der Radiotherapie, in der Mitte der Radiotherapie und am Ende der Radiotherapie (bis eine Woche nach Radiotherapie).

Das CRP ist ein unspezifischer Entzündungsmarker, der bei akuten sowie bei chronischen Entzündungen erhöht ist. Eine Erhöhung des CRP-Werts beweist, dass der Körper eine unspezifische Abwehr mobilisiert [104]. Radiotherapie induziert den Zelltod des Tumors, verursacht Entzündungen und aktiviert das Immunsystem [105].

Das Auftreten eines abskopalen Effekts könnte mit einem erhöhten CRP-Wert einhergehen. In einer Arbeit von 1972 wird von Patienten mit einer chirurgischen Resektion eines Lungenkarzinoms berichtet. Patienten, die nach der Operation an einem Empyem erkrankten, hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50 %. Im Gegensatz dazu hatten Patienten ohne Empyem eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur 18%. Der Gedanke lag hier auf einer Aktivierung des Immunsystems durch eine lokale Entzündung, die durch Bakterien verursacht wurde. Im Zuge dessen wanderten Lymphozyten ein. Diese schütteten Zytokine aus, um Makrophagen anzulocken. Die Folge dessen war eine unspezifischen Zerstörung der verbleibenden Tumorzellen [106].

Im weitesten Sinne könnte man auch hier von einer Art abskopalen Effekt sprechen auch wenn keine Radiotherapie zum Einsatz kam. Bei den 3 Patienten aus dieser Arbeit, bei denen ein abskopaler Effekt diskutiert werden kann, ist eine Änderung der Laborwerte jedoch nur bedingt feststellbar. Entweder fehlten die Laborwerte, die Werte blieben im Normbereich oder es kam zwar zur Mitte der Radiotherapie zu einer Erhöhung des CRP-Werts. Dieser fiel jedoch zum Ende hin wieder ab. Bei allen anderen Patienten, bei denen der CRP-Wert gemessen wurde, kam es kurzfristig zu einem Anstieg des CRP-Werts mit einem Abfall zum Ende der Therapie. Ob das CRP geeignet ist, um auf eine Verbindung zum Auftreten des abskopalen Effekts zu schließen, lässt sich anhand unserer Werte nicht sagen und muss anhand von weiteren Studien erst noch bewiesen werden. Eine Erweiterung sensiblerer Entzündungswerte im Blutbild könnte sinnvoll sein, um einen möglichen Zusammenhang zum abskopalen Effekt zu erkennen. Ergänzend ist zu erwähnen, dass zahlreiche Arbeiten gezeigt haben, dass eine Erhöhung des CRP-Wertes mit der Entstehung eines Lungenkarzinoms oder anderer Karzinome in Verbindung gebracht werden kann [107-112]. In einer Arbeit von

Chang-Yu-Wang et al. wird beschrieben, dass erhöhte CRP-Werte vor Radiotherapie mit einer schlechten Prognose einhergehen [113]. Allerdings handelt es sich bei dieser Arbeit um Patienten mit einem Tumor der Speiseröhre.

Mehmet Koc et al. vergleichen in einer anderen Arbeit die CRP-Werte vor und nach Radiotherapie von verschiedenen Tumoren inklusive Lungenkarzinom. In ihrer Arbeit war ein signifikanter Anstieg des CRPs zum Ende der Radiotherapie bei Patienten mit Lungenkarzinom zu sehen [114]. In unserer Arbeit kam es zwar zu einem Anstieg des CRPs während der Radiotherapie, jedoch fiel dieser Wert zum Ende der Radiotherapie wieder ab. Eine Beeinflussung der CRP-Werte könnte durch Co-Medikation gegen chronische Erkrankungen beeinflusst werden. Auch eine akute Infektion während der Radiotherapie beeinflusst den CRP-Wert. Dies wäre eine Erklärung für einen stärkeren Anstieg des CRP-Werts bei 3 unserer Patienten. Eine genaue Aussage darüber ist aber wegen fehlender Daten nicht zu treffen.

Die Leukozyten sind ein wichtiger Teil des Immunsystems. Bei einer Entzündung, die auch durch eine Strahlentherapie induziert wird, kann es zu einem Anstieg der Leukozytenzahl im peripheren Blut kommen. Eine solche Reaktion würde für die Aktivierung des Immunsystems sprechen [115, 116].

Die Werte der Patienten in unserer Arbeit blieben während der Radiotherapie weitestgehend konstant. Es konnte bei keinem Patienten ein wesentlicher Anstieg der Werte erkannt werden. In weiteren Studien wäre es interessant die einzelnen Untergruppen der Leukozytenzahlen zu untersuchen, vor allem die der Lymphozyten. In einem Fallbericht über einen Patienten mit NSCLC wird über eine Kombinationstherapie von Radiotherapie und Ipilimumab berichtet. Bei diesem Patienten kam es in Folge dessen zu einem abskopalen Effekt [45]. Ipilimumab verhindert über die Blockade von CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4) eine Hemmung der zytotoxischen T-Zellen und sorgt damit für einen Anstieg der T-Lymphozyten. Das Auftreten eines abskopalen Effekts unter einer Therapie mit Ipilimumab zeigt, dass die Lymphozyten eine wichtige Rolle spielen könnten. Auch andere Arbeiten berichten über das Auftreten eines abskopalen Effekts unter einer Ipilimumabtherapie. Wenngleich es sich in diesen Arbeiten hauptsächlich um Patienten mit einem malignen Melanom handelt [80, 117, 118], wäre dieser Mechanismus auch auf andere maligne Tumorerkrankungen projizierbar. Man darf jedoch nicht die Nebenwirkungen dieser Therapie vernachlässigen. Diese können mit schweren Autoimmunreaktionen einhergehen, wenn es zu einer überschießenden Reaktion der T-Lymphozyten kommt.

In der Therapie des NSCLC sind derzeit 3 Antikörper zugelassen, die einen Einfluss auf die Immuncheckpointinhibition haben. Die Medikamente Nivolumab und Pembrolizumab sind beides monoklonale Antikörper, die an einen PD-1-Rezeptor (programmed death-1-Rezeptor) auf den T-Zellen binden und somit einen induzierten programmierten Zelltod durch einen Liganden des Tumors (PD-L1, PD-L2) verhindern. Die Expression dieser Liganden, scheint bei Tumoren der Lunge verstärkt zu sein [119, 120]. Das dritte Medikament ist Atezolizumab. Dieses Medikament bindet als monoklonaler Antikörper direkt an die PD-Liganden des Tumors. Eine Bindung des Liganden an den PD-Rezeptor der T-Zelle wird somit verhindert. Auf diesem Weg wird der induzierte Zelltod durch den Tumor verhindert. Diese Medikamente könnten einen weiteren Schritt in Verbindung mit einer Radiotherapie darstellen, um einen möglichen abskopalen Effekt zu provozieren.

Thrombozyten sind unter anderem zuständig für die Blutgerinnung. Einerseits verursachen Tumore Thrombosen, indem sie die Aggregation der Plättchen induzieren. Andererseits werden Thrombozyten von Tumoren rekrutiert, um direkt die Proliferation zu fördern und indirekt positiv auf die Angiogenese zu wirken. Zusätzlich sind Thrombozyten immunsupprimierende Zellen, die den Metastasenzellen helfen zu überleben, indem sie die natürlichen Killerzellen abblocken [121, 122]. Unsere Vorstellung war es, in Bezug auf den abskopalen Effekt oder eines Therapieerfolgs eine Veränderung der Thrombozytenzahl zu sehen. Dies ist uns nicht gelungen. Möglicherweise muss es aber zu keiner Veränderung der Thrombozytenzahl kommen. Es könnte ausreichen, dass das Immunsystem eine genetische Inaktivierung der Thrombozyten vornimmt, um die immunsupprimierende Wirkung gegenüber Tumoren aufzuheben. Dies könnte auch ein zukünftiger Ansatz in der kombinierten Immuntherapie gegen maligne Tumore sein. Auch dadurch könnte sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines abskopalen Effekts erhöhen.

5.6 Anzahl der Metastasen und Performance Status

88 Patienten wiesen bei Therapiebeginn mehr als 5 Metastasen auf. Nur 3 Patienten konnten dem Stadium der Oligometastasierung (3-5 Metastasen [62, 123, 124]) zugewiesen werden. 1 Patient mit einer Metastase aus der Kontrollgruppe im Alter von 85 Jahren hatte bereits bei Diagnosestellung einen ECOG PS von 3 und verstarb innerhalb des ersten Monats nach Diagnosestellung. Der zweite Patient hatte 2 Metastasen und war im Alter von 50 Jahren. Auch dieser Patient war der Kontrollgruppe zugeordnet und hatte bereits bei Diagnosestellung einen ECOG PS von 3. Er verstarb innerhalb von 4 Monaten nach Erstdiagnose.

Ein Patient hatte 3 Metastasen. Bei Erstdiagnose hatte er einen ECOG PS von 1. Dieser Patient wurde bestrahlt und starb 14 Monate nach Diagnosestellung.

Auch wenn in dieser Arbeit nur 3 Patienten in einem Stadium der Oligometastasierung waren, könnte man Rückschlüsse ziehen, dass zusätzlich entscheidend ist, wie die Individualität (z.B. ECOG PS) jedes Einzelnen den Krankheitsverlauf beeinflusst. Das Auftreten eines abskopalen Effekts in Verbindung mit einer gewissen Immunkompetenz und einem individuellen Gesundheitszustand wäre durchaus denkbar.

Bei der Auswertung der Daten dieser Arbeit ist zu erkennen, dass die Kontrollgruppe insgesamt einen schlechteren Gesundheitszustand als die Bestrahlungsgruppe hatte.

37,7% der Kontrollgruppe wiesen einen ECOG von 2 oder schlechter auf. Im Gegensatz dazu wiesen in der Bestrahlungsgruppe nur 16,2% einen ECOG von 2 oder schlechter auf.

Der individuelle Gesundheitszustand der Patienten hatte einen großen Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben. Patienten mit einem ECOG PS 0 lebten mit etwas mehr als 20 Monaten medianer Überlebenszeit doppelt so lange wie Patienten mit einem ECOG PS 1 von 10 Monaten. Wiederum lebten Patienten mit einem ECOG PS von 1 doppelt so lange wie Patienten mit einem ECOG PS 2 mit knapp 5 Monaten. Dieser Unterschied ist hoch signifikant ($p=0,000$). Radzikowska et al. spricht dem ECOG PS neben dem klinischen Stadium und der chirurgischen Therapie eine entscheidende Rolle zu bezüglich der Prognose bei Patienten mit Lungenkarzinom. Auch hier zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil von Patienten mit ECOG 0 und 1 gegenüber Patienten mit ECOG 2 oder schlechter [125]. Auch M.Reck et al. berichtet über den prognostischen Wert des ECOG PS [126]. Bei Patienten mit einem fortgeschrittenen ECOG PS ist jedoch zu beachten, dass es zu einer Veränderung des Therapieregimes kommen kann bzw. die Dosis der systemischen Therapie an den individuellen Zustand

des Patienten angepasst werden muss. Diese Anpassung beinhaltet auch, dass der Patient wegen seines Zustands keine weitere Therapie wünscht bzw. ihm keine weitere Therapie zugemutet werden kann. Eine reduzierte Therapie tötet weniger Tumorzellen ab. In Folge dessen kommt es zu einer geringeren Aktivität des Immunsystems als bei einer normal dosierte Therapie. Ein schlechter Performance Status geht höchstwahrscheinlich auch mit einer verminderten Immunkompetenz einher. Wie bereits erwähnt, werden bei der Bestrahlung des Tumor zytotoxische T-Zellen frei und es kommt zu einem Anstieg der antigenspezifischen Immunität gegenüber des Tumors. Die Kombination aus einer schlechten Immunkompetenz und einer reduzierten Therapie könnte das Auftreten eines abskopalen Effekts wahrscheinlich reduzieren bzw. auch verhindern.

5.7 Gesamtüberleben

Das mediane Überleben der Gesamtpopulation lag bei 10,133 Monaten (KI 6,912–13,354). Hierzu ist nochmals zu erwähnen, dass die Gesamtpopulation aus NSCLC und SCLC sowie allen ECOG Performance Stadien besteht.

In dieser Arbeit ist ein deutlicher Unterschied im medianen Gesamtüberleben zwischen der Bestrahlungsgruppe und der Kontrollgruppe festzustellen. Die Bestrahlungsgruppe hatte ein medianes Überleben von 13,2 Monaten (KI 8,449 – 17,884) im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit einem medianen Überleben von 7,5 Monaten (KI 5,071 – 9,929). Dieser Unterschied ist signifikant ($p=0,008$). In einer Arbeit von Siguira et al. wurden 118 Patienten mit Lungenkarzinom und Knochenmetastasen untersucht. Die mediane Überlebenszeit betrug hier 7,2 Monate [96] und ist damit ähnlich der Überlebenszeit der nicht bestrahlten Gruppe. In einer anderen Arbeit von Asuka Tsuya et al. wird eine mediane Überlebenszeit von 7,9 Monaten beschrieben. Hier sind 70 Patienten mit Knochenmetastasen untersucht worden, von denen 24 eine lokale Bestrahlung erhielten. Allerdings ist einschränkend zu bemerken, dass hier keine Patienten mit einem SCLC in die Arbeit einflossen [98]. Giorgio Vittorio Scagliotti et al. beschreibt eine Arbeit, bei der Patienten mit Lungenkarzinom und Knochenmetastasen zusätzlich zur Anti-Tumor-Therapie entweder mit Denosumab, einem anti-RANKL monoklonalen Antikörper, oder mit einem Bisphosphonat (Zoledronic acid (ZA)) behandelt wurden. Das mediane Überleben reichte hier von Patienten mit NSCLC oder SCLC von 7,7 Monaten unter ZA und 8,9 Monaten unter Denosumab [127]. Auch wenn hier eine alternative Behandlungsmethode beschrieben

wird, zeigt die Therapie mittels Bestrahlung einen wesentlich besseren Überlebensvorteil. Ergänzend muss erwähnt werden, dass in der Bestrahlungsgruppe fast doppelt so viele Patienten mit einem ECOG PS von 0 waren. In der Kontrollgruppe waren 17 Patienten mit einem ECOG PS von 2 oder schlechter im Gegensatz zu der Bestrahlungsgruppe, die lediglich 6 Patienten mit einem ECOG von 2 oder schlechter umfasste. Die Kontrollgruppe war dementsprechend insgesamt in einem schlechteren Gesundheitszustand. Ob der schlechtere Gesundheitszustand der Grund für das Fehlen der Radiotherapie war oder ob es andere Gründe wie z.B. persönliche Ablehnung gegenüber der Radiotherapie gab, war anhand der vorliegenden Daten nicht zu eruieren. Es ist jedoch zu erwähnen, dass die Überlebenszeit mit 6,5 Monaten bei Patienten mit einem ECOG 2 in der Bestrahlungsgruppe gleich der Kontrollgruppe war. Im Vergleich haben aber Patienten mit einem ECOG PS von 0 oder 1 in der Bestrahlungsgruppe eine mediane Überlebenszeit von 12,5 Monaten gehabt. Das sind 3,5 Monate länger als in der Kontrollgruppe. Möglicherweise spielt die systemische Antwort, indiziert durch eine Radiotherapie dabei eine Rolle. Durch die lokale Radiotherapie werden verschiedene Stoffe wie Zytokine ausgeschüttet, die das Immunsystem beeinflussen und somit eine Abwehrreaktion gegen den Tumor einleiten [4]. Es wäre denkbar, dass Patienten von diesen Reaktionen profitieren und damit einen Überlebensvorteil aufweisen.

Eine lokale Radiotherapie bei Knochenmetastasen lindert die Schmerzen und verbessert die Lebensqualität der einzelnen Patienten. Ergänzend kann es zu einer emotionalen Stabilisierung sowie einer funktionellen Verbesserung kommen. Pathologische Frakturen können so verhindert bzw. verzögert werden. Einer möglichen Kompression des Spinalkanals durch eine Metastase kann vorgebeugt bzw. das Auftreten eventuell verzögert werden [128-130]. Durch Verbesserungen der einzelnen erwähnten Faktoren könnte es sein, dass Komplikationen wie z.B. Lungenentzündungen oder Querschnitt durch Kompression des Spinalkanals später oder gar weniger auftreten. Ein verlängertes medianes Überleben könnte dadurch erklärt werden.

In der Kontrollgruppe waren 9 Patienten ohne systemische Therapie. Im Gegensatz dazu waren nur 3 Patienten aus der Bestrahlungsgruppe ohne systemische Therapie. In den Abschnitten weiter oben haben wir schon beschrieben, welchen Einfluss der ECOG PS und die systemische Therapie auf das Auftreten des abskopalen Effekts haben könnten.

Die Kombination einer systemischen Therapie mit einer gleichzeitig angewandten Radiotherapie bewirkt nicht nur eine eigenständige zytotoxische Wirkung, sondern man

kann dadurch auch eine Radiosensibilisierung von Tumorzellen erreichen [131]. Somit kann die Kombination von systemischer und Radiotherapie einen größeren Teil von Tumorzellen zerstören als jede Therapie einzeln für sich. Die Patienten aus der Kontrollgruppe bekamen keine Radiotherapie. Die zytotoxische Wirkung beschränkte sich dementsprechend nur auf die systemische Therapie, sofern diese Patienten eine erhielten. Dementsprechend ist es wahrscheinlich, dass es zu einem schnelleren Progress der Tumorerkrankung ohne Bestrahlung kam, da sich der Tumorzellzerfall auf nur eine Therapie limitierte.

Einen weiteren Vergleich können wir erstellen, wenn wir uns der Differenzierung der Tumorhistologie widmen. In dieser Arbeit waren etwas mehr als 80 % Patienten mit einem NSCLC und 16,5 % Patienten mit einem SCLC. Dies entspricht in etwa den Daten aus anderen Arbeiten mit einer Verteilung von 80 % NSCLC und 20% SCLC bzw. 85% NSCLC und 15 % SCLC [132-134].

Die mediane Überlebenszeit aller Patienten mit NSCLC lag bei 10,167 Monaten (KI 7,558 – 12,775). Andere Arbeiten zeigen ähnliche Ergebnisse. So beschreibt Kosmidis et al. eine mediane Überlebenszeit von 10,4 Monaten bei Patienten mit NSCLC [135]. Allerdings wurden hier Patienten mit einem Stadium IIIa bis IV und einem maximalen ECOG PS von 2 untersucht.

Belani et al. beschreibt bei Patienten mit NSCLC eine mediane Überlebenszeit von 7,8 bis 9,3 Monaten [136]. Auch hier wurde die Population auf einen maximalen ECOG PS von 2 bzw. einen KPS von über 70 % eingeschränkt und es wurden die Stadien IIIb – IV untersucht.

Ergänzend ist zu erwähnen, dass 66 Patienten ein Adenokarzinom hatten und somit die Mehrzahl der Patienten ausmachten. Darunter waren 34 Patienten aus der Bestrahlungsgruppe und 32 aus der Kontrollgruppe. Im Vergleich dazu hatten zwei Patienten ein Großzelliges Lungenkarzinom und 8 Patienten hatten ein Plattenepithelkarzinom.

Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit einem Adenokarzinom lag bei 9,033 Monaten (KI 5,118 – 12,948). Damit lag das mediane Überleben ca. 1 Monat unter dem aller NSCLC und ca. 1 Monat über dem medianen Überleben der Patienten mit SCLC. Wichtig ist zu erwähnen, dass alle Patienten aus dieser Studie sich in einem ECOG-Performance Status Stadium IV befanden. Welchen Einfluss der ECOG Performance Status auf das mediane Überleben hat, wird in den folgenden Abschnitten diskutiert. In einer Arbeit von Yang et al. wird eine mediane Überlebenszeit zwischen 18,4 und 28,2 Monaten beschrieben [137]. Hier wird jedoch keine Aussage über die

Nebenerkrankungen sowie den ECOG PS der Patienten gemacht. Zusätzlich werden hier nur Patienten mit einer bestimmten molekulargenetischen Mutation behandelt. Patienten aus dieser Arbeit wurden nicht nach ihren molekulargenetischen Veränderungen eingeteilt.

Patienten mit der Diagnose eines SCLC hatten eine mediane Überlebenszeit von 8,100 Monaten (KI 4,700 – 11,500). Hierzu ist zu erwähnt, dass diese Gruppe sehr klein war und aus nur 15 Patienten besteht. Eine Arbeit von S.L.Lee zeigt für Patienten in einem Stadium extensive disease oder Patienten mit einer schlechten Prognose (ECOG PS > 2) ebenfalls eine mediane Überlebenszeit von 8 Monaten [138]. Arbeiten, in denen auch Patienten mit einem Stadium limited disease untersucht wurden, eine Eingrenzung bezüglich des ECOG PS von maximal 2 stattfand oder neuere Therapieschemata angewandt wurden, beschreiben ein medianes Überleben von 9,1 Monaten bis 12,5 Monaten [134, 139, 140].

5.8 Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit

Einflussfaktoren sind insofern von Interesse, als dass diese eine individuellere Prognoseeinschätzung für die Patienten zulassen.

Rauchen ist der Hauptrisikofaktor für das Entstehen eines Lungenkarzinoms. 85% - 90% der Patienten mit Lungenkarzinom sind Raucher bzw. waren Raucher und 10% - 15% beruhen auf einer anderen Ursache [48, 66]. In der von uns durchgeführten Untersuchung waren 33 % Nichtraucher und 61% Raucher. Eine Ursache der Abweichung kann einerseits durch unsere kleine Population, histologische und molekulargenetische Unterschiede und andererseits durch unsere Auswahl an Patienten mit einem Stadium 4 bzw. extensive disease erklärt werden. Dennoch bestätigt sich auch in dieser Untersuchung, dass die Mehrzahl der Patienten Raucher waren und damit Tabakkonsum als Hauptrisikofaktor in Bezug zum Lungenkarzinom zu sehen ist. Aber auch andere Faktoren können ein Risiko für das Entstehen eines Lungenkarzinoms sein. So gibt es Untersuchungen, dass Luftverschmutzung, speziell das Indoor-Cooking, ebenfalls ein Risikofaktor sein kann. So können Kondensate, die durch starkes Erhitzen von Öl entstehen, mutagen wirken. Gerade in der asiatischen Küche ist dies der Fall [141, 142].

Wie in einem der oberen Abschnitte schon beschrieben, scheint die Bestrahlung ein wichtiger Einflussfaktor auf die Überlebenszeit zu sein. Außer den bereits diskutierten 3 Patienten zeigten die anderen Patienten kaum eine Regression der anderen Metastasen

oder des Primarius. Aber dennoch kam es bei einigen der bestrahlten Patienten zu einer längeren stable disease nach der Bestrahlung. Möglicherweise trat auch bei diesen Patienten schon eine gewisse Immunreaktion ein. Diese reichte aber nicht aus, um gegen die Tumorerkrankung stärker vorzugehen. Eine Erklärung könnte eine zu geringe Rekrutierung der Immunzellen sein, um eine entscheidende Reaktion gegen den Tumor zu bewirken.

5.8.1 Raucher vs. Nicht-Raucher

Die mediane Gesamtüberlebenszeit für Raucher lag bei dieser Arbeit bei 9,033 Monaten (KI 6,114 – 11,953). Mit etwas mehr als 2 Monaten, also 11,2 Monaten (KI 6,721-15,679), haben die Nichtraucher einen Überlebensvorteil. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,308$). Das wiederum kann an der kleinen Population liegen. In mehreren anderen Studien wurde bewiesen, dass Nichtraucher einen Überlebensvorteil gegenüber Rauchern haben. Nordquist et al. beschreibt in seiner Arbeit eine 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit der Nicht-Raucher von 23% gegenüber Rauchern mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 16 % für Patienten mit Lungenkarzinom vom Typ Adenokarzinom [143]. In einer anderen Arbeit wird ein Überlebensvorteil für diejenigen beschrieben, die bei Therapiebeginn aufhören zu rauchen [144]. Ein Grund für den Überlebensvorteil können die mit dem Rauchen assoziierten Begleiterkrankungen des kardiovaskulären und des pulmonalen Systems sein sowie eine Änderung der Entzündungs- und Immunsituation.

Es ist beispielsweise bewiesen, dass Raucher einen erheblich niedrigeren Level an proinflammatorischen Zytokinen haben [145]. Diese Zytokine sind wichtig, um eine Immunreaktion auszulösen. Hinzu kommt die immunsuppressive Wirkung von Nikotin mit einer hauptsächlichen Wirkung auf die T-Zellen [146, 147]. Wie in den oberen Abschnitten schon beschrieben, spielt das Immunsystem eine entscheidende Rolle bei der Behandlung einer Tumorerkrankung. In Bezug darauf könnte man schlussfolgern, dass Raucher auf Grund ihrer Immunsuppression eine schlechtere Überlebenszeit haben als Nicht-Raucher. Möglicherweise könnte auch das Auftreten eines abskopalen Effekts davon betroffen sein. Da der abskopale Effekt aber immer noch sehr selten vorkommt oder beschrieben wird, gibt es hierzu keine wissenschaftlichen Beweise und lässt sich in Bezug dessen nur eine Vermutung aufstellen.

Diese Vermutung scheint aber nicht für die neuen Checkpointinhibitoren wie Nivolumab zuzutreffen. Denn Arbeiten über Nivolumab zeigen eine signifikante

bessere Ansprechraten von aktiven Rauchern gegenüber dem Medikament. Die Ursache für das bessere Ansprechen ist bisher noch unklar und muss erst noch näher untersucht werden [148, 149]. Man konnte aber zeigen, dass Raucher eine erhöhte Expression von PD-L1 haben und das die Expression mit der Raucherintensität einhergeht [150]. Zukünftig könnte es aus diesem Grund wichtig sein einen genauen Raucherstatus zu ermitteln um eine geeignete Therapie zu wählen.

5.8.2 Geschlecht

Männer und Frauen sind nicht gleichermaßen vom Lungenkarzinom betroffen. In der Literatur ist die Verteilung für Neuerkrankungen wie in dem ersten Abschnitt schon einmal beschrieben 35,1% Frauen und 64,9% Männer. Mit knapp 36% Frauen und 64% Männern entspricht die Verteilung der Geschlechter derer, die in der Literatur angegeben wird. Vergleicht man die Überlebenszeiten von Männern mit einer medianen Überlebenszeit von 8,633 und Frauen mit einer medianen Überlebenszeit von 13,000 Monaten, lebten in dieser Arbeit die Frauen im Median knapp fünf Monate länger als die Männer. Der Unterschied war mit $p=0,104$ nicht signifikant. Bei einer Vergrößerung der Population könnte dies aber signifikant werden. Andere Arbeiten berichten ebenfalls über einen Überlebensvorteil von Frauen gegenüber Männern bei Lungenkarzinom [125, 151]. Auch Sculier et al. beschreibt in einer seiner Arbeiten von 2008, bei der knapp 80.000 Patienten untersucht wurden, das weibliche Geschlecht als einen positiven prognostischen Faktor [152]. Dies kann vermutlich teilweise auf eine andere Verteilung der Histologie und der Molekulargenetik zurückgeführt werden. Möglicherweise kann hier auch der Einfluss der weiblichen und männlichen Geschlechtshormone eine Rolle spielen. In wie weit dies der Fall sein kann, muss in näheren Versuchen noch nachgewiesen werden [125]. Weibliche bzw. auch männliche Geschlechtshormone könnten einen Einfluss auf die Sensibilität des Tumors haben und somit eher einen abskopalen Effekt provozieren oder blockieren.

5.8.3 Alter

Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko an einem Karzinom zu erkranken.. Jedoch ist es fraglich, ob das Alter im Allgemeinen ein prognostischer Faktor ist. Ein Einfluss des Alters war bei dieser Arbeit nicht zu erkennen. Jedoch muss bedacht werden, dass nicht allein das numerisch-kalendariische Alter eine Rolle spielt, sondern vielmehr das biologische Alter Einfluss auf das Überleben haben

könnte [153]. Ferner bringen ältere Patienten eine Vielzahl von anderen gesundheitlichen Probleme mit sich, die einen Einfluss auf die Behandlung und das Überleben haben [154]. Inwiefern Nebenerkrankungen und Performance Status einen Einfluss auf Therapie die haben, diskutierten wir bereits in den oberen Abschnitten. Dementsprechend wird das numerisch-kalendarische Alter nur einen geringen bis gar keinen Einfluss auf das Auftreten eines abskopalen Effekts haben. Es kommt hier vielmehr auf die Individualität des Patienten an.

In dieser Arbeit gab es nur eine geringe Zahl an Patienten, weil zahlreiche Patienten den Einzelkriterien der Arbeit nicht entsprachen.

5.8.4 Histologie

Wie schon in den oberen Abschnitten beschrieben ist das Auftreten eines abskopalen Effekts nicht abhängig von der Art des Tumors [2]. Dennoch muss erwähnt werden, dass manche Arten von Tumoren sensibler auf Radiotherapie reagieren als andere. Nicht nur zwischen dem NSCLC und dem SCLC gibt es Unterschiede in Sensibilität gegenüber der Radiotherapie, allein unter den Tumoren des NSCLC gibt es schon erhebliche Unterschiede [155-157].

Zudem konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer KRAS-Mutation eine höhere Expression von PD-1 haben als jene Patienten, die weder eine Mutation in KRAS, ALK oder EGFR nachweisen. Patienten mit einer EGFR- oder ALK-Mutation haben eine höhere Expression von PD-L1 und sprechen besser auf Erlotinib oder Gefitinib an [158]. Eine erhöhte Expression von PD-L1 geht auch mit einem besseren Ansprechen der beiden Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab einher [159]. So wäre eine Kombinationstherapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor und einem PD-L1-Antikörper eine denkbare Therapieoption, um eine wirksame Tumorregression zu erreichen [160]. Eine zusätzliche lokale Radiotherapie bringt eine bessere Tumorkontrolle [161, 162] und könnte es ermöglichen, dass ein abskopaler Effekt auftritt.

Es wird in Zukunft wichtig sein, die einzelnen molekulargenetischen Unterschiede für jeden einzelnen Tumor herauszufinden und darauf aufbauend eine optimale Therapie zu entwickeln. Die Individualität der Therapien könnte die Sensibilität für Radiotherapie in Verbindung mit immunmodulierenden Medikamenten erhöhen und somit die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines abskopalen Effekts erhöhen.

In dieser Arbeit litten mehr Patienten an einem Adenokarzinom (72,5%) als im Vergleich zur Statistik. Eine Erklärung für die höhere Anzahl an Adenokarzinomen als Plattenepithelkarzinomen wäre der Standort München. München hat einen höheren sozioökonomischen Status als andere Gegenden. So könnte es möglich sein, dass es auf Grund des höheren sozialen Status weniger Raucher gibt [163] und eher Patienten mit einem Adenokarzinom als mit dem Rauchen assoziierte Plattenepithelkarzinome in München behandelt werden. Eine andere Erklärung könnte das Einholen von Zweitmeinungen an einer Universitätsklinik sein. Patienten mit einem Adenokarzinom und EGFR-Mutationen oder ALK-Mutationen sind in Regel jünger. Zusätzlich zeigen diese Patienten ein besseres Ansprechen auf eine Erstlinientherapie [164]. Im Zusammenhang damit besteht die Möglichkeit, dass die Patienten mehr Zeit haben, eine Zweitmeinung an einem spezialisierten Haus wie es z.B. die Universitätsklinik ist, einzuholen. Auch in den Zahlen des Münchener Tumorregisters zeigt sich eine Mehrzahl an Patienten mit einem Adenokarzinom (41,3% bzw. 39,6%) gegenüber Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom (25,1% bzw. 26,4%) in den Jahren 1988-2015 bzw. 1998 bis 2015 [165].

5.8.5 Systemische Therapie

Die Ergebnisse unserer Arbeit entsprechen im Allgemeinen annähernd denen von anderen Arbeiten. Für die systemische Therapie von Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed liegen die medianen Überlebenszeiten zwischen 7,3 bis 10,3 Monaten [166-168]. Die mediane Überlebenszeit von SCLC mit der Therapie Cis- oder Carboplatin und Etoposid liegt zwischen 5,9 und 9,1 Monaten [169-171]. In vielen Arbeiten werden Patienten nur bis zu einem ECOG PS von 2 ausgewählt [166, 168, 172, 173]. Dadurch erklärt sich, dass die medianen Überlebenszeiten über denen dieser und anderer Arbeiten liegen.

Die anderen Therapieregime zeigen, dass vor allem in den neueren Therapien ein hohes Potential steckt. Notwendig ist hier jedoch eine genauere Differenzierung des Tumors mit seinen genetischen Eigenschaften bzw. seinen Mutationen.

Um jedoch eine spezifischere Aussage zu den anderen Therapien treffen zu können, sind die Populationen zu klein. Zusätzlich muss erwähnt werden, dass wir auch keine Differenzierung bezüglich der Dosis vorgenommen haben. Bei Patienten mit einem schlechterem Allgemeinzustand oder diversen Nebenerkrankungen wird die Dosis der Therapie oft an den Patienten angepasst. Eine Reduktion der Dosis kann

möglicherweise mit einem geringeren Ansprechen der Therapie und des Immunsystems in Bezug auf den Tumor einhergehen.

Wie schon diskutiert wird es in Zukunft sinnvoll sein, eine individuelle Therapie für die einzelnen Tumoren und Patienten zu entwickeln. Derzeit ist man schon auf dem Weg dahin, indem man versucht, Medikamente einzusetzen, die einen für den Tumor wichtigen Check-Point des Immunsystems blockieren oder aktivieren [174-177]. Jedoch ist es wichtig, bei all diesen Medikamenten auch die mit sich bringenden Nebenwirkungen beachten.

Ob und wie stark diese Therapien in den Klinikalltag integriert werden können, muss in Zukunft erst noch in weiteren Studien gezeigt werden. Die derzeitigen Ansätze sind jedoch vielversprechend und zeigen Potential, vor allem auch in Verbindung mit dem abskopalen Effekt.

5.8.6 Dexamethason während der Radiotherapie

In dieser Arbeit wurde auch eine Korrelation zwischen Patienten die während der Radiotherapie Dexamethason bekamen, zu denen, die kein Dexamethason erhielten, untersucht. Wir untersuchten Dexamethason, weil es einen Einfluss auf das Immunsystem hat und somit eine Antitumor-Immunantwort möglicherweise hemmen könnte. In dieser Arbeit gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit Dexamethasontherapie und denen ohne Dexamethasontherapie.

Warum einige Patienten Dexamethason bekamen und andere nicht, war aus der aktuellen Datenlage nicht ersichtlich. Es ist jedoch in einigen Studien bewiesen, dass Kortikosteroide wie Dexamethason, durch Radiotherapie induzierte Knochenschmerzen vorbeugen kann. Es wird auch beschrieben, dass die Patienten deutlich weniger an Übelkeit leiden und seltener funktionelle Beeinträchtigungen haben [178, 179].

Wie schon erwähnt ist Dexamethason ein Kortikosteroid. Kortikosteroide beeinflussen Entzündungsreaktionen auf verschiedenen Ebenen über zelluläre und humorale Immunmechanismen [179]. Durch die Gabe von Kortikosteroiden kann eine Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie IL6 oder TNF α gehemmt werden [180, 181]. Schon eine einmalige Gabe kann Auswirkungen auf Lymphozyten und den Tumornekrosefaktor α haben [182]. Wie diese Faktoren Einfluss auf die Antitumor-Immunantwort nehmen können, wurde bereits in den oberen Abschnitten aufgeführt [103].

Um eine mögliche Immunantwort, womöglich auch einen abskopalen Effekt nicht ungewollt durch eine additive Dexamethasontherapie zu unterdrücken, wäre es vielleicht besser bezüglich der „Nebenwirkungen“ des Dexamethason auf andere Medikamente zurückzugreifen. Ob und wie sinnvoll eine solche Maßnahme wäre, muss erst noch in zukünftigen Studien gezeigt werden.

Ergänzend ist zu erwähnen, dass eine additive Gabe von Dexamethason auch eine Beeinflussung der körpereigenen Kortikosteroiproduktion mit sich bringt und somit den circadianen Cortisol Rhythmus verändern kann.

In einer Arbeit von S.E. Sephton et al. wird der circadiane Cortisol-Rhythmus als prognostischer Faktor bei Patienten mit Lungenkarzinom beschrieben. Patienten mit einem erhöhten Ausstoß von Kortison und einem schnelleren Abfall der Cortisonkonzentration im Blut haben eine bessere Prognose als diejenigen, mit einem geringeren Peak zu Beginn des Tages und einem flacheren Abfall der Cortisolkurve im Tagesverlauf [183]. Auch wenn zwischen der Arbeit von S.E. Sephton und dieser kein direkter Bezug besteht, ist es möglich, dass die Gabe von Dexamethason die Therapie und damit die Überlebenszeit der Patienten beeinflussen kann. Durch Dexamethason kann die körpereigene Produktion von Cortisol gehemmt werden. Auch wenn es nur für eine kurze Zeit ist, beeinflusst es dennoch den circadianen Rhythmus des Körpers und die mit sich bringenden hormonellen und enzymatischen Veränderungen. In wie weit das als prognostischer Faktor in Bezug auf die Therapie des Lungenkarzinoms eine Rolle spielt, muss erst in weiteren Untersuchungen bewiesen werden.

5.8.7 Betroffene Organsysteme

Eine Infiltration der einzelnen Organsysteme kann zu einer Dysfunktion der einzelnen Organe führen. Dieses wiederum kann sich auf das Allgemeinbefinden des Patienten auswirken. Das Allgemeinbefinden und die körperliche Funktion stehen in einem engen Zusammenhang mit dem individuellen ECOG PS. Den Zusammenhang zwischen Performance Status als prognostischem Faktor und abskopalen Effekt haben wir in den Abschnitten weiter oben schon diskutiert. So können Knochenmetastasen Schmerzen hervorrufen, welche eine Immobilität der Patienten verursachen und somit begünstigend für weitere Erkrankungen wie z.B. Thrombosen/Embolien oder Pneumonien wirken. Eine Infiltration des Hirns kann epileptische Anfälle oder verschiedene motorische oder sensible Ausfälle verursachen, die den Patienten sehr stark in seiner Lebensqualität einschränken. Infiltrationen der Niere oder der Leber beeinflussen den endokrinen

Haushalt sowie auch Stoffwechselsituationen. Oft gehen mehrere Metastasierungsorte auch mit einer höheren Tumorlast einher. Damit ist auch gut erklärbar, dass eine Kombination von 2 oder mehreren infiltrierten Organsystemen, eine Verkürzung der individuellen Überlebenszeit mit sich bringen kann.

5.8.8 Wertung der einzelnen Faktoren als Prognosefaktor oder Einflussfaktor für das Auftreten eines abskopalen Effektes

Die individuellen Faktoren des Patienten wie z.B. Allgemeinzustand oder Alter des Patienten wurden im Einzelnen in den oberen Abschnitten ausführlich beschrieben. Hierbei zeigten sich z.B. signifikante Überlebensvorteile für Patienten mit einem besseren Allgemeinzustand. Auch in anderen Arbeiten wird ein Überlebensvorteil von Patienten mit einem besseren Allgemeinzustand im Vergleich zu Patienten mit einem reduziertem Allgemeinzustand beschrieben [184-186]. In Folge dessen kann man davon ausgehen, dass ein guter Allgemeinzustand des Patienten ein positiver prognostischer Faktor für die Gesamterkrankung ist. Ob der Allgemeinzustand des Patienten ebenfalls ein prognostischer Faktor für das Auftreten eines abskopalen Effekt ist oder nicht, lässt sich aus der aktuellen Datenlage dieser Studie sowie aus der aktuellen Literatur nicht sagen. Da jedoch der abskopale Effekt auf einer Reaktion des Immunsystems beruht, ist davon auszugehen, dass bei Patienten mit einem besseren ECOG-PS eher von einem abskopalen Effekt betroffen sein könnten als diese mit einem schlechteren ECOG-PS.

Die Patienten mit einer Bestrahlung von einer oder mehreren Metastasen zeigten ebenfalls einen Überlebensvorteil gegenüber denen, die nicht bestrahlt wurden. Auch in anderen Arbeiten wird ein möglicher Überlebensvorteil durch die Bestrahlung von Knochenmetastasen gezeigt [187, 188]. Schlussfolgernd kann man davon ausgehen, dass wenn es der Allgemeinzustand des Patienten zulässt und die Indikation zur Radiotherapie gestellt wird, die Bestrahlung der Metastasen einen positiven Einfluss auf den prognostischen Faktor der Gesamterkrankung hat. Für das Auftreten des abskopalen Effekts ist die Radiotherapie nicht wegzudenken und ist daher ein hoher prognostischer Faktor.

Unter einer systemischen Therapie zeigten Patienten in dieser Arbeit ebenfalls einen Überlebensvorteil, vor allem unter der Therapie mit Cisplatin oder Carboplatin. Ein gutes Ansprechen auf die systemische Therapie zeigt auch in anderen Arbeiten einen Überlebensvorteil [189, 190]. Es ist davon auszugehen, dass vor allem ein gutes

Ansprechen auf die Erstlinientherapie als positiver prognostischer Faktor zu werten ist. Inwiefern das Ansprechen auf die systemische Therapie ein prognostischer Faktor für das Auftreten eines abskopalen Effekt ist, lässt sich anhand der Daten aus dieser Studie sowie aus der aktuellen Literatur nicht sagen.

In den vorangegangenen Abschnitten wurde bereits eine Korrelation zwischen dem Verhalten des Primarius und der Metastasen mit der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten beschrieben. Die Patienten bei denen eine Regression oder ein Stable Disease nachgewiesen werden konnte, zeigten einen Überlebensvorteil gegenüber denen mit einem progressive Disease. Auch im Vergleich zwischen Regression und Stable Disease, zeigte sich ein Überlebensvorteil für die Patienten mit einer Regression. In Hinsicht auf eine progressionsfreie Zeit der Tumorerkrankung, ist eine Regression oder ein Stable Disease als positiver prognostischer Faktor für die Gesamterkrankung zu werten. In Hinsicht auf den abskopalen Effekt ist vor allem das Verhalten der Gesamterkrankung (Primarius und Metastasen gemeinsam) als prognostischer Faktor zu werten.

5.8.9 Betrachtung der Überlebensunterschiede

Diese Arbeit zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil für die Bestrahlungsgruppe. Beide Gruppen sind von der Anzahl her annähernd gleich. Jedoch muss man beachten, dass die Vergleichsgruppe ohne Bestrahlung, einen deutlich schlechteren Allgemeinzustand im Median aufweist. Des Weiteren muss beachtet werden, dass in der Bestrahlungsgruppe nur 3 Patienten ohne systemische Therapie erfasst wurden. Im Vergleich dazu wurden in der Gruppe ohne Bestrahlung 9 Patienten ohne systemische Therapie erfasst. Inwiefern der Allgemeinzustand sowie die systemische Therapie als korrelierende Faktoren eine Rolle für die Überlebenswahrscheinlichkeit spielen, wurde in den Abschnitten weiter oben schon diskutiert. Auch wenn die Patienten zufällig aus der Datenbank ausgewählt wurden, muss ein möglicher Selektionsbias in Betracht gezogen werden. Um eine präzisere Aussage dazu zu treffen, sollte zukünftig in weiteren Arbeiten darauf geachtet werden, dass nicht nur die Anzahl der Patienten, sondern Allgemeinzustand sowie angewandte Therapien annähernd vergleichbar sind.

5.8.10 Erklärung zum zeitlichem Zusammenhang der Verlaufskontrolle und dem Verhalten des Primarius und der Metastasen

In dieser Arbeit wurden ausschließlich Patienten mit einem Stadium IV ausgewählt. Kurz nach der Erstdiagnose startete die systemische Therapie. Die Radiotherapie der Metastasen erfolgte zeitnah in Ergänzung zur systemischen Therapie, bei bestehender Indikation. Eine Verlaufskontrolle erfolgte im Schnitt nach 3 bis 6 Monaten. Zwischendurch erfolgte keine weitere Verlaufskontrolle. Die beschriebenen Reaktionen des Primarius und der Metastasen sind damit weder allein auf die Radiotherapie noch auf die systemische Therapie zurückzuführen. Eine Aussage bezüglich des abskopalen Effekts kann damit nicht getroffen werden. Die Ausnahme hierfür besteht für die 3 Patienten bei denen ein möglicher abskopaler Effekt beschrieben wurde. Um eine Aussage zu treffen ob systemische Therapie oder Radiotherapie als Einflussfaktoren gelten, wäre sicher die Wahl eines anderen Regimes bezüglich Therapie oder Verlaufskontrollen von Vorteil. Hierfür dürften die Patienten vorerst nur mit einer systemischen Therapie behandelt werden. Im Anschluss sollte eine Verlaufskontrolle stattfinden. Je nach Ansprechen der Therapie können dann nähere Aussagen bezüglich der systemischen Therapie als prognostischer Faktor oder Einflussfaktor getroffen werden. Bei einer Progression des Tumors kann im Anschluss an eine Radiotherapie, bei bestehender Indikation, gedacht werden. Eine folgende Verlaufskontrolle nach Abschluss der Radiotherapie kann dann eine bessere Aussage bezüglich des Verhaltens des Primarius und der Metastasen sowie der bestrahlten Metastasen im Einzelnen geben. Sollte es zu einer Regression der Metastasen im Gesamten mit oder ohne Beteiligung des Primarius kommen, kann an einen abskopalen Effekt gedacht werden.

6 Zusammenfassung

Diese Arbeit war eine retrospektive Untersuchung des abskopalen Effekts nach Radiotherapie bei Patienten mit Lungenkarzinom und Knochenmetastasen im Vergleich zu Patienten mit Lungenkarzinom und Knochenmetastasen ohne Bestrahlung. Hierzu haben wir Daten von 91 Patienten untersucht, die sich von Anfang Januar 2013 bis August 2016 in der Behandlung der Pneumologie des Klinikums Innenstadt der LMU befanden. Das Patientengut unterteilten wir in zwei Gruppen: Bestrahlungsgruppe und Kontrollgruppe. Die Verteilung der Patientencharakteristika war zwischen den beiden Gruppen - Bestrahlungs- und Kontrollgruppe - nicht ganz ausgeglichen, was bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten war.

Das Gesamtüberleben der Bestrahlungsgruppe war signifikant besser als das der Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe lag in einem erwarteten Bereich. Die Bestrahlungsgruppe lebte im Median 5,5 Monate länger. Für das Gesamtüberleben zeigten sich verschiedene zum Teil aus der Literatur bekannte Prognosefaktoren wie der ECOG PS und die systemischen Therapien. So lebten Patienten mit einem ECOG PS von 0 signifikant länger als Patienten mit einem ECOG PS von 1 oder schlechter und Patienten mit einem ECOG PS von 1 lebten signifikant länger als Patienten mit einem ECOG PS von 2. Die Patienten, die eine systemische Therapie erhielten, lebten signifikant länger als diejenigen ohne systemische Therapie. Außerdem fanden wir heraus, dass Patienten mit einer Regression oder einer Stable Disease-Situation des Primarius sowie der Metastasen signifikant länger lebten, als solche mit einer Progression. Andere Patientencharakteristika bei denen wir einen prognostischen Faktor erwarteten, führten zu keinen signifikanten Ergebnissen. So erhielten wir keine signifikanten Ergebnisse für das Rauchverhalten oder die Anzahl der betroffenen Organsysteme. Für die Gabe von Dexamethason während der Radiotherapie gab es interessanter Weise ebenfalls kein signifikantes Ergebnis. Sehr erstaunlich war auch, dass es kein signifikantes Ergebnis in Abhängigkeit von der Tumorhistologie gab. Jedoch möchten wir darauf hinweisen, dass bei einer Vergrößerung der Population einige der Ergebnisse wie das Rauchverhalten, Geschlecht oder die Anzahl der betroffenen Organsysteme signifikant werden könnten.

In unserer Arbeit gab es drei Patienten bei denen man über einen abskopalen Effekt diskutieren kann. Die Gründe, warum gerade bei diesen Patienten dieser Effekt auftrat, bleiben weitestgehend unklar. Sicher ist nur, dass alle Patienten einen ECOG PS von 0 bis 1 hatten und während der Radiotherapie kein Dexamethason verabreicht wurde. Alle 3 Patienten hatten NSCLC in Form eines Adenokarzinoms. Zwei dieser Patienten

hatten eine Mutation im Exon 21 des EGFR-Gens. Der dritte Patient hatte weder eine Mutation im EGFR-Gen noch im ALK-Gen. Einer der 3 Patienten erhielt als Erstlinientherapie das Medikament Afatinib. Die anderen beiden Patienten erhielten die Kombination aus Cisplatin/Pemetrexed. Nach einem guten Ansprechen der First-Line-Therapie erhielt einer dieser beiden Patienten einen peptidbasierten Tumorimpfstoff (Vaxxon-Studie) Unter dieser war das Tumorwachstum jedoch progredient, weshalb man wieder auf Pemetrexed umstellte. Unter dieser Therapie kam es in Verbindung mit der Radiotherapie zu einer deutlichen Regression. Der dritte Patient erhielt bereits nach den ersten zwei Zyklen Cisplatin/Pemetrexed das Medikament Afatinib. Unter dieser Therapie kam es ebenfalls zu einer deutlichen Regression.

Alle Patienten dieser Arbeit bekamen eine hypofraktionierte Bestrahlung [191] mit einer maximalen Dosis von 15 Gy bis 47 Gy. Hohe Einzeldosen kamen bei diesen Patienten nicht zum Einsatz.

Durch die Bestrahlung wurde der Allgemeinzustand der Patienten im Wesentlichen nicht negativ beeinflusst. Bei nur einem Patienten musste die Therapie wegen einer akuten Verschlechterung des Allgemeinzustandes abgebrochen werden.

In der Zukunft wird es interessant und spannend werden zu sehen, wie stark die Antitumortherapien von immunmodulierenden Medikamenten beeinflusst werden und wie gut diese wirken. Vor allem in Kombination mit einer Radiotherapie kann es wahrscheinlich sein, häufiger als bisher einen abskopalen Effekt zu beobachten. Wichtig wird es sein, vor allem zeitlich eine richtige Abfolge zwischen systemischer Therapie und Radiotherapie zu finden und die Radiotherapie optimal zu dosieren und zu fraktionieren.

Die Zukunft wird zeigen, wie stark die einzelnen Therapien von Patient zu Patient von Individualität geprägt sein werden.

6.1 Schlussfolgerung

Wir wollten mit dieser Arbeit einen möglichen abskopalen Effekt nachweisen. Dies ist uns nicht gelungen. Ein möglicher Grund kann die geringe Anzahl an Patienten sein. Bei den Patienten, die einen möglichen abskopalen Effekt zeigten, können andere Parameter nicht als beeinflussenden Faktoren ausgeschlossen werden. In der Literatur existieren einige Fallberichte die einen abskopalen Effekt v.a. in Verbindung mit den individuellen Therapien (Immuntherapie) beschreiben [192-194]. In diesen Arbeiten unterscheiden sich aber oftmals die Bestrahlungskonzepte.

Um einen abskopalen Effekt und dessen beeinflussende Faktoren zu erörtern, sind weitere Studien notwendig. Hierfür wäre eine Arbeit in Form einer randomisierten prospektiven Doppelblindstudie mit individueller systemischer Therapie (Immuntherapie) und unterschiedlichen Bestrahlungskonzepten interessant.

7 Abkürzungen

Abb. – Abbildung

BG – Behandlungsgruppe

bzw. – beziehungsweise

CRP – C-reaktives Protein

CT – Computertomographie

Gy – Gray

ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

etc. – et cetera

KG – Kontrollgruppe

KI – Konfidenzintervall

KHK – koronare Herzkrankheit

KPS – Karnofsky Performance-Status

LMU – Ludwig Maximilian Universität

n – Anzahl

NSCLC – non small-cell lungcancer/ Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

p - Signifikanz

PET – Positronen-Emissions-Tomographie

SABRT – Stereotactic ablativ radiotherapy

SBRT – Stereotactic body radiotherapy

SCLC – small-cell lungcancer/ kleinzelliges Lungenkarzinom

Tab. – Tabelle

TNM – Tumour – Node – Metastasis

Tsd. – Tausend

UICC – International Union against Cancer

ÜL – Überleben

Ülw – Überlebenswahrscheinlichkeit

vs. - versus

ZA – Zoledronic Acid

ZNS – zentrales Nervensystem

8 Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die Auswahl der Patienten bei SAP	24
Abbildung 2: Geschlechterverteilung bei der Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe.....	27
Abbildung 3: ECOG bei der Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe.....	29
Abbildung 4 Nebendiagnose endokrin bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe	33
Abbildung 5: Tumорhistologie bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe.....	38
Abbildung 6: Umstellung der systemischen Therapie vor Radiotherapie.....	42
Abbildung 7: bestrahlte Regionen (1).....	44
Abbildung 8: bestrahlte Regionen (2).....	45
Abbildung 9: Verhalten Primarius nach der 1. Verlaufskontrolle	49
Abbildung 10: Verhalten Primarius nach der 2. Verlaufskontrolle.....	51
Abbildung 11: CRP im Verlauf.....	54
Abbildung 12: Gesamtleukozyten im Verlauf	55
Abbildung 13: Thrombozyten im Verlauf	56
Abbildung 14: Überlebende im Beobachtungszeitraum	58
Abbildung 15: Überlebende Patienten Kontroll- vs. Bestrahlungsgruppe im Beobachtungszeitraum...	59
Abbildung 16: Überlebende Frauen vs. Männer im Beobachtungszeitraum	60
Abbildung 17: Überlebende mit unterschiedlichen Alters im Beobachtungszeitraum	62
Abbildung 18: Überlebende mit unterschiedlicher Tumорhistologie im Beobachtungszeitraum.....	63
Abbildung 19: Überlebende NSCLC vs. SCLC im Beobachtungszeitraum	65
Abbildung 20: Überlebende Raucher vs. Nichtraucher im Beobachtungszeitraum	66
Abbildung 21: Korrelation ECOG-PS.....	68
Abbildung 22: Überlebende mit unterschiedlicher system. Therapie im Beobachtungszeitraum	70
Abbildung 23: Überlebende mit unterschiedlicher Anzahl der betroffenen Organsysteme im Beobachtungszeitraum	71
Abbildung 24: Überlebende ohne vs. mit Dexamethasontherapie im Beobachtungszeitraum	73
Abbildung 25: Überlebende Patienten mit unterschiedlichem Verhalten des Primarius nach der 1. Verlaufskontrolle.....	76
Abbildung 26: Überlebende Patienten mit unterschiedlichem Verhalten der Metastasen nach der ersten Verlaufskontrolle.....	78

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Karnofsky performance status und WHO/ECOG performance Status	19
Tabelle 2: Geschlechterverteilung bei der Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe	26
Tabelle 3: Raucher bei der Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe	28
Tabelle 4: ECOG bei der Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe	30
Tabelle 5: Nebendiagnose kardiovaskulär bei der Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe	31
Tabelle 6: Nebendiagnose endokrin bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe	32
Tabelle 7: Nebendiagnose pulmonal bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe	33
Tabelle 8: Nebendiagnose renal bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe	34
Tabelle 9: Nebendiagnose Magen-Darm bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe	35
Tabelle 10: Nebendiagnose psychisch bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe	36
Tabelle 11: Nebendiagnose rheumatisch bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe	37
Tabelle 12: Tumorhistologie bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe	38
Tabelle 13: Metastasen bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe	39
Tabelle 14: betroffene Organsysteme bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe	40
Tabelle 15: Systemische Therapie bei Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe	41
Tabelle 16: Umstellung der systemischen Therapie vor Radiotherapie	42
Tabelle 17: Dexamethason während der Radiotherapie	43
Tabelle 18: bestrahlte Regionen (1)	44
Tabelle 19: bestrahlte Regionen 2	45
Tabelle 20: bestrahlte Regionen 3	45
Tabelle 21: bestrahlte Regionen 4	46
Tabelle 22: Verhalten Primarius nach der 1. Verlaufskontrolle	48
Tabelle 23: Verhalten Primarius nach der 2. Verlaufsuntersuchung	50
Tabelle 24: Verhalten Metastasen nach der 1. Verlaufskontrolle	52
Tabelle 25: Verhalten Metastasen nach der 2. Verlaufskontrolle	53
Tabelle 26: CRP im Verlauf	54
Tabelle 27: Gesamtleukozyten im Verlauf	55
Tabelle 28: Thrombozyten im Verlauf	57
Tabelle 29: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit	58
Tabelle 30: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit Kontrollgruppe vs. Bestrahlungsgruppe	59
Tabelle 31: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit weiblich vs. männlich	61
Tabelle 32: Mittellwert und Mediane der Überlebenszeit <=65 vs. 66+	62
Tabelle 33: Mittelwert und Mediane der Überlebenszeit der Tumorhistologien	64
Tabelle 34: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit für NSCLC vs. SCLC	65
Tabelle 35: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit für Raucher vs. Nichtraucher	67
Tabelle 36: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit für ECOG PS	69
Tabelle 37: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit für betroffene Organsysteme	72
Tabelle 38: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit für Dexamethason	74
Tabelle 39: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit für Verhalten Primarius nach der ersten Verlaufskontrolle	77
Tabelle 40: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit für Verhalten der Metastasen nach der 1. Verlaufskontrolle	78

9 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen herzlich bedanken, die durch Ihre Unterstützung diese Arbeit förderten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Rudolf Maria Huber für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und sein entgegengebrachtes Vertrauen.

Ich möchte mich bei Frau Dr. med. Amanda Tufman für Ihre wertvollen Anregungen, die konstruktive Kritik, die sehr gute Erreichbarkeit trotz des stressigen Klinik Alltages und für Ihre organisatorischen Tätigkeiten bedanken.

Für die Überlassung der Datengrundlage und die Unterstützung bedanke ich mich bei den Mitarbeitern von Prof. med. Rudolf Maria Huber.

Ein großes Dankeschön geht auch an meine Eltern. Die es mir durch Ihre Unterstützung und Motivation ermöglicht haben diese Arbeit fertig zu stellen.

10 Literaturverzeichnis

1. Mole, R.H., *Whole body irradiation; radiobiology or medicine?* Br J Radiol, 1953. **26**(305): p. 234-41.
2. Camphausen, K., et al., *Radiation abscopal antitumor effect is mediated through p53.* Cancer research, 2003. **63**(8): p. 1990-1993.
3. Nikitaki, Z., et al. *Systemic mechanisms and effects of ionizing radiation: A new 'old'paradigm of how the bystanders and distant can become the players.* in *Seminars in Cancer Biology.* 2016. Elsevier.
4. Formenti, S.C. and S. Demaria, *Systemic effects of local radiotherapy.* The lancet oncology, 2009. **10**(7): p. 718-726.
5. Nobler, M.P., *The Abscopal Effect in Malignant Lymphoma and Its Relationship to Lymphocyte Circulation 1.* Radiology, 1969. **93**(2): p. 410-412.
6. Antoniades, J., L.W. Brady, and D.A. Lightfoot, *Lymphangiographic demonstration of the abscopal effect in patients with malignant lymphomas.* International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 1977. **2**(1): p. 141-147.
7. Kingsley, D., *An interesting case of possible abscopal effect in malignant melanoma.* The British journal of radiology, 1975. **48**(574): p. 863-866.
8. Bramhall, R., K. Mahady, and A. Peach, *Spontaneous regression of metastatic melanoma—Clinical evidence of the abscopal effect.* European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2014. **40**(1): p. 34-41.
9. Takaya, M., et al., *Abscopal effect of radiation on toruliform para-aortic lymph node metastases of advanced uterine cervical carcinoma-a case report.* Anticancer research, 2007. **27**(1B): p. 499-503.
10. Ohba, K., et al., *Abscopal regression of hepatocellular carcinoma after radiotherapy for bone metastasis.* Gut, 1998. **43**(4): p. 575-577.
11. Lock, M., et al., *Abscopal Effects: Case Report and Emerging Opportunities.* Cureus, 2015. **7**(10).
12. Siva, S., et al., *Abscopal Effects after Conventional and Stereotactic Lung Irradiation of Non-Small-Cell Lung Cancer.* Journal of Thoracic Oncology, 2013. **8**(8): p. e71-e72.
13. Yoon, S.M. and J.S. Lee, *Case of abscopal effect with metastatic non-small-cell lung cancer.* Oncothermia Journal, 2012. **5**: p. 53-57.
14. Röntgen, W., *Über eine Art von Strahlen.* Sitzungsberichten der Würzburger Physik-medic. Gesellschaft, 1895. **132**.
15. Delaney, G., et al., *The role of radiotherapy in cancer treatment.* Cancer, 2005. **104**(6): p. 1129-1137.
16. Siegel, R., et al., *Cancer treatment and survivorship statistics, 2012.* CA: a cancer journal for clinicians, 2012. **62**(4): p. 220-241.
17. Nagata, Y., *Stereotactic Body Radiation Therapy.*
18. Loo, B.W., et al., *Stereotactic ablative radiotherapy: what's in a name?* Practical radiation oncology, 2011. **1**(1): p. 38-39.
19. Senthil, S., et al., *Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis.* The lancet oncology, 2012. **13**(8): p. 802-809.
20. Morgan, W.F., et al., *Genomic instability induced by ionizing radiation.* Radiation research, 1996. **146**(3): p. 247-258.
21. Morgan, W.F., *Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: I. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vitro.* Radiation research, 2003. **159**(5): p. 567-580.

22. Morgan, W.F. and M.B. Sowa, *Non-targeted bystander effects induced by ionizing radiation*. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2007. **616**(1): p. 159-164.
23. Prise, K.M. and J.M. O'Sullivan, *Radiation-induced bystander signalling in cancer therapy*. Nature Reviews Cancer, 2009. **9**(5): p. 351-360.
24. Hall, E.J. and A.J. Giaccia, *Radiobiology for the Radiologist*. 2006: Lippincott Williams & Wilkins.
25. Zhao, Y., et al., *Connexins and cyclooxygenase-2 crosstalk in the expression of radiation-induced bystander effects*. British journal of cancer, 2014. **111**(1): p. 125-131.
26. Harada, K., et al., *Heavy - ion - induced bystander killing of human lung cancer cells: Role of gap junctional intercellular communication*. Cancer science, 2009. **100**(4): p. 684-688.
27. Azzam, E.I., et al., *Intercellular communication is involved in the bystander regulation of gene expression in human cells exposed to very low fluences of alpha particles*. Radiation research, 1998. **150**(5): p. 497-504.
28. Azzam, E.I., S.M. de Toledo, and J.B. Little, *Direct evidence for the participation of gap junction-mediated intercellular communication in the transmission of damage signals from α -particle irradiated to nonirradiated cells*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001. **98**(2): p. 473-478.
29. Bishayee, A., et al., *Free radical-initiated and gap junction-mediated bystander effect due to nonuniform distribution of incorporated radioactivity in a three-dimensional tissue culture model*. Radiation research, 2001. **155**(2): p. 335-344.
30. Shao, C., et al., *Targeted cytoplasmic irradiation induces bystander responses*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004. **101**(37): p. 13495-13500.
31. Mothersill, C. and C. Seymour, *Radiation-induced bystander effects: past history and future directions*. Radiation research, 2001. **155**(6): p. 759-767.
32. Little, J.B., *Cellular radiation effects and the bystander response*. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2006. **597**(1): p. 113-118.
33. Camphausen, K., et al., *Radiation therapy to a primary tumor accelerates metastatic growth in mice*. Cancer research, 2001. **61**(5): p. 2207-2211.
34. Demaria, S., et al., *Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2004. **58**(3): p. 862-870.
35. Chen, L., et al., *Costimulation of antitumor immunity by the B7 counterreceptor for the T lymphocyte molecules CD28 and CTLA-4*. Cell, 1992. **71**(7): p. 1093-1102.
36. Townsend, S.E. and J.P. Allison, *Tumor rejection after direct costimulation of CD8+ T cells by B7-transfected melanoma cells*. Science, 1993. **259**(5093): p. 368-370.
37. Sauter, B., et al., *Consequences of cell death exposure to necrotic tumor cells, but not primary tissue cells or apoptotic cells, induces the maturation of immunostimulatory dendritic cells*. The Journal of experimental medicine, 2000. **191**(3): p. 423-434.
38. Mellman, I. and R.M. Steinman, *Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines*. Cell, 2001. **106**(3): p. 255-258.
39. Derer, A., et al., *Radio-Immunotherapy-Induced Immunogenic Cancer Cells as Basis for Induction of Systemic Anti-Tumor Immune Responses—Pre-Clinical Evidence and Ongoing Clinical Applications*. Frontiers in immunology, 2015. **6**.

40. Ghiringhelli, F., et al., *Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1 β -dependent adaptive immunity against tumors*. Nature medicine, 2009. **15**(10): p. 1170-1178.
41. Postow, M.A., et al., *Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma*. New England Journal of Medicine, 2012. **366**(10): p. 925-931.
42. Hodi, F.S., et al., *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(8): p. 711-723.
43. Masucci, G.V., et al., *Stereotactic Ablative Radio Therapy (SABR) followed by immunotherapy a challenge for individualized treatment of metastatic solid tumours*. J. Transl. Med, 2012. **10**: p. 104.
44. Tang, C., et al., *Combining radiation and immunotherapy: a new systemic therapy for solid tumors?* Cancer immunology research, 2014. **2**(9): p. 831-838.
45. Golden, E.B., et al., *An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer*. Cancer immunology research, 2013. **1**(6): p. 365-372.
46. Witschi, H., *A short history of lung cancer*. Toxicological Sciences, 2001. **64**(1): p. 4-6.
47. *Lunge*. 04.02.2016]; Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html.
48. Barnes, B., et al., *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. 2016.
49. *LUNGENKARZINOME Vorbemerkung*. 09.02.2016]; Available from: http://www.onkologie2016.de/solidetumoren/atmewege/lunge_index.htm.
50. Brambilla, E. and S. Lantuejoul, *Pathology and immunhistochemistry of lung cancer*. Eur Resp Monogr, 2009. **44**(20): p. 15-35.
51. Sasco, A., M. Secretan, and K. Straif, *Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence*. Lung cancer, 2004. **45**: p. S3-S9.
52. Vineis, P., et al., *Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence*. Journal of the National Cancer Institute, 2004. **96**(2): p. 99-106.
53. Häußinger, K. and M. Kohlhäufel, *Ätiologie und Epidemiologie des Bronchialkarzinoms*. Tumoren der Lunge und des Mediastinum, Manual des Tumorzentrums München, 2000.
54. Drings, P., H. Dienemann, and M. Wannemacher, *Management des Lungenkarzinoms*. 2013: Springer-Verlag.
55. Goeckenjan, G., et al., *Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms*. Pneumologie, 2010. **64**(2): p. e1-e164.
56. Behr, J., et al., *Diagnostik des Lungenkarzinoms*. Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Tumorzentrum München, 2006 (2): 7, 2014. **33**.
57. Goldstraw, P., *Staging manual in thoracic oncology*. 2009: Editorial Rx Press.
58. Edge, S.B. and C.C. Compton, *The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM*. Annals of surgical oncology, 2010. **17**(6): p. 1471-1474.
59. Goldstraw, P., et al., *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, 2016. **11**(1): p. 39-51.
60. Rami-Porta, R., et al., *The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer*. Journal of Thoracic Oncology, 2014. **9**(11): p. 1618-1624.
61. Eberhardt, W.E., et al., *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, 2015. **10**(11): p. 1515-1522.
62. Hellman, S. and R.R. Weichselbaum, *Oligometastases*. Journal of Clinical Oncology, 1995. **13**(1): p. 8-10.
 63. Badakhshi, H., *Oligometastasierung bei soliden Tumoren*. Tumordiagn u Ther, 2012: p. 33.
 64. Scott, W.J., et al., *Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. CHEST Journal, 2007. **132**(3_suppl): p. 234S-242S.
 65. Ramnath, N., et al., *Treatment of stage III non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. CHEST Journal, 2013. **143**(5_suppl): p. e314S-e340S.
 66. Hammerschmidt, S. and H. Wirtz, *Lungenkarzinom—aktuelle Diagnostik und Therapie*. Deutsches Ärzteblatt International, 2009. **106**(49): p. 809-20.
 67. Socinski, M.A., et al., *Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. CHEST Journal, 2007. **132**(3_suppl): p. 277S-289S.
 68. Simon, G.R. and A. Turrisi, *Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. CHEST Journal, 2007. **132**(3_suppl): p. 324S-339S.
 69. Goeckenjan, G., et al., *Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms*. Pneumologie, 2011. **65**(08): p. e51-e75.
 70. Koswig, S. and V. Budach, *Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study*. Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Rontgengesellschaft...[et al], 1999. **175**(10): p. 500-508.
 71. Lutz, S.T., et al., *A review of hypofractionated palliative radiotherapy*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2007. **109**(8): p. 1462-1470.
 72. Karnofsky, D.A., *The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. Evaluation of chemotherapeutic agents*, 1949.
 73. Mor, V., et al., *The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting*. Cancer, 1984. **53**(9): p. 2002-2007.
 74. Schag, C.C., R.L. Heinrich, and P. Ganz, *Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines*. Journal of Clinical Oncology, 1984. **2**(3): p. 187-193.
 75. Verger, E., M. Salamero, and C. Conill, *Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa?* European Journal of Cancer, 1992. **28**(8): p. 1328-1330.
 76. Gehan, E.A. and M.C. Tefft, *Will there be resistance to the RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)?* Journal of the National Cancer Institute, 2000. **92**(3): p. 179-181.
 77. Siva, S., et al., *Abscopal effects of radiation therapy: a clinical review for the radiobiologist*. Cancer letters, 2015. **356**(1): p. 82-90.
 78. Lin, T.-J., et al., *Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: a case report and literature review*. Hepato-gastroenterology, 2003. **51**(56): p. 579-582.
 79. Shaverdian, N., et al., *Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial*. The Lancet Oncology, 2017.

80. Grimaldi, A.M., et al., *Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy*. Oncoimmunology, 2014. **3**(5): p. e28780.
81. Postow , M.A., et al., *Immunologic Correlates of the Abscopal Effect in a Patient with Melanoma*. New England Journal of Medicine, 2012. **366**(10): p. 925-931.
82. Abuodeh, Y., P. Venkat, and S. Kim, *Systematic review of case reports on the abscopal effect*. Current problems in cancer, 2016. **40**(1): p. 25-37.
83. Zeng, J., et al., *Immune modulation and stereotactic radiation: improving local and abscopal responses*. BioMed research international, 2013. **2013**.
84. Burnette, B. and R. Weichselbaum. *The immunology of ablative radiation*. in *Seminars in radiation oncology*. 2015.
85. Nyman, J., et al., *SPACE—a randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC*. Radiotherapy and Oncology, 2016. **121**(1): p. 1-8.
86. Demaria, S. and S.C. Formenti, *Radiation as an immunological adjuvant: current evidence on dose and fractionation*. Frontiers in oncology, 2012. **2**: p. 153.
87. Popp, I., et al., *Immune modulation by hypofractionated stereotactic radiation therapy: therapeutic implications*. Radiotherapy and Oncology, 2016. **120**(2): p. 185-194.
88. Juergens, R., et al., *P2. 07-029 CheckMate 169: Safety/Efficacy of Nivolumab in Canadian Pretreated Advanced NSCLC (including Elderly and PS 2) Patients*. Journal of Thoracic Oncology, 2017. **12**(11): p. S2426-S2427.
89. Kanai, O., et al., *Severe exacerbation or manifestation of primary disease related to nivolumab in non-small-cell lung cancer patients with poor performance status or brain metastases*. Annals of Oncology, 2016. **27**(7): p. 1354-1356.
90. Albert, M.A., et al., *Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study*. Jama, 2001. **286**(1): p. 64-70.
91. Lutz, S., et al., *Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline*. Practical radiation oncology, 2017. **7**(1): p. 4-12.
92. Hartsell, W.F., et al., *Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases*. Journal of the National Cancer Institute, 2005. **97**(11): p. 798-804.
93. Chow, E., et al., *Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review*. Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(11): p. 1423-1436.
94. Wang, X.S., et al., *Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1–2 trial*. The lancet oncology, 2012. **13**(4): p. 395-402.
95. Schaeue, D., et al., *Maximizing Tumor Immunity With Fractionated Radiation*. Int J Radiation Oncol Biol Phys, 2012. **83**(4): p. 1306e1310.
96. Sugiura, H., et al., *Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer*. Clinical orthopaedics and related research, 2008. **466**(3): p. 729-736.
97. Kuchuk, M., et al., *Incidence and consequences of bone metastases in lung cancer patients*. Journal of bone oncology, 2013. **2**(1): p. 22-29.
98. Tsuya, A., et al., *Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study*. Lung cancer, 2007. **57**(2): p. 229-232.

99. Gough, N.R. *Making Immune “Cold” Tumors Hot*. 2017 31 May 2017; Available from: <https://www.bioserendipity.com/2017/05/31/making-immune-cold-tumors-hot/>.
100. Borchers, M., *Zur Zukunft der Checkpointinhibition*. Im Focus Onkologie, 2017. **20**: p. 48-48.
101. Dewan, M.Z., et al., *Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody*. Clinical Cancer Research, 2009. **15**(17): p. 5379-5388.
102. Lee, Y., et al., *Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment*. Blood, 2009. **114**(3): p. 589-595.
103. Multhoff, G., U. Gaipl, and G. Niedermann, *Die Rolle der Strahlentherapie bei der Induktion von Antitumor-Immunantworten*. Strahlentherapie und Onkologie, 2012. **188**(3): p. 312-315.
104. Rosalki, S., *C-reactive protein*. International journal of clinical practice, 2001. **55**(4): p. 269-270.
105. Shiraishi, K., *Abscopal Effect of Radiation Therapy: Current Concepts and Future Applications*.
106. Ruckdeschel, J.C., et al., *Postoperative empyema improves survival in lung cancer: documentation and analysis of a natural experiment*. New England Journal of Medicine, 1972. **287**(20): p. 1013-1017.
107. Chaturvedi, A.K., et al., *C-reactive protein and risk of lung cancer*. Journal of clinical oncology, 2010. **28**(16): p. 2719-2726.
108. Il'yasova, D., et al., *Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the health aging and body composition cohort*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2005. **14**(10): p. 2413-2418.
109. Trichopoulos, D., et al., *Plasma C-reactive protein and risk of cancer: a prospective study from Greece*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2006. **15**(2): p. 381-384.
110. Siemes, C., et al., *C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk: the Rotterdam Study*. Journal of clinical oncology, 2006. **24**(33): p. 5216-5222.
111. Heikkilä, K., S. Ebrahim, and D.A. Lawlor, *A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer*. Journal of Epidemiology & Community Health, 2007. **61**(9): p. 824-833.
112. Allin, K.H., S.E. Bojesen, and B.G. Nordestgaard, *Baseline C-reactive protein is associated with incident cancer and survival in patients with cancer*. Journal of clinical oncology, 2009. **27**(13): p. 2217-2224.
113. Wang, C.-Y., et al., *Higher serum C-reactive protein concentration and hypoalbuminemia are poor prognostic indicators in patients with esophageal cancer undergoing radiotherapy*. Radiotherapy and Oncology, 2009. **92**(2): p. 270-275.
114. Koc, M., et al., *Levels of some acute-phase proteins in the serum of patients with cancer during radiotherapy*. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2003. **26**(10): p. 1494-1497.
115. Coussens, L.M. and Z. Werb, *Inflammation and cancer*. Nature, 2002. **420**(6917): p. 860.
116. Jimenez, P.L., *SP-0097: Clinical approach to abscopal effects*. Radiotherapy and Oncology, 2017. **123**: p. S49.

117. Stamell, E., et al., *The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2013. **85**(2): p. 293-295.
118. Hiniker, S.M., D.S. Chen, and S.J. Knox, *Abscopal effect in a patient with melanoma*. N Engl J Med, 2012. **366**(21): p. 2035.
119. Borghaei, H., et al., *Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(17): p. 1627-1639.
120. Garon, E.B., et al., *Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(21): p. 2018-2028.
121. Karachaliou, N., et al., *Platelets and their role in cancer evolution and immune system*. Translational lung cancer research, 2015. **4**(6): p. 713.
122. Amo, L., et al., *Involvement of Platelet-Tumor Cell Interaction in Immune Evasion. Potential Role of Podocalyxin-Like Protein 1*. Frontiers in oncology, 2014. **4**.
123. Weichselbaum, R.R. and S. Hellman, *Oligometastases revisited*. Nature reviews Clinical oncology, 2011. **8**(6): p. 378-382.
124. Guerrero, E. and M. Ahmed, *The role of stereotactic ablative radiotherapy (SBRT) in the management of oligometastatic non small cell lung cancer*. Lung Cancer, 2016. **92**: p. 22-8.
125. Radzikowska, E., P. Głaz, and K. Roszkowski, *Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases*. Annals of oncology, 2002. **13**(7): p. 1087-1093.
126. Reck, M., et al., *Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology, 2014: p. mdu199.
127. Scagliotti, G.V., et al., *Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study*. Journal of Thoracic Oncology, 2012. **7**(12): p. 1823-1829.
128. McDonald, R., et al., *Effect of radiotherapy on painful bone metastases: a secondary analysis of the NCIC Clinical Trials Group Symptom Control Trial SC 23*. JAMA oncology, 2017.
129. De Felice, F., et al., *The role of radiation therapy in bone metastases management*. Oncotarget, 2017. **8**(15): p. 25691.
130. Gilbert, H., et al., *Evaluation of radiation therapy for bone metastases: pain relief and quality of life*. American Journal of Roentgenology, 1977. **129**(6): p. 1095-1096.
131. Pruschy, M., *Neue Konzepte und Substanzen zur Radiosensibilisierung*. Der Onkologe, 2007. **13**(3): p. 263-268.
132. Niederle, N., *Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom*. Der Onkologe, 2011. **17**(8): p. 667.
133. Reck, M., et al., *Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom*. Der Onkologe, 2006. **12**(8): p. 761-768.
134. Rossi, A., et al., *Carboplatin-or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data*. Journal of Clinical Oncology, 2012. **30**(14): p. 1692-1698.
135. Kosmidis, P., et al., *Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial*. Journal of clinical oncology, 2002. **20**(17): p. 3578-3585.

136. Belani, C., et al., *Randomized phase III trial comparing cisplatin–etoposide to carboplatin–paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer*. Annals of oncology, 2005. **16**(7): p. 1069-1075.
137. Yang, J.C.-H., et al., *Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials*. 2015.
138. Lee, S.M., et al., *Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer*. Thorax, 2009. **64**(1): p. 75-80.
139. Reck, M., et al., *Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial*. Annals of Oncology, 2013. **24**(1): p. 75-83.
140. Foster, N.R., et al., *Tumor response and progression - free survival as potential surrogate endpoints for overall survival in extensive stage small - cell lung cancer*. Cancer, 2011. **117**(6): p. 1262-1271.
141. Zhong, L., et al., *Lung cancer and indoor air pollution arising from Chinese-style cooking among nonsmoking women living in Shanghai, China*. Epidemiology, 1999: p. 488-494.
142. Mu, L., et al., *Indoor air pollution and risk of lung cancer among Chinese female non-smokers*. Cancer Causes & Control, 2013. **24**(3): p. 439-450.
143. Nordquist, L.T., et al., *Improved survival in never-smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung*. CHEST Journal, 2004. **126**(2): p. 347-351.
144. Videtic, G.M., et al., *Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival*. Journal of Clinical Oncology, 2003. **21**(8): p. 1544-1549.
145. McCrea, K.A., et al., *Altered cytokine regulation in the lungs of cigarette smokers*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1994. **150**(3): p. 696-703.
146. Kalra, R., et al., *Effects of cigarette smoke on immune response: chronic exposure to cigarette smoke impairs antigen-mediated signaling in T cells and depletes IP3-sensitive Ca²⁺ stores*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2000. **293**(1): p. 166-171.
147. Suzuki, N., et al., *Effects of cigarette smoking on Fas/Fas ligand expression of human lymphocytes*. Cellular immunology, 1999. **192**(1): p. 48-53.
148. Hellmann, M., et al., *NSCLC, metastatic*. 2014.
149. Horn, L., et al. *An analysis of the relationship of clinical activity to baseline EGFR status, PD-L1 expression and prior treatment history in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) following PD-L1 blockade with MPDL3280A (anti-PD-L1)*. in *JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY*. 2013. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA.
150. Calles, A., et al., *Expression of Pd-1 and Its Ligands, Pd-l1 and Pd-l2, in Smokers and Never Smokers with Kras-mutant Lung Cancer*. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 2015. **10**(12): p. 1726-1735.
151. Visbal, A.L., et al., *Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002*. The Annals of thoracic surgery, 2004. **78**(1): p. 209-215.

152. Sculier, J.-P., et al., *The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition*. Journal of Thoracic Oncology, 2008. **3**(5): p. 457-466.
153. Bayman, N., N. Alam, and C. Faivre-Finn, *Radiotherapy for lung cancer in the elderly*. Lung Cancer, 2010. **68**(2): p. 129-136.
154. Koroukian, S.M., P. Murray, and E. Madigan, *Comorbidity, disability, and geriatric syndromes in elderly cancer patients receiving home health care*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(15): p. 2304-2310.
155. Wang, X.-C., et al., *Expression and function of miRNA in postoperative radiotherapy sensitive and resistant patients of non-small cell lung cancer*. Lung cancer, 2011. **72**(1): p. 92-99.
156. Carmichael, J., et al., *Radiation sensitivity of human lung cancer cell lines*. European Journal of Cancer and Clinical Oncology, 1989. **25**(3): p. 527-534.
157. Nagata, Y., et al., *Effect of rapamycin, an mTOR inhibitor, on radiation sensitivity of lung cancer cells having different p53 gene status*. International journal of oncology, 2010. **37**(4): p. 1001-1010.
158. Rizvi, N.A., et al., *Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer*. Science (New York, NY), 2015. **348**(6230): p. 124-128.
159. Carbognin, L., et al., *Differential activity of nivolumab, pembrolizumab and MPDL3280A according to the tumor expression of programmed death-ligand-1 (PD-L1): sensitivity analysis of trials in melanoma, lung and genitourinary cancers*. PloS one, 2015. **10**(6): p. e0130142.
160. Akbay, E.A., et al., *Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors*. Cancer discovery, 2013. **3**(12): p. 1355-1363.
161. Deng, L., et al., *Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice*. The Journal of clinical investigation, 2014. **124**(2): p. 687.
162. Dovedi, S.J., et al., *Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade*. Cancer research, 2014. **74**(19): p. 5458-5468.
163. Stuber, J., S. Galea, and B.G. Link, *Smoking and the emergence of a stigmatized social status*. Social science & medicine, 2008. **67**(3): p. 420-430.
164. Sacher, A.G., et al., *Association Between Younger Age and Targetable Genomic Alterations and Prognosis in Non-Small-Cell Lung Cancer*. JAMA oncology, 2016. **2**(3): p. 313-320.
165. München, T. *ICD-10 C33, C34: Lungentumor Survival*. 2018 26.02.2018 26.02.2018]; Available from: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC3334G-ICD-10-C33-C34-Lungentumor-Survival.pdf>.
166. Scagliotti, G.V., et al., *Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer*. Journal of clinical oncology, 2008. **26**(21): p. 3543-3551.
167. Grønberg, B.H., et al., *Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: Pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer*. Journal of clinical oncology, 2009. **27**(19): p. 3217-3224.
168. Zukin, M., et al., *Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung*

- cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2.*
Journal of Clinical Oncology, 2013. **31**(23): p. 2849-2853.
169. Rudin, C.M., et al., *Phase I study of G3139, a bcl-2 antisense oligonucleotide, combined with carboplatin and etoposide in patients with small-cell lung cancer.* Journal of clinical oncology, 2004. **22**(6): p. 1110-1117.
170. Lara Jr, P.N., et al., *Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124.* Journal of clinical oncology, 2009. **27**(15): p. 2530-2535.
171. Hermes, A., et al., *Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial.* Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(26): p. 4261-4267.
172. Noda, K., et al., *Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer.* New England Journal of Medicine, 2002. **346**(2): p. 85-91.
173. Socinski, M.A., et al., *Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naive patients with extensive-stage small-cell lung cancer.* Journal of clinical oncology, 2009. **27**(28): p. 4787-4792.
174. Dietrich, K. and M. Theobald, *Immunologische Tumortherapie.* Der Internist, 2015. **56**(8): p. 907-917.
175. Dingermann, T., I. Zündorf, and D. Steinhilber, *Personalized tumor therapy.* Pharmakon, 2013. **1**(1): p. 40-47.
176. Golden, E.B., et al., *Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial.* The lancet oncology, 2015. **16**(7): p. 795-803.
177. Panje, C. and M. Guckenberger, *Abscopal responses of local radiotherapy combined with systemic immunotherapy in patients with metastatic solid tumors.* Strahlentherapie und Onkologie, 2016. **192**(1): p. 72-74.
178. von Kieseritzky, K., *RT-induzierten Knochenschmerzen vorbeugen.* Im Focus Onkologie, 2016. **19**(5): p. 36-36.
179. Lim, F.M., et al., *Use of corticosteroids for pain control in cancer patients with bone metastases: a comprehensive literature review.* Current opinion in supportive and palliative care, 2017. **11**(2): p. 78-87.
180. Bamberger, C. and H. Schulte, *Glukokortikoid—Teil I Wirkmechanismen und Nebenwirkungen.* Der Internist, 1997. **38**(4): p. 366-370.
181. Wallace, K., et al., *Seeking the mechanism (s) of action for corticosteroids in HELLP syndrome: SMASH study.* American journal of obstetrics and gynecology, 2013. **208**(5): p. 380. e1-380. e8.
182. Birkmann, S., *Der Einfluss einer einmaligen, oralen Gabe von Dexamethason auf Leukozyten, die Plasmaspiegel inflammatorischer Zytokine und lösliche Zytokinrezeptoren.* 2005, lmu.
183. Sephton, S.E., et al., *Diurnal cortisol rhythm as a predictor of lung cancer survival.* Brain, behavior, and immunity, 2013. **30**: p. S163-S170.
184. Stanley, K.E., *Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer.* Journal of the National Cancer Institute, 1980. **65**(1): p. 25-32.
185. Rief, H., et al., *Survival and prognostic factors in non-small cell lung cancer patients with spinal bone metastases.* Strahlentherapie und Onkologie, 2014. **190**(1): p. 59-63.
186. Pembroke, C.A., B. Fortin, and N. Kopek, *Comparison of survival and prognostic factors in patients treated with stereotactic body radiotherapy for*

- oligometastases or oligoprogression.* Radiotherapy and Oncology, 2018. **127**(3): p. 493-500.
- 187. de Vin, T., et al., *Stereotactic radiotherapy for oligometastatic cancer: a prognostic model for survival.* Annals of Oncology, 2014. **25**(2).
 - 188. Fode, M.M. and M. Høyer, *Survival and prognostic factors in 321 patients treated with stereotactic body radiotherapy for oligo-metastases.* Radiotherapy and Oncology, 2015. **114**(2): p. 155-160.
 - 189. Rapp, E., et al., *Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer--report of a Canadian multicenter randomized trial.* Journal of Clinical Oncology, 1988. **6**(4): p. 633-641.
 - 190. Davidoff, A.J., et al., *Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer.* Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(13): p. 2191-2197.
 - 191. Maranzano, E., et al., *Long-term outcome of moderate hypofractionated stereotactic radiotherapy for meningiomas.* Strahlentherapie und Onkologie, 2015. **191**(12): p. 953-960.
 - 192. Reynders, K., et al., *The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant.* Cancer treatment reviews, 2015. **41**(6): p. 503-510.
 - 193. Komatsu, T., K. Nakamura, and A. Kawase, *Abscopal effect of nivolumab in a patient with primary lung cancer.* Journal of Thoracic Oncology, 2017. **12**(9): p. e143-e144.
 - 194. Britschgi, C., et al., *Report of an abscopal effect induced by stereotactic body radiotherapy and nivolumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer.* Radiation Oncology, 2018. **13**(1).

Eidesstattliche Versicherung

Mayer, Marcus Peter

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Retrospektive Untersuchung
des abskopalen Effekts nach Radiotherapie bei Patienten mit
Lungenkarzinom und Knochenmetastasen**

im Vergleich zu Patienten mit Lungenkarzinom und Knochenmetastasen ohne Radiotherapie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als
solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle
einzelnen nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde.

Dresden, 30.04.2020

Ort, Datum

Marcus Mayer

Unterschrift Doktorandin/Doktorand