

Analyse von Überlebenszeit und Prognosefaktoren bei Palliativpatienten mit metastasierenden Gastrointestinaltumoren

Erstellung eines Prognosescores & Retrospektive Analyse

Caroline Susanne Kerger

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Daniel Frédéric Habermehl
2. Prof. Dr. Hana Algül

Die Dissertation wurde am 07.06.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.10.2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Vorgehen und Ziel der Arbeit	3
2 Patienten & Methoden	5
2.1 Patientenkollektiv	5
2.1.1 Primärtumore	6
2.1.2 Behandlungsdiagnosen	7
2.1.3 Co-Metastasen	8
2.1.4 Systemtherapien	9
2.1.5 Komorbiditäten & Begleitmedikation	10
2.1.6 Performance Status & Body-Mass-Index	12
2.1.7 Radiotherapie & Re-Bestrahlungen	14
2.2 Follow-up	19
2.3 Statistische Methoden	19
3 Ergebnisse	23
3.1 Patientenstatus	23
3.1.1 Überlebenszeitanalyse	23
3.1.2 Überlebenszeit ab Behandlungsbeginn	24
3.2 Patientenberichtete Symptome	27
3.2.1 Schmerz	27
3.2.2 Weitere Effekte auf krankheitsbedingte Symptome	30
3.3 Einflüsse des Behandlungskonzepts auf das Überleben und die Symptomatik	32
3.3.1 Einfluss des PTV	32
3.3.2 Einfluss der Behandlungsdauer	34
3.3.3 Einfluss der Gesamtdosis	35
3.4 Prognosefaktoren	36
3.4.1 Primär- und Behandlungsdiagnosen	37
3.4.2 Systemtherapien & Co-Metastasen	38
3.4.3 Komorbiditäten und Hospitalisierung	39

3.4.4	Schmerz & Begleitmedikation-----	40
3.4.5	Performance Status & BMI -----	42
4	Erstellung des Scores-----	44
4.1	Das Cox-Regressionsmodell-----	44
4.2	Erstellung des Prognosescores und Ableitung der Risikogruppen -----	46
5	Diskussion -----	50
6	Zusammenfassung-----	61
	Literaturverzeichnis-----	63
	Danksagung-----	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung.....	6
Abbildung 2: Metastasenlokalisierung	8
Abbildung 3: Verteilung Karnofsky-Index zu Therapiebeginn.....	12
Abbildung 4: Verteilungskurve Überlebenszeit	21
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab Datum der Behandlungsdiagnose	24
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab 1. Bestrahlung	25
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab Beginn der Strahlentherapie je Behandlungsdiagnose	26
Abbildung 8: Verteilung der PTV auf die Behandlungsdiagnosen.....	33
Abbildung 9: Kumulierte Überlebensfunktion der Grunddiagnosen (Cox-Regression)	37
Abbildung 10: Kumulierte Überlebensfunktion für Behandlungsdiagnosen (Cox-Regression).....	38
Abbildung 11: Univariate Cox-Regression zur Hospitalisierung in den letzten 6 Monaten.....	40
Abbildung 12: Cox-Regressionsmodell bei positiver Schmerzsymptomatik bei Behandlungsbeginn ...	41
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zu Karnofsky-Index (≤ 80 vs. > 80).....	42
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für BMI	43
Abbildung 15: Mittlere Überlebenszeit pro Punktzahl	47
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurve je Risikogruppe.....	48

Quelle aller Abbildungen: Eigene Daten

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BED	biologisch effektive Dosis
BMI	Body Mass Index
BRA	cerebrale Metastasen
BSBM	Basic Score for Brain Metastases
CA	Karzinom
CRC	Kolorektales Karzinom
CTX	Chemotherapie
ECOG	Eastern Co-operative of Oncology Group
EQD2	Äquivalenzdosis von 2 Gy
GHB	Ganzhirnbestrahlung
GI-Tumor	Gastrointestinaltumor
Gy	Gray
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Conditions
ICRU	International Commission on Radiation Units & Measurements
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
KPS	Karnofsky Performance Score
LYM	lymphatische Metastasen
OS	Overall Survival
OSS	ossäre Metastasen
OTH	sonstige Metastasen
pAVK	periphere, arterielle Verschlusskrankheit
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PSEP	Predicted Separationindex
PTV	planning target volume
PUL	pulmonale Metastasen
RPA	recursive partitioning analysis
s.	siehe
Tab.	Tabelle
TIA	transiente ischämische Attacke
u.a.	unter anderem
VMAT	Volumenmodulierte Strahlentherapie
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersverteilung	5
Tabelle 2: Grunddiagnosen	6
Tabelle 3: Übersicht Co-Metastasen	9
Tabelle 4: Deskriptive Übersicht der Behandlungsregime bei zeitgleicher CTx	10
Tabelle 5: Karnofsky-Index	13
Tabelle 6: Verteilung Body-Mass-Index.....	14
Tabelle 7: Übersicht der häufigsten Therapieschemata bei pulmonaler Behandlungsdiagnose	17
Tabelle 8: Übersicht Radiotherapie	18
Tabelle 9: ICD-Kodierung zur Filterung des Patientenkollektivs	20
Tabelle 10: Überleben ab Beginn der Strahlentherapie pro Behandlungsdiagnose (aufsteigende Reihenfolge)	26
Tabelle 11: Verteilung der Behandlungsdiagnosen bei positiver Schmerzanamnese zu Behandlungsbeginn.....	27
Tabelle 12: Effekte der Bestrahlung bei Schmerz zu Behandlungsbeginn	28
Tabelle 13: Effekte der Bestrahlung bei ossärer Behandlungsdiagnose	29
Tabelle 14: Effekt der Bestrahlung auf Schmerzempfinden nach Abschluss der Behandlung	30
Tabelle 15: Verteilung der Luftnot auf Behandlungsdiagnosen.....	31
Tabelle 16: p-Werte für Gesamt-PTV pro Behandlungsdiagnose	34
Tabelle 17: Übersicht Bestrahlungsdauer (ohne Therapiepausen).....	35
Tabelle 18: Übersicht der eqd _{2,10} für Behandlungsdiagnosen	36
Tabelle 19: Univariate Cox-Regression für Medikamentengruppen.....	41
Tabelle 20: Ausgabe des Modells durch multivariate Cox-Regression mit SPSS 23	46
Tabelle 21: Berechnung der Punktwerte des Scores	47
Tabelle 22: Übersicht 6-Monats- und 1-Jahres-Überleben.....	48

1 Einleitung

“We can’t add days to life, but we can add life to days.”

Cicely Saunders

1.1 Einführung

Neben der kurativen Anwendung kommt die Strahlentherapie im großen Umfang im Bereich der Palliativmedizin zum Einsatz (Stephan Gripp, Mjartan, Boelke, and Willers (2010); (Spencer et al., 2015). Sie gilt neben operativen und medikamentösen Tumorthérapien als eine der Optionen der palliativen, tumorspezifischen Therapie mit dem Ziel der Symptomkontrolle, Symptomvermeidung und/oder Überlebensverlängerung (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (2018)). Ungefähr 50 % der Patienten, die eine Radiotherapie erhalten, bekommen diese aus palliativer Intention (Edward Chow et al., 2009; Stephan Gripp et al., 2010; Kao et al., 2015). Ziel der Palliativmedizin ist es, die Belastung der Patienten durch tumor- oder metastasenbedingte Symptome zu reduzieren (Jones, Lutz, Chow, & Johnstone, 2014). Hierbei steht in vielen Fällen die Verbesserung bzw. die Erhaltung der Lebensqualität im Mittelpunkt (Azoulay et al., 2000; Fels, Pigorsch, Vorwerk, Engenhart-Cabillic, & van Oorschot, 2018; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018; D. Rades, Conde-Moreno, Cacicedo, Veninga, Segedin, Stanic, & Schild, 2018) .

Dazu gehört auch, die Therapie- bzw. Hospitalisationszeit so gering wie möglich zu halten. Diese ist abhängig vom gewählten Fraktionierungskonzept: Während Einzeit- und multifraktionierte Bestrahlungen in Bezug auf die initiale Symptomkontrolleⁱ gleichwertig sind (D. Rades et al., 2016), hält deren Wirkung jedoch unterschiedlich lange an (Hoskin et al., 2019). Bei einer günstigeren Prognose ist demnach die Investition von mehr Behandlungstagen für einen länger anhaltenden Therapieeffekt vorteilhafter als bei einem

ⁱ v.a. im Hinblick auf das Symptom Schmerz bei ossären Metastasen

Patienten mit einer nur noch wenige Wochen erreichenden Lebensspanne (D. Rades, Conde-Moreno, Cacicedo, Veninga, Segedin, Stanic, Rudat, et al., 2018).

Die klinische Erfahrung zeigt, dass es für den behandelnden Radioonkologen schwierig sein kann, die verbliebene Lebenszeit individuell abzuschätzen (Angelo, Norum, et al., 2014; Glare et al., 2003; Stephan Gripp et al., 2010; Tseng et al., 2013). Es gibt Auswertungen, die zeigen, dass Ärzte eher zu einer zu optimistischen Einschätzung der Überlebenszeit tendieren, sodass in vielen Fällen die anberaumte Behandlungszeit im Verhältnis zur Überlebenszeit einen zu großen Anteil stellt und in vielen Fällen inadäquat ist (D. Rades et al., 2012). Allein durch Erfahrung ist eine gute Einschätzung für den individuellen Fall nur schwer möglich, sodass sich hier ein Bedarf abzeichnet, Modelle aufzustellen, die den behandelnden Radioonkologen in seiner Entscheidungsfindung unterstützen können.

In den letzten Jahrzehnten wurden deshalb Prognosescores entwickelt, die eine verlässlichere und objektivere Einschätzung möglich machen sollen. So existieren Scores speziell für die Anwendung bei palliativem Therapieziel, jedoch sind diese bezüglich der Grunddiagnosen sehr breit aufgestellt und umfassen u.a. Primärdiagnosen wie Brust-, Lungen- und Prostatakarzinome (Angelo, Dalhaug, Pawinski, Haukland, & Nieder, 2014; Edward Chow et al., 2008; S. Gripp et al., 2007; Krishnan et al., 2014; Carsten Nieder, Andratschke, Angelo, Haukland, & Grosu, 2014). Gastrointestinale Tumore finden nur vereinzelt Eingang in diese Palliativ-Scores (z.B. Kolonkarzinom (Angelo, Dalhaug, et al., 2014; S. Gripp et al., 2007; Carsten Nieder et al., 2014) oder Pankreaskarzinom (Edward Chow et al., 2008).

Ebenso existieren bereits Prognosemodelle für einzelne Primärdiagnosen von gastrointestinalen Malignomen, teilweise auch mit spezifischer Metastasenlokalisation (Bolm et al., 2015; Christensen, Jensen, Larsen, & Nielsen, 2018; Duan et al., 2018; Kress et al., 2012; C. Nieder, Hintz, & Grosu, 2016; D. Rades et al., 2012; D. Rades, Dziggel, Bartscht, & Gliemroth, 2014).

Die hier vorliegende Arbeit versucht nun erstmals, einen Platz zwischen diesen verschiedenen Herangehensweisen einzunehmen und fokussiert sich auf die Patientengruppe der fortgeschrittenen Gastrointestinaltumore – bestehend aus Primärtumoren von Ösophagus,

Magen, Dünndarm, Kolon/Sigma/Rektum, Pankreas, Leber und Gallengängen. Hierfür ist bisher kein eigenes Modell zur Prognoseschätzung entwickelt worden.

Idealerweise sollte ein Prognosescore leicht zu handhaben sein – ohne teure Bildgebung oder Biomarker-Analyse; Zudem sollte die Validität institutions- und länderübergreifend gelten (Angelo, Dalhaug, et al., 2014). Der Schwerpunkt bei der Bestrahlung von Patienten in palliativer Absicht liegt auf der Linderung von Symptomen, die vorrangig durch die Metastasen bedingt sind (z.B. Schmerz, neurologische Symptome (Kubota et al., 2019)). Viele der existierenden Scores beziehen sich auf Parameter, die sehr spezifisch für eine Tumorentität sind (z.B. genaue Lokalisation des Primärtumors bei Leberkarzinom (Kress et al., 2012), Histologie bei Ösophaguskarzinom (D. Rades et al., 2014), Mutationsstatus bei Kolonkarzinom (C. Nieder et al., 2016)). Für die fortgeschrittenen Stadien treten solche Faktoren allerdings in den Hintergrund und es dominieren die hauptsächlichen Gesundheitsaspekte, wie z.B. Schmerzfreiheit, Mobilität und Wohlbefinden (Azoulay et al., 2000).

1.2 Vorgehen und Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die Ermittlung prognosebestimmender Faktoren, um Patienten mit palliativer Therapieintention eine adäquate Behandlung zukommen zu lassen.

Hierfür werden zunächst die Überlebenszeiten des betrachteten Patientenkollektivs ab dem Zeitpunkt der ersten Bestrahlung analysiert und dabei sowohl die Primär- als auch die Behandlungsdiagnosen separat betrachtet. Anschließend werden patienten-berichtete Symptome beleuchtet.

Für das dieser Arbeit zugrunde liegende Patientenkollektiv wird außerdem der Effekt der erfolgten Radiotherapien betrachtet; Auch Analysen der Überlebenszeiten im Verhältnis zur Behandlungsintensität und –zeit werden durchgeführt.

Aus einem multivariaten Cox-Regressionsmodell wird ein Prognosescore entwickelt, der Klinikern bei der Aufstellung des Behandlungskonzepts unterstützen soll. Die dabei gewonnenen Ergebnisse werden im Kontext mit bereits veröffentlichten Arbeiten zum Thema

der Überlebenszeitanalyse und Prognosescores diskutiert und abschließend zusammengefasst.

2 Patienten & Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Untersucht werden 143 Patienten mit einem Primärtumor des Gastrointestinaltrakts, deren Metastasen zwischen August 2009 und Mai 2016 in der Klinik für RadioOnkologie des Klinikums rechts der Isar in palliativer Intention bestrahlt wurden. Dieses untersuchte Patientenkollektiv setzt sich aus 102 männlichen und 41 weiblichen Personen zusammen.

Im Median beträgt das Alter des Patientenkollektivs bei Erstdiagnose 59 Jahre, die Spanne liegt zwischen 35 und 84 Jahren. Die Verteilung der Geschlechter bezüglich ihres Verhältnisses ist zwischen Jüngeren und Älteren ausgeglichen (s. Tab. 1 und Abb. 1).

TABELLE 1: ALTERSVERTEILUNG

		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
Alter	n	54	22	76
	Altersverteilung ≥ 60 Jahre	71%	29%	100%
	n	48	19	67
	Altersverteilung < 60 Jahre	72%	28%	100%
Gesamt	n	102	41	143
	Altersverteilung gesamt	71%	29%	100%

Es unterzogen sich 62,9 % der Patienten nur einmalig einer Strahlentherapie der Metastasen, 22,8 % wurden im Haus ein zweites Mal bestrahlt. Bei 15,4 % der Patienten wurden 3 oder mehr Bestrahlungen durchgeführt. In diesen Fällen kann unterschieden werden zwischen einer Re-Bestrahlung desselben Gebiets (24,5 %), der Behandlung von Metastasen das gleiche Gewebe betreffend in anderer Lokalisation (32,1 %) und der Bestrahlung von Metastasen in weiteren Organsystemen (43,4 %).

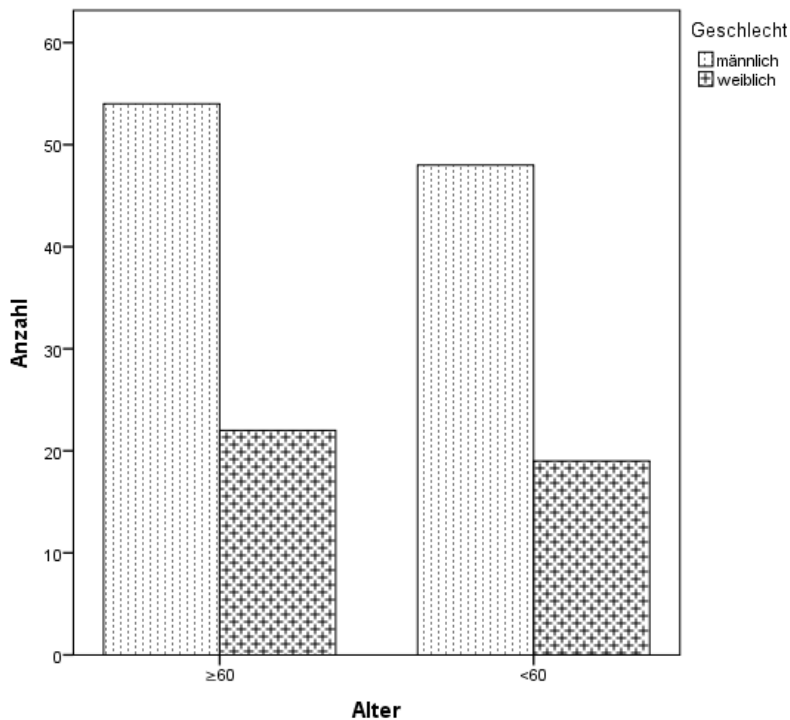


ABBILDUNG 1: ALTERSVERTEILUNG

2.1.1 Primärtumore

In 18,9 % der untersuchten Fälle fand sich der Primarius im Ösophagus (44,4 % Adeno-CA, 55,6 % Plattenepithel-CA). 20,3 % wiesen maligne Neoplasien im Magen auf. Den größten Anteil der Primärtumordiagnosen stellt mit 42 % der Bereich des Kolons, einschließlich des Sigmoids und des Rektums. Pankreaskarzinome kamen in 8,4 % der Fälle vor, die übrigen Primärdiagnosen (Leber-/Gallengangs-CA, Anal-CA, Dünndarm-CA) stellten 10,5 % (s. Tab. 2).

TABELLE 2: GRUNDDIAGNOSEN

Lokalisation Primärtumor	Häufigkeit [n]	Prozent [%]
Ösophagus	27	19
Magen	29	20
Kolon/Sigmoid/Rektum	60	42
Pankreas	12	8
Andere	15	11
Gesamt	143	100

2.1.2 Behandlungsdiagnosen

Gegenstand dieser Arbeit ist die Untersuchung der Bestrahlungen der Metastasen, nicht die Radiotherapie der Primärtumore. Eine genauere Differenzierung bezüglich der absoluten Metastasenanzahl wurde nicht vorgenommen. Eine Oligometastasierungⁱⁱ ist innerhalb dieser Arbeit nicht separat aufgeführt. Bei der Analyse der insgesamt 235 Bestrahlungsserien – also einschließlich weiterer Bestrahlungen im zeitlichen Verlauf – zeigte sich folgende Verteilung:

Mit 26,8 % bildeten ossäre Metastasen (OSS) den größten Anteil an den Metastasenentitäten, gefolgt von Hirnmetastasen (BRA) mit 25,5 %. 20,4% der Fälle wiesen pulmonale Filiae (PUL) als Behandlungsdiagnose auf, 10,2 % betrafen Lymphknotenmetastasen (LYM).

Weiterhin fielen 7,7 % der Behandlungsdiagnosen auf hepatische Metastasen. Außerdem wurden Metastasen der Pleura (0,4 %), des Peritoneums (0,4 %), der Haut (2,1 %) und weiterer Lokalisationen, die nicht näher bezeichnet wurden, bestrahlt (6,4 %). Im Verlauf dieser Arbeit werden die in diesem Abschnitt genannten Entitäten unter „Sonstigen bösartigen Neubildungen“ (OTH) zusammengefasst (s. Abb. 2).

ⁱⁱ Oligometastasierung: begrenzte Anzahl an Fernmetastasen, auf ein oder wenige Organsystem(e) beschränkt, vgl. (Guckenberger et al., 2020; Hellman & Weichselbaum, 1995)

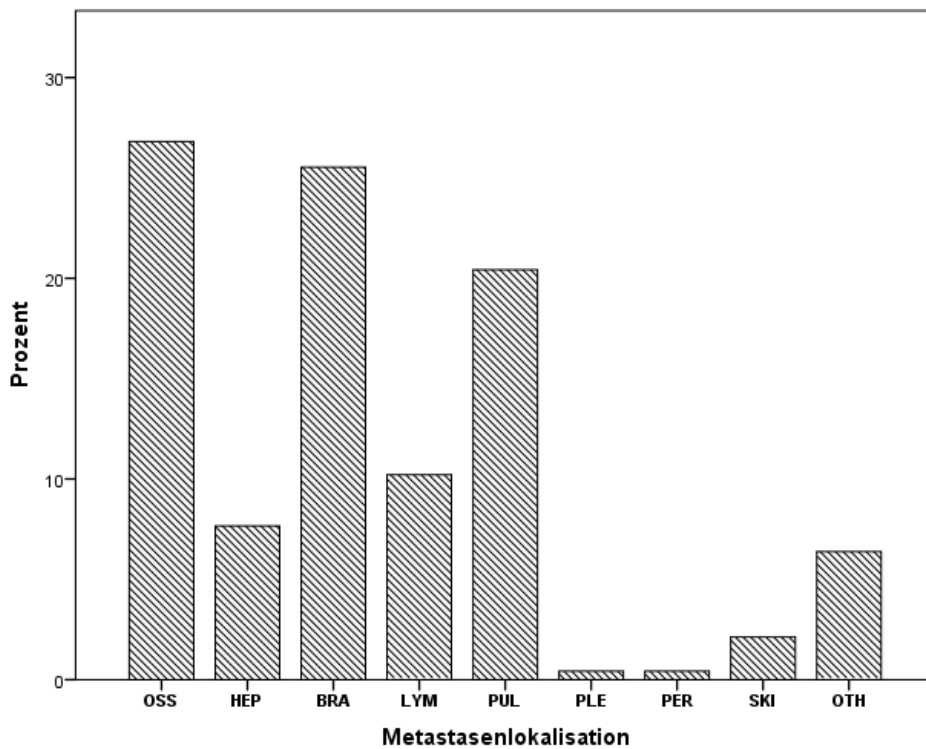


ABBILDUNG 2: METASTASENLOKALISATION

2.1.3 Co-Metastasen

Unter der Begrifflichkeit der Co-Metastasen soll in dieser Arbeit das gleichzeitige Vorliegen weiterer Metastasen, jedoch in anderen Organsystemen als dem des Bestrahlungsziels, verstanden werden.

Zu Beginn der Strahlentherapieⁱⁱⁱ lagen in 78 % der Fälle weitere Filiae vor. 34 % aller Behandlungen wiesen eine, 20 % zwei und 24 % drei oder mehr befallene Organsysteme auf.

Besonders häufig präsentierten sich hepatische (39 %), lymphatische (37 %) sowie pulmonale (37 %) Co-Metastasen (s. Tab. 3). 29 % der zeitgleich vorliegenden Metastasenentitäten verteilten sich auf Filiae der Pleura, der Haut, der Nebennieren sowie sonstiger, nicht näher bezeichneter Lokalisationen bösartiger Neubildungen.

ⁱⁱⁱ Betrachtung aller Bestrahlungspläne, (n=235)

TABELLE 3: ÜBERSICHT CO-METASTASEN

Organsysteme	Häufigkeit [n]	Prozent [%]
OSS	19	8
BRA	9	4
LYM	87	37
PUL	86	37
HEP	92	39
OTH	68	29

2.1.4 Systemtherapien

Bereits vor Beginn der ersten Radiotherapie durchliefen 80 % mindestens eine Systemtherapie^{iv}. Die Anzahl reichte von einer bis elf abgeschlossene Chemotherapien (Median: 2). Bei einer Anzahl von 40 verschiedenen Zytostatika, monoklonalen Antikörpern bzw. ihrer Kombinationsmöglichkeiten ist es nicht möglich, diese in aussagekräftige Kennzahlen für das vorhandene Patientenkollektiv zu fassen.

Bei Betrachtung aller Behandlungen im Rahmen dieser Arbeit durchliefen 12,8 % der Patienten während ihrer Radiotherapie zeitgleich eine Systemtherapie (s. Tab. 4).

^{iv} Hierzu zählen im Folgenden sowohl etablierte Therapieschema-Standards (z.B. FOLFOX, PLF, etc.) als auch die Anwendung einzelner Wirkstoffe in chemotherapeutischer Intention. Kurative Therapien ebenfalls enthalten.

TABELLE 4: DESKRIPTIVE ÜBERSICHT DER BEHANDLUNGSREGIME BEI ZEITGLEICHER CTX

Grunddiagnose	n	Therapieregime	Gesamtdosis	Anzahl (n)	Zielgewebe
Ösophagus	5	1,8 Gy x 25	45 Gy	3	OSS (1), LYM (2)
		1,8 Gy x 22	39,6 Gy	1	LYM
		3 Gy x 10	30 Gy	1	OSS
Magen	7	2 Gy x 17	54 Gy	1	OTH
		1,8 Gy x 25	45 Gy	1	LYM
		3 Gy x 14	42 Gy	2	LYM, OTH
		3 Gy x 13	39 Gy	1	OSS
		4 Gy x 5	20 Gy	1	OSS
		20 Gy x 1	20 Gy	1	BRA
Kolon	2	3 Gy x 15	45 Gy	1	BRA
		7 Gy x 5	35 Gy	1	PUL
Pankreas	3	7 Gy x 5	35 Gy	1	OTH
		2,5 Gy x 14	35 Gy	1	OSS
		4 Gy x 5	20 Gy		OSS
Dünndarm	1	3 Gy x 10	30 Gy	1	OSS
Leber/Gallenwege	2	3 Gy x 13	39 Gy	1	OSS
		3 Gy x 12	36 Gy	1	OSS

2.1.5 Komorbiditäten & Begleitmedikation

Komorbiditäten

Für die tiefergehende Betrachtung des Patientenkollektivs wurden für diese Arbeit Daten zu zusätzlichen Begleiterkrankungen sowie der diesbezüglich verordneten Medikamente erhoben.

Sechs Patienten hatten bereits vor Beginn ihrer Strahlentherapie einen Myokardinfarkt erlitten, der zeitliche Abstand zwischen dem Ereignis und der Indikationsstellung betrug zwischen 5081 und 68 Tagen. Zwei der 143 Patienten erlitten während des

Beobachtungszeitraumes einen Myokardinfarkt, jeweils im Intervall zwischen zwei Radiotherapien. Bei 8 Patienten konnte ein Schlaganfall in der Vorgeschichte eruiert werden, wobei die Zeitspanne bis zur Indikationsstellung von 4487 bis 24 Tagen rangierte. Drei Patienten mit abgelaufener transientser ischämischer Attacke (TIA) waren zu verzeichnen. Hier trat bei 2 Patienten während des Beobachtungszeitfensters ein Schlaganfall ein. Beide Patienten hatten bereits eine positive Anamnese für Apoplex in der Vorgeschichte.

Unter den 143 Untersuchten fanden sich 3 Patienten mit implantiertem Herzschrittmacher, 6 Patienten mit einer vorgeschichtlichen pAVK (1 Patient mit stattgehabtem Myokardinfarkt) sowie zwei Patienten mit bestehender Leberzirrhose.

Achtzehn Patienten wiesen bereits zu Beginn des Untersuchungszeitraumes eine stattgehabte Thrombose auf, ein Patient erlitt eben jene im Zeitraum zwischen zwei Behandlungsserien. Bei fünf von 143 Patienten war vorbefundlich eine Embolie vermerkt, vier weitere wurden innerhalb der Zwischenintervalle der Radiotherapien verzeichnet.

Ein Diabetes mellitus war bei 24 Patienten bekannt. Darauf zurückzuführende Folgeerkrankungen wurden nur für 2 Diabetiker dokumentiert.

Insgesamt 40% aller untersuchten Patienten mit metastasiertem Gastrointestinaltumoren (GI-Tumor) wiesen zu Behandlungsbeginn eine positive Alkoholabusus-Anamnese^v vor, hierbei wurden sowohl floride als auch trockene Alkoholiker berücksichtigt.

Begleitmedikation

Für jede Radiotherapie wurden anhand der Aufklärungsbögen, Arztbriefe und Verlaufsdokumentationen aktuelle Medikamentenlisten ermittelt und für diese Arbeit dokumentiert. Speziell wurde eruiert, ob Patienten mit Bisphosphonaten, Antikonvulsiva, Antidepressiva oder mit Medikamenten aus dem kardiovaskulären Formenkreis (Antihypertensiva, Diuretika, Antiarrhythmika) therapiert wurden. Des Weiteren wurde die Anzahl an Schmerzmedikamenten entsprechend der WHO-Stufen 1, 2 und 3 registriert.

^v Information aus Arztbriefen oder Verlaufsdokumentation entnommen

2.1.6 Performance Status & Body-Mass-Index

Karnofsky-Index

Um den Allgemeinzustand der Patienten bestimmen zu können, wurde zu Beginn der Radiotherapie der Karnofsky-Index (Karnofsky, 1949) erhoben (s. Abb. 3). Der mediane Wert innerhalb des untersuchten Kollektivs betrug 80 %, bei einer Spanne von 30 % bis 100 %.

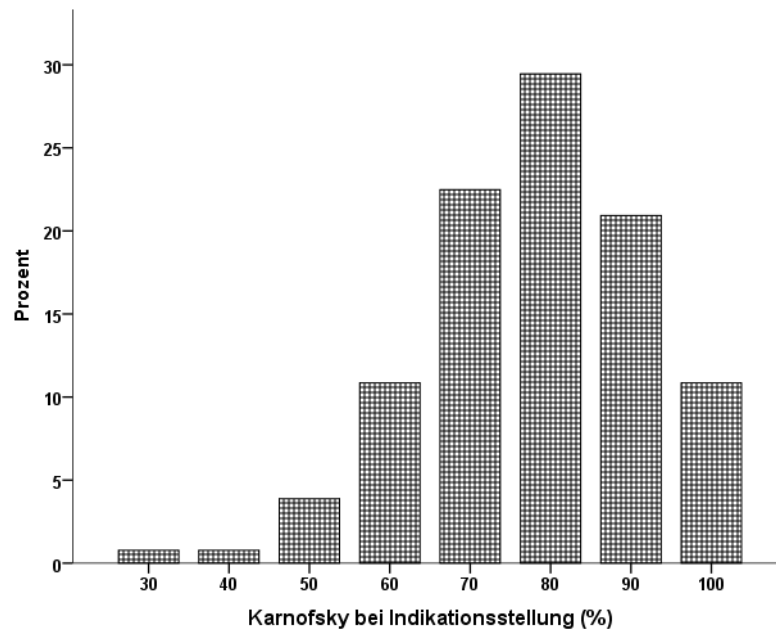


ABBILDUNG 3: VERTEILUNG KARNOFSKY-INDEX ZU THERAPIEBEGINN

Ungefähr ein Drittel des untersuchten Patientenkollektivs stellte sich mit keinen oder nur geringen Symptomen vor. Etwa die Hälfte war mit 80 % bzw. 70 % zwar bereits durch die Krankheit eingeschränkt, konnte sich aber noch immer selbstständig versorgen. Nur 16 % waren zu Behandlungsbeginn auf fremde Hilfe angewiesen (s. Tab. 5).

TABELLE 5: KARNOFSKY-INDEX^{vi}

100 %	Keine Krankheitszeichen, Patient ist beschwerdefrei
90 %	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
80 %	Mit Anstrengung normale Leistungsfähigkeit, geringe Krankheitssymptome
70 %	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, aber Patient ist noch selbstständig
60 %	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Patient benötigt gelegentlich fremde Hilfe
50 %	Patient bedarf fremder Hilfe sowie medizinischer bzw. pflegerischer Versorgung
40 %	Bettlägerigkeit, Patient bedarf spezieller medizinischer Versorgung
30 %	Patient ist stark behindert, Krankenhauspflege notwendig
20 %	Patient ist schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen sind nötig
10 %	Patient ist moribund, die Erkrankung schreitet schnell voran

Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index BMI (WHO, 2020) rangierte zwischen 16 kg/m² und 43,8 kg/m². Der Mittelwert lag mit 24,2 kg/m² per definitionem im Bereich des Normalgewichts (s. Tab. 6). Für eine bessere Übersichtlichkeit wurden die Kategorien Untergewicht (7,0 %), Normalgewicht (51,7 %) sowie Übergewicht (32,9 %) erstellt. Für 12 Patienten (8,4 %) konnte aus dem retrospektiven Aktenstudium keine Angabe über das Gewicht bzw. die Körpergröße zu Therapiebeginn entnommen werden.

^{vi} (Karnofsky, 1949)

TABELLE 6: VERTEILUNG BODY-MASS-INDEX

	Referenzbereiche (kg/m ²)	Patientenverteilung nach BMI in %
Untergewicht	< 18,5	7,0
Normalgewicht	18,5-24,9	51,7
Übergewicht	≥ 25	32,9

Da nur in einer geringen Anzahl der Fälle Gewichtsangaben nach abgeschlossener Radiotherapie dokumentiert wurden, war die Generierung eines BMI nach beendeter Behandlung nicht sinnvoll.

2.1.7 Radiotherapie & Re-Bestrahlungen

Aus den Bestrahlungsplänen wurden im Rahmen dieser Arbeit die jeweiligen Linearbeschleuniger und Bestrahlungstechniken, die Daten bezüglich des Target Planning Volumes (PTV, z.B. Volumen, Lokalisation) sowie die verordneten Fraktionierungsschemata ermittelt. Für eine bessere Vergleichbarkeit der biologischen Wirkung unterschiedlich fraktionierter Strahlendosen wurde neben der Einzel- und Gesamtdosis auch die biologisch effektive Dosis (BED_x) berechnet, um die biologische Wirksamkeit der verschiedenen Fraktionierungen auf das Tumorgewebe vergleichbar darzustellen. Die Einheit ist Gray (Gy). In der verwendeten Formel des linear-quadratischen Modells (Dale, 1985; Fowler, 1989) wurde für $x=\alpha/\beta=10$ eingesetzt um die Wirkung der Strahlen-Spätschäden auf das sich schnell proliferierende Tumorgewebe zu untersuchen.

$$BED_x = n * d \left[1 + \frac{\alpha}{\beta} \right]$$

Für die Untersuchung der Strahlenbelastung auf spät reagierendes Normalgewebe wird $x=\alpha/\beta=3$ verwendet (Dale & Jones, 1998).

Zudem wurden Informationen zum Zeitpunkt der Indikationsstellung, eventueller vorangegangener Operationen im Bestrahlungsgebiet sowie zur Dauer der Behandlung gesammelt. Da es vorkommt, dass in einem Plan mehrere Planungsvolumina (PTVs) vorkommen, wurden diese für die statistische Auswertung addiert.

Ossäre Behandlungsdiagnose

Patienten mit ossären Metastasen hatten mit durchschnittlich $743,2 \text{ cm}^3$ ($0,4 \text{ cm}^3$ - $3046,8 \text{ cm}^3$) die größten Zielvolumina. Ihre mittlere Behandlungsdauer betrug 15 Tage, dabei variierte sie zwischen 1 und 42 Tagen. Die Gesamtdosis belief sich im Median auf eine BED_{10} von 39 Gy. In 6,3 % der Fälle handelte es sich um Re-Bestrahlungen desselben Gebietes. Bei 30,2 % der Patienten mit ossärer Behandlungsdiagnose fand im Vorfeld eine Operation im Bestrahlungsgebiet statt.

Cerebrale Behandlungsdiagnose

Bei der Indikationsstellung für die Behandlung cerebraler Metastasen wurde in 25,4 % der Fälle eine Ganzhirnbestrahlung durchgeführt. Hierbei erfolgte die fraktionierte Therapie mit einer medianen BED_{10} von 38,73 Gy (Spanne 24 Gy bis 58,5 Gy). Das mediane PTV belief sich auf 1747 cm^3 bei einer Spanne von 1304 cm^3 bis 2329 cm^3 . Die Behandlungsdauer rangierte zwischen 2 und 18 Tagen bei einem Median von 14 Tagen.

In 37,3 % der Fälle erfolgte die Behandlung mittels Radiochirurgie. Das mediane Planungsvolumen lag bei $1,2 \text{ cm}^3$, dabei belief sich die Spanne von $0,2 \text{ cm}^3$ bis 16 cm^3 . In 41 % der Fälle wurden 20 Gy auf die 80 %-Isodosis appliziert, in einem Fall auf die 60 %-Isodosis. In 45,5 % der Fälle wurden 20 Gy auf 100 % normalisiert verzeichnet, hier konnte retrospektiv keine Isodosis mehr eruiert werden.

Weitere 37,3 % der Fälle erhielten eine stereotaktisch-fraktionierte Behandlung der Metastasen. Hierbei wurde im Median ein Volumen von 34 cm^3 bestrahlt (Spanne von $2,5 \text{ cm}^3$ bis $490,7 \text{ cm}^3$). Die zum Teil hohen Planungsvolumina sind mit der Behandlung spinaler Metastasen über mehrere Segmente zu begründen. Bei einer medianen Einzeldosis von 5 Gy (3 Gy- 7 Gy) belief sich die entsprechende BED_{10} auf 49,5 Gy ($37,5 \text{ Gy} - 67,2 \text{ Gy}$). Die Strahlentherapie wurde als klassische IMRT (Intensitätsmodulierte Strahlentherapie) oder als

VMAT (Volumenmodulierte Strahlentherapie) geplant und nach ICRU Report 83 (International Commission on Radiation Units & Measurements) dosiert. 22,6 % der Patienten mit Hirnfiliae wurden re-bestrahlt. Dabei wurden in 3 Fällen nach erfolgter Strahlentherapie eine Ganzhirnbestrahlung (GHB) durchgeführt, in 2 Fällen wurden im Verlauf nach erfolgter GHB einzelne Rezidive radiochirurgisch behandelt. Bei jeweils einem Fall wurde nach einer radiochirurgischen Intervention eine stereotaktische Behandlung in gleicher Lokalisation durchgeführt sowie bei initialer Ganzhirnbestrahlung nachfolgend 2 radiochirurgische Eingriffe und eine weitere GHB vollzogen.

Lymphknotenmetastasen

Wie weiter oben beschrieben, wurde in 10,2 % der untersuchten Fälle die Behandlungsdiagnose Lymphknotenmetastasen gestellt. Auch hier wurden sowohl Erst- als auch Folge-Bestrahlungen des entsprechenden Gebiets berücksichtigt. Das mediane PTV betrug bei diesem Patientenkollektiv 474,7 cm³ (32,9 cm³ - 2122 cm³). Die gemittelte Behandlungsdauer betrug 24,2 Tage. Die mediane BED₁₀ betrug 46,1 Gy. In 12,5 % der Behandlungen handelte es sich um Re-Bestrahlungen, also erneute Bestrahlungen des zuvor bereits behandelten Volumens.

Pulmonale Metastasen

Pulmonale Metastasen wurden zu 89,6 % fraktioniert stereotaktisch bestrahlt. Dies erklärt auch die kurze Behandlungsdauer von 4 Tagen (Median) bei einer medianen BED₁₀ von 62,7 Gy (28,8 Gy – 93,6 Gy). Tabelle 7 führt die am häufigsten verwendeten Therapieschemata auf.

TABELLE 7: ÜBERSICHT DER HÄUFIGSTEN THERAPIESCHEMATA BEI PULMONALER BEHANDLUNGSDIAGNOSE

Behandlungsschema d * ED	Häufigkeit (%)	BED ₁₀ (Gy)	EQD2 ^{vii} ₁₀ (Gy)
5 x 5 Gy	4,2	37,5	31,3
5 x 6 Gy	6,3	48,0	40,0
5 x 7 Gy	31,3	59,5	49,6
3 x 10 Gy	10,4	60,0	50,0
5 x 8 Gy	6,3	72,0	60,0
3 x 12,5 Gy	22,9	84,4	70,3

Aufgrund einiger weniger, aber sehr großer Behandlungsvolumina ist das mediane Planungsvolumen von 59,8 cm³ aussagekräftiger als der Mittelwert (119,8 cm³). Nur in 10,4% der Behandlungen handelte es sich um Re-Bestrahlungen.

Weitere Organsysteme

Alle anderen Behandlungsdiagnosen (OTH) wurden aufgrund ihres geringen absoluten Einzelaufkommens zusammengefasst: Bösartige Metastasen des hepatischen Systems, der Pleura, der Haut sowie Metastasen in nicht näher bezeichneten Regionen.

Von den behandelten Patienten wurden 37 % einmalig bestrahlt. Bei allen anderen wurden im Verlauf des Untersuchungszeitraumes mehrere Therapien durchgeführt. Diese bezogen sich allerdings nur teilweise auf dieselben Metastasen (Re-Bestrahlungen). Oft erfolgten im Laufe der Zeit Bestrahlungen anderer Lokalisationen, auch in anderen Organsystemen.

Da dies eine retrospektive Analyse ist, beziehen sich alle nachfolgenden Ergebnisse auf den Outcome aller erfolgten Behandlungsserien (s. Tab. 8).

^{vii} (Thames, Withers, Peters, & Fletcher, 1982; Williams, Denekamp, & Fowler, 1985; Withers, Thames, & Peters, 1983)

TABELLE 8: Übersicht Radiotherapie

		OSS	BRA GHB	BRA Radio- chirurgie	BRA Lokal, fraktioniert	LYM	PUL	OTH
PTV (cm ³)	Mittelwert	743,2	1791,6	3,6	52,7	581,3	119,8	517,2
	Median	895,8	1935,4	1,2	31,8	474,7	59,8	254,3
Dosis (Gy), Median	Gesamtdosis	31,7	30,0	20	35	36,6	35	31,7
	BED ₁₀	39,0	39,0	60	49,5	46,1	59,5	52,7
	EQD ₂ ₁₀	32,5	32,5	50	43,8	38,4	49,6	43,8
	BED ₃	64,2	60,0	153,3	93,3	68,3	116,7	81,3
	EQD ₂ ₃	38,5	36,0	92	56	41	70	48,8
Therapie- dauer (Tage)	Mittelwert	15,2	10,7	1	7,8	24,2	6	11,4
	Median	15	10	1	7	19,5	4	8
Re-Bestrahlungsrate des Gebiets (%)		6,3	29,4	36,4	21,7	25	10,4	18,9

2.2 Follow-up

Das mediane Follow-Up beträgt 11 Monate. Primärer Endpunkt war das Sterbedatum. Beginn der Beobachtung war der erste Tag der ersten Behandlung. War bis zum Ende der Beobachtungszeit kein Ereignis (Tod) eingetreten, wurden zeitnah zu der Auswertung bei den zuständigen Einwohnermeldeämtern Informationen über das Überleben der Patienten eingeholt. Für ausländische Patienten konnte nur das Datum des letzten Kontakts mit der Klinik registriert werden.

In der Regel wurden nach der Strahlentherapie regelmäßige Kontrollen der Patienten bzgl. des aktuellen Zustands vorgenommen, die bei Unpässlichkeit oder terminlichen Schwierigkeiten auch telefonisch erfolgten.

2.3 Statistische Methoden

Die Datenerhebung erfolgte mit MS Excel 2010^{viii} zwischen Juli 2016 und Februar 2017. Hierzu wurden mit Genehmigung der Ethikkommission (Zeichen 162/16S) Patientenakten aus den Krankenblatt-Archiven des Klinikums rechts der Isar untersucht, die die Voraussetzungen für das hier zu untersuchende Patientenkollektiv erfüllten: Eingeschlossen wurden alle Patienten, die durch ihre mittels ICD-10 kodierten Diagnosen in das zu untersuchende Kollektiv fielen (siehe Tabelle 9).

^{viii} Microsoft© Corporation, Redmont, Washington, USA

TABELLE 9: ICD-KODIERUNG ZUR FILTERUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS

ICD-10-Code	Primärdiagnose	mit	Behandlungsdiagnose	
C15.-	Bösartige Neubildung des Ösophagus		C76.- Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen	
C16.-	Bösartige Neubildung des Magens			
C17.-	Bösartige Neubildung des Dünndarms			
C18.-	Bösartige Neubildung des Kolons			
C19.-	Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang			C77.- Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung der Lymphknoten
C20.	Bösartige Neubildung des Rektums			
C21.-	Bösartige Neubildung des Anus und des Analkanals			C78.- Sekundäre bösartige Neubildung der Atmungs- und Verdauungsorgane
C22.-	Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge			
C23.-	Bösartige Neubildung der Gallenblase			
C24.-	Bösartige Neubildung sonstiger, nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege			C79.- Sekundäre bösartige Neubildung an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen
C25.-	Bösartige Neubildung des Pankreas			
C26.-	Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Verdauungsorgane			

Weiterhin mussten für alle Patienten die palliative Behandlungsintention (Z51.5) sowie die strahlentherapeutische Behandlung (Z51.0) dokumentiert sein. Es erfolgte kein Ausschluss hinsichtlich der jeweiligen Histologien.

Die statistische Auswertung wurde mittels SPSS 23^{ix} durchgeführt. Die Überlebenszeiten des untersuchten Patientenkollektivs unterliegen nicht der Normalverteilung (s. Abb. 4), sodass für die Prüfung nicht-parametrische Tests angewandt wurden.

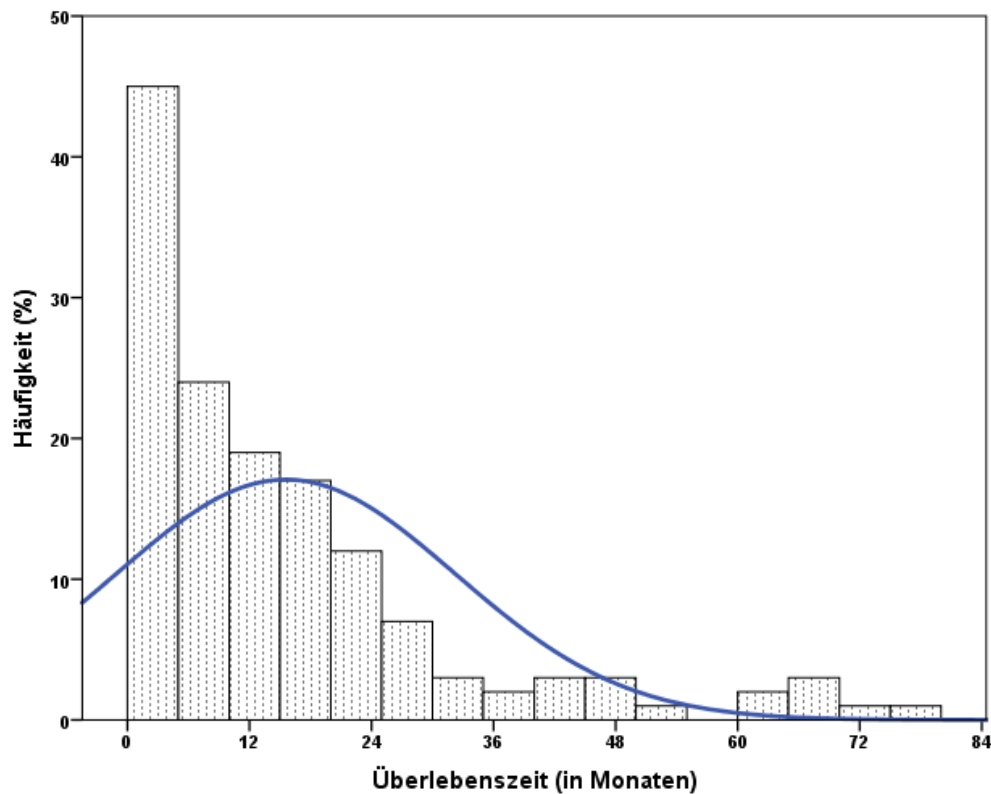


ABBILDUNG 4: VERTEILUNGSKURVE ÜBERLEBENSZEIT

Hierbei werden die beobachteten Werte (Überlebenszeiten) durch Ränge ersetzt. Dazu zählt der Mann-Whitney-U-Test, in welchem unverbundene Stichproben hinsichtlich ihrer Verteilung auf ein bestimmtes Merkmal (Überlebensdauer in Monaten) untersucht wird. Die Nullhypothese H_0 besagt, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen gibt. Der Kruskal-Wallis-Test wird verwendet, wenn es sich um mehr als 2 Stichproben handelt, folgt mit der Nullhypothese aber dem gleichen Prinzip.

Deskriptive Statistiken (prozentuale Häufigkeiten, Median, Mittelwert, Spanne) wurden zur Beschreibung des Patientenkollektivs durchgeführt. Überlebenskurven wurden mittels

^{ix} IBM© SPSS Statistics 23, IBM Corporation, Armonk, New York, USA

Kaplan-Meier-Schätzung (Ziegler, Lange, & Bender, 2007c) und Logrank-Test (Ziegler, Lange, & Bender, 2007a) erstellt. Dabei wurde konstant auf das Signifikanzniveau von $p = 0,05$ geprüft.

Die Ausarbeitung des Prognosecores sowie seine Prüfung auf Signifikanz erfolgten dann erneut mit SPSS 23. Für univariate Cox-Regressionen (Ziegler, Lange, & Bender, 2007b) zur Überprüfung einzelner Parameter auf einen möglichen signifikanten Zusammenhang zum Überleben wurde die Methode „Einschluss“ verwendet. Zur Analyse multivariater Cox-Regressionen wurde „Vorwärts“ gewählt (s. Kapitel IV.2).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenstatus

Zwischen August 2009 und Mai 2016 erhielten 143 Patienten mit palliativem Behandlungsziel insgesamt 235 Bestrahlungstherapien. Die Überlebenszeit wurde bis zum Februar 2017 beobachtet. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 113 Patienten verstorben.

3.1.1 Überlebenszeitanalyse

Primärtumor

In dieser Arbeit weisen Patienten mit einem metastasierten Karzinom des Gastrointestinaltrakts ein Gesamtüberleben ab Stellung der Grunddiagnose von medianen 45 Monaten auf. Die Spanne beträgt 4 Tage bis 231 Monate. Ferner ist die 1-Jahres-Überlebensrate 86 %, die 2-Jahres-Überlebensrate 73 %.

Behandlungsdiagnose

Ab dem Zeitpunkt der Behandlungsdiagnose, auf deren Grundlage die palliativ indizierte Strahlentherapie begonnen wurde, beträgt die mediane Überlebenszeit 13 Monate, bei einer Spanne von 8 Tagen bis 90 Monaten, also von ca. 7,5 Jahren. Die 1-Jahresüberlebensrate liegt bei 53,6 %, für 2 Jahre bei 29,4 % (s. Abb. 5). Weder für das Alter zu (Behandlungs-) Diagnosestellung, noch bezüglich des Geschlechts kann ein Zusammenhang im statistisch signifikanten Ausmaß erstellt werden ($p = 0,39$ bzw. $p = 0,63$).

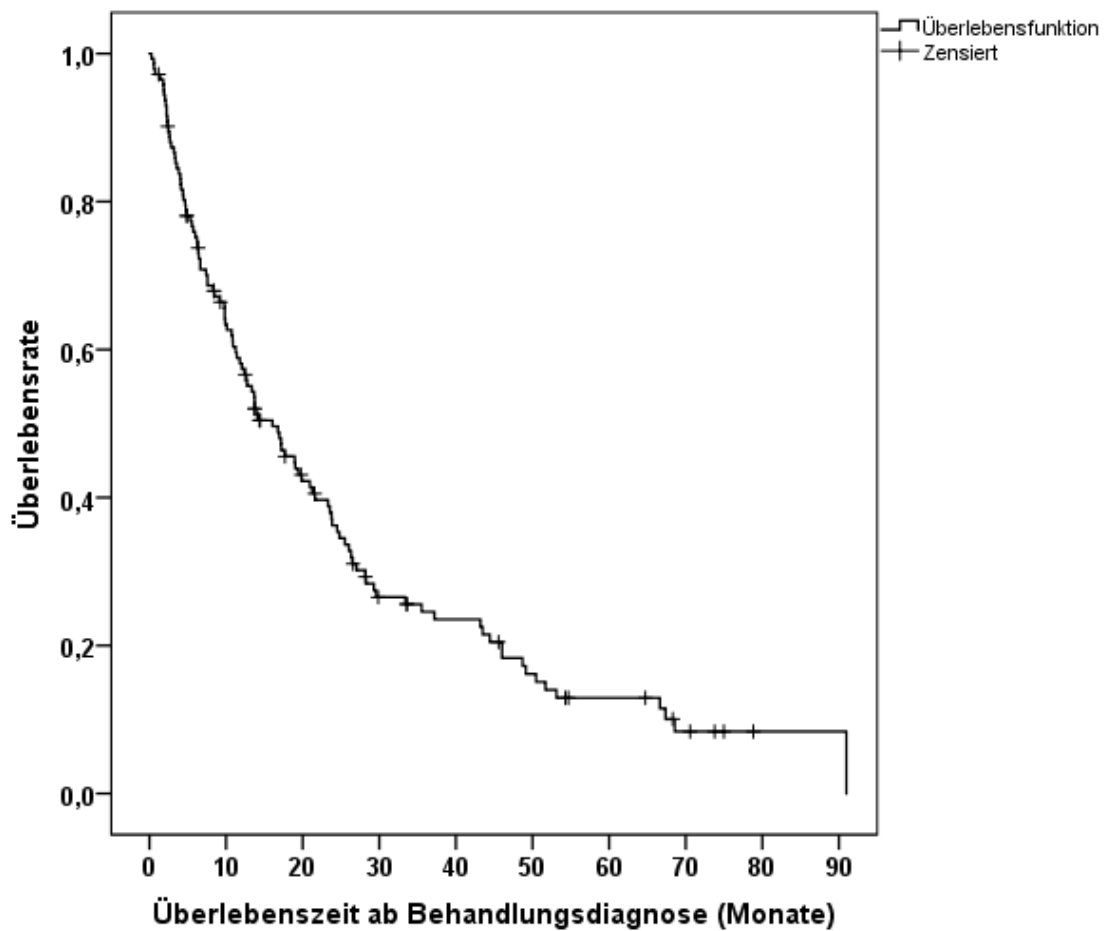


ABBILDUNG 5: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE AB DATUM DER BEHANDLUNGSDIAGNOSE

3.1.2 Überlebenszeit ab Behandlungsbeginn

Das mediane Überleben ab dem Zeitpunkt der ersten strahlentherapeutischen Sitzung beträgt 11 Monate, bei einer Spanne zwischen 4 Tagen und 77 Monaten (s. Abb. 6). Die Ein-Jahres-Überlebensrate ist 46,6 %, die 2-Jahresüberlebensrate 20,27 %.

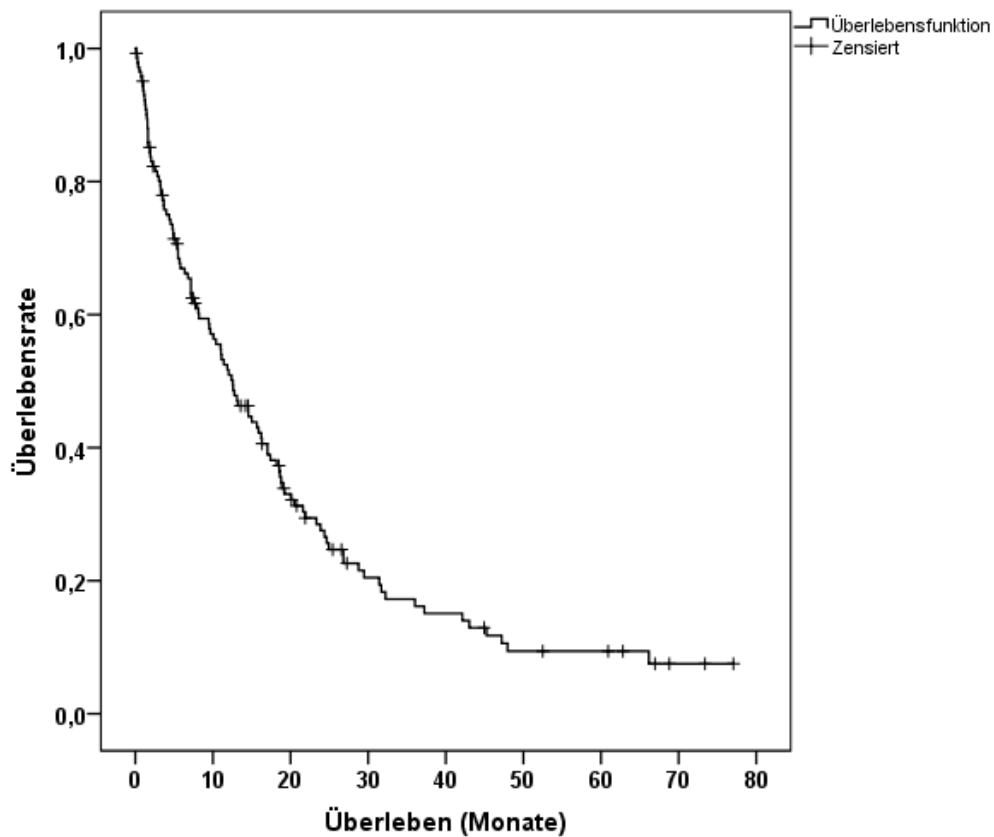


ABBILDUNG 6: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE AB 1. BESTRAHLUNG

Hinsichtlich des Alters bei Beginn der Therapie lässt sich kein Zusammenhang zur Überlebenszeit herstellen: Im Mann-Whitney-U-Test kann bei einem p-Wert von 0,76 die Nullhypothese, dass das Gesamtüberleben über die Altersgruppen hinweg gleich verteilt ist, nicht abgelehnt werden. Auch das Geschlecht der Patienten stellt sich als nicht signifikant heraus ($p=0,677$): Das mediane Überleben der Patientinnen wird mit 12,56 Monaten angegeben, jenes der männlichen Patienten mit 10,7 Monaten.

Bei einer getrennten Betrachtung der Behandlungsdiagnosen weisen die einzelnen Entitäten unterschiedlich lange Überlebenszeiten ab dem Zeitpunkt des Bestrahlungsbeginns auf (Log-Rank-Test; $p < 0,01$). So beträgt das mediane Überleben ab der ersten Bestrahlung 5,47 Monate (0,13 - 66,97 Monate) für Patienten mit ossären Metastasen (s. Tab. 10). Für cerebral metastasierte Tumorentitäten wird ein Median von 6,67 Monaten (0,3 - 98,8 Monate) ermittelt. Sind die bestrahlten Metastasen hepatischer, pleuraler, peritonealer oder sonstiger Art, so beläuft sich die mediane Überlebenszeit auf 13,10 Monate (1,5 - 77,1 Monate). Patienten, die aufgrund lymphatischer Metastasen bestrahlt wurden, haben ein medianes

Überleben von 16,63 Monaten (1,6 - 36,3 Monate), jene mit pulmonalen Herden von 20,3 Monaten (0,8 - 73,4 Monate). Abbildung 7 veranschaulicht diese Analyse grafisch.

TABELLE 10: ÜBERLEBEN AB BEGINN DER STRAHLENTHERAPIE PRO BEHANDLUNGSDIAGNOSE (AUFSTIEGENDE REIHENFOLGE)

Behandlungsdiagnose	n	Mediane Überlebenszeit (in Monaten)	Mittlere Überlebenszeit (in Monaten)	Spanne (in Monaten)
OSS	46	5,47	9,0	0,13 – 66,97
BRA	24	6,67	12,6	0,3 – 98,8
OTH	27	13,10	17,9	1,50 – 77,07
LYM	16	16,63	17,3	1,57 – 36,6
PUL	30	20,33	24,8	0,83 – 73,4

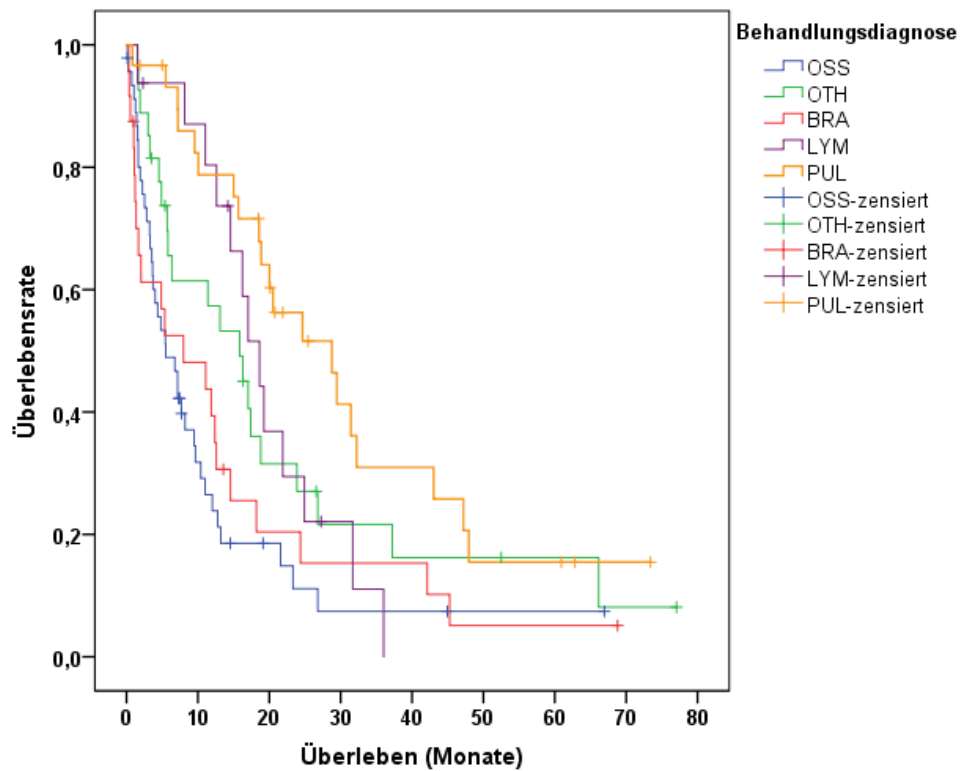


ABBILDUNG 7: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE AB BEGINN DER STRAHLENTHERAPIE JE BEHANDLUNGSDIAGNOSE

3.2 Patientenberichtete Symptome

3.2.1 Schmerz

Das Hauptsymptom der Patienten, die in palliativer Intention behandelt wurden, ist Schmerz. Im Vergleich zu ihrer Ausgangslage zu Beginn einer Radiotherapie wurde in Abschluss- und ersten Nachuntersuchungsgesprächen ermittelt, inwieweit sich die Schmerzwahrnehmung im Verlauf der strahlentherapeutischen Sitzungen verändert hat. Für 101 von insgesamt 235 Bestrahlungstherapien ist eine Schmerzsymptomatik zu Behandlungsbeginn registriert worden (43 %).

TABELLE 11: VERTEILUNG DER BEHANDLUNGSDIAGNOSEN BEI POSITIVER SCHMERZANAMNESE ZU BEHANDLUNGSBEGINN

		Schmerz		Gesamt
		keinen	ja	
Behandlungsdiagnosen	OSS	10,5 %	48,5 %	27,6 %
	OTH	17,7 %	15,8 %	16,9 %
	BRA	29,8 %	21,8 %	26,2 %
	LYM	12,9 %	5,9 %	9,8 %
	PUL	29,0 %	7,9 %	19,6 %
Gesamt		100,0 %	100,0 %	100,0 %

Nach Therapieende wird in 13,9 % aller ermittelten Fälle eine Schmerzfreiheit bei zu Beginn bestehender Schmerzsymptomatik festgestellt, in 37,6 % eine Besserung. Bei 24,8 % persistieren die Beschwerden, nur in 5 % kommt es zu einer Verschlechterung. Für 18,8 % konnte retrospektiv keine Angabe über den Effekt der Bestrahlung auf die Schmerzsymptomatik eruiert werden (s. Tab. 12).

TABELLE 12: EFFEKTE DER BESTRAHLUNG BEI SCHMERZ ZU BEHANDLUNGSBEGINN

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
gleichbleibend	25	24,8	24,8
Besserung	38	37,6	62,4
schmerzfrei	14	13,9	76,3
Zunahme	5	5,0	81,3
Keine Angabe	9	18,8	100,0
Gesamt	101	100,0	100,0

Ossäre Behandlungsdiagnose

Patienten mit ossären Metastasen als Therapie-Target stellen mit 48,5 % die größte Gruppe mit positiver Schmerzsymptomatik (s. Tab. 11). Eine Analyse dieser spezifischen Gruppe zeigt, dass 79 % der Patienten vor Beginn der Strahlentherapie Schmerzen angeben.

Bezüglich des Effekts der Bestrahlung nach abgeschlossener Behandlungsserie wird sichtbar: 19 % erlangen eine Schmerzfreiheit, 39,7 % geben eine Besserung an. Eine gleichbleibende Schmerzwahrnehmung wird bei 22,2 % der Fälle registriert, in 4,8% aber auch eine Zunahme (siehe Tabelle 13). Diese Ergebnisse sind im exakten Test nach Fisher signifikant ($p = 0,003$).

TABELLE 13: EFFEKTE DER BESTRAHLUNG BEI OSSÄRER BEHANDLUNGSDIAGNOSE

		Schmerz zu Behandlungsbeginn (in %)	
		ja	nein
Effekt der Strahlen- therapie	gleichbleibend	22,2	23,1
	Besserung	39,7	15,4
	schmerzfrei	19,0	53,8
	Zunahme	4,8	0
	Keine Angabe	14,3	7,7
	Gesamt	100,0	100,0

Einfluss der Grunddiagnose

Bei Betrachtung der Grunddiagnosen (Tab. 14) wird die Tendenz deutlich, dass besonders Patienten mit einem Primarius des Kolons, Sigmoids bzw. Rektums zu einem hohen Anteil eine Verbesserung (38,5 %) bzw. Befreiung von der Schmerzsymptomatik erfahren (17,9 %). Zwar ist der Zusammenhang der Grunddiagnose zu posttherapeutischem, reduziertem Schmerz bei einem p-Wert von 0,06 nicht signifikant, doch lässt sich trotzdem eine deutliche Tendenz in diese Richtung beobachten.

TABELLE 14: EFFEKT DER BESTRAHLUNG AUF SCHMERZEMPFINDEN NACH ABSCHLUSS DER BEHANDLUNG

	Grunddiagnose						Gesamt
	Öso- phagus	Magen	Kolon/ Sigmoid/ Rektum	Anus	Leber/ Gallen- wege	Pankreas	
gleichbleibend	5,3 %	44,4 %	25,6 %	0,0 %	10,0 %	41,7 %	24,8 %
Besserung	31,6 %	27,8 %	38,5 %	33,3 %	50,0 %	50,0 %	37,6 %
schmerzfrei	15,8 %	5,6 %	17,9 %	66,7 %	10,0 %	0,0 %	13,9 %
Zunahme	15,8 %	0,0 %	5,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	5,0 %
keine Angabe	31,6 %	22,2 %	12,8 %	0,0 %	30,0 %	8,3 %	18,8 %
Gesamt	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

3.2.2 Weitere Effekte auf krankheitsbedingte Symptome

Ein Grundaspekt der palliativen Radiotherapie ist das Lindern oder Beheben krankheitsbedingter Symptome, die die Lebensqualität der Patienten beeinflussen. Im Rahmen der Datenanalyse erfolgte deshalb eine Auswertung der Therapieerfolge hinsichtlich der angegebenen Belastungsfaktoren. Auch bei fehlender Signifikanz hinsichtlich des Gesamtüberlebens erfolgt deshalb eine Übersicht über die postinterventionellen Patientenangaben.

Dyspnoe

Jeweils vor Beginn einer Radiotherapie wird in 11,3 % der Fälle eine Dyspnoe angegeben. Aufgrund der retrospektiven Datengenerierung kann die Symptomatik auf keine genauere Ursache (z.B. Verlegung der Atemwege durch Tumor, Ergüsse etc.) zurückgeführt werden.

Mit 48 % stellen Patienten mit pulmonalen Metastasen hier den größten Anteil. 26,7 % aller Patienten mit pulmonaler Behandlungsdiagnose geben vor Beginn ihrer Behandlung Dyspnoe als Beschwerde an (s. Tab. 15).

TABELLE 15: VERTEILUNG DER LUFTNOT AUF BEHANDLUNGSDIAGNOSEN

		Dyspnoe		Gesamt
		nein	ja	
OSS	% der Behandlungsdiagnose	91,8 %	8,2 %	100,0 %
	% innerhalb von Dyspnoe	28,4 %	20,0 %	27,5 %
OTH	% der Behandlungsdiagnose	97,4 %	2,6 %	100,0 %
	% innerhalb von Dyspnoe	18,8 %	4,0 %	17,1 %
BRA	% der Behandlungsdiagnose	93,0 %	7,0 %	100,0 %
	% innerhalb von Dyspnoe	26,9 %	16,0 %	25,7 %
LYM	% der Behandlungsdiagnose	85,7 %	14,3 %	100,0 %
	% innerhalb von Dyspnoe	9,1 %	12,0 %	9,5 %
PUL	% der Behandlungsdiagnose	73,3 %	26,7 %	100,0 %
	% innerhalb von Dyspnoe	16,8 %	48,0 %	20,3 %
Gesamt	% der Behandlungsdiagnose	88,7 %	11,3 %	100,0 %

Eine Behebung der Luftnot kann in 52 % der Fälle verzeichnet werden, bei 32 % persistiert die Symptomatik. Für 16 % ist keine Information zum Outcome bezüglich des Parameters „Dyspnoe“ vermerkt.

Bezüglich des Einflusses auf das Überleben kann weder eine Dyspnoe bei Behandlungsbeginn noch nach –abschluss als signifikanter Faktor ermittelt werden ($p = 0,448$ bzw. $p = 0,339$).

Nausea

Nach 4,7 % der abgeschlossenen Behandlungen wird Übelkeit als Beschwerde angegeben. In 90,9 % dieser Fälle geht der Radiotherapie mindestens eine Systemtherapie voraus.

Bezüglich der Strahlendosis lässt sich kein Zusammenhang herstellen: Bei einer variierenden BED_{10} zwischen 28 Gy und 62,4 Gy ist keine Korrelation ermittelbar. Auch die

Behandlungsdiagnose hat keinen Einfluss.^x Eine Erklärung könnte jedoch die zeitgleiche Einnahme hochpotenter Opiate (Stufe 3 nach WHO) sein: Mittels χ^2 -Test kann die Nullhypothese, dass die Opiat-Einnahme zwischen Übelkeit und Nicht-Übelkeit gleichverteilt ist, widerlegt werden ($p = 0,016$).

Fatigue

In 13,3 % der Behandlungsserien wurde Fatigue angegeben. Jedoch konnte innerhalb dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang mit der verabreichten Gesamtdosis ($p = 0,561$), der Einzeldosis ($p = 0,075$) oder der Bestrahlungsdauer ($p = 0,628$) hergestellt werden.

Inappetenz

Mit 3 % wurde in nur wenigen Fällen eine port-radiäre Inappetenz angegeben. Diese ließ auch keine Korrelation mit der Grunddiagnose ($p = 0,931$), der Behandlungsdiagnose ($p = 0,192$), der Anzahl vorangegangener Systemtherapien ($p = 0,493$), dem vorliegenden BMI des Patienten ($p = 0,775$) oder dem angegebenen Karnofsky-Index ($p = 0,701$) zu.

3.3 Einflüsse des Behandlungskonzepts auf das Überleben und die Symptomatik

3.3.1 Einfluss des PTV

Um keinen Bias bezüglich der Überlebenszeit zu generieren, wurde nur die erste Strahlenbehandlung pro Person betrachtet. Abhängig vom Bestrahlungsplan für jede Therapie ergaben sich ein bis drei Zielvolumina (PTV). Die Absolutbeträge wurden in absteigender Reihenfolge mit „PTV1“, „PTV2“ und „PTV3“ bezeichnet. Das mediane Zielvolumen betrug 207 cm^3 . Da nur wenige Pläne mehr als 1 PTV enthielten, ist eine separate, univariate Analyse für PTV2 ($n = 31$) und PTV3 ($n = 5$) nicht aussagekräftig, sodass die einzelnen Beträge zu einem „Gesamt-PTV“ addiert wurden.

^x Zwar sind mit 45,5 % die meisten Behandlungsdiagnosen ossärer Genese, jedoch konnte mit einem p-Wert von 0,306 (χ^2 -Test) kein signifikanter Zusammenhang zum Auftreten posttherapeutischer Übelkeit hergestellt werden.

Die große Volumenspanne von 0,09 cm³ bis 2996,2 cm³ liegt in der Entität der Behandlungsdiagnosen begründet: Kleine Volumina, z.B. von einzelnen Hirn- (Median: 7,74 cm³) oder Lungenmetastasen (Median: 66,2 cm³), stehen großen ossären PTVs (Median: 887,15 cm³) gegenüber (Abb. 8). Die teils hohen Volumina bei Bestrahlungen cerebraler Metastasen sind durch die Indikation zur palliativen Ganzhirnbestrahlungen (Median: 1747 cm³) bedingt und lassen demnach keine Rückschlüsse auf tatsächliche Metastasengröße oder -anzahl zu. Aufgrund der unterschiedlichen Bestrahlungstechnik werden Hirnmetastasen im Folgenden getrennt danach betrachtet, ob sie mittels Ganzhirnbestrahlung (GHB) oder lokal therapiert wurden.

Der Kruskal-Wallis-Test bestätigt die unterschiedliche Verteilung der Planungsvolumina zwischen den Behandlungsdiagnosen ($p < 0,01$). Im Folgenden wird nun der Einfluss der einzelnen Behandlungsdiagnosen auf das Überleben getrennt betrachtet.

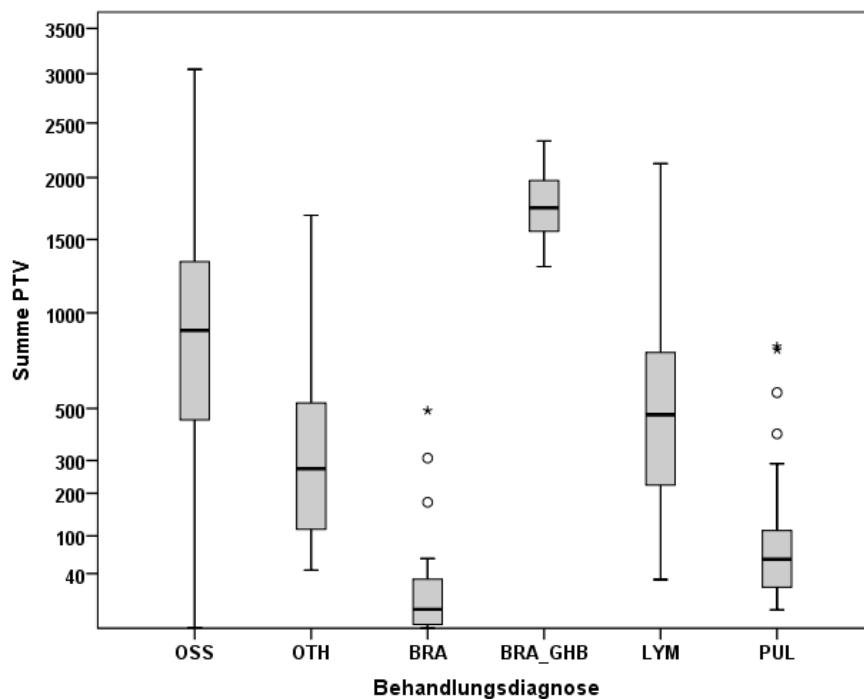


ABBILDUNG 8: VERTEILUNG DER PTV AUF DIE BEHANDLUNGSDIAGNOSEN

Während das Gesamt-PTV über alle Behandlungsdiagnosen hinweg mit einem p -Wert $< 0,001$ einen signifikanten Einfluss auf das Überleben kennzeichnet, sind in der genaueren Analyse mittels univariater Cox-Regression folgende Unterschiede erkannt worden:

TABELLE 16: P-WERTE FÜR GESAMT-PTV PRO BEHANDLUNGSDIAGNOSE

Behandlungsdiagnose	n	p-Wert	Median PTV [cm ³]	Range [cm ³]
Ossäre Metastasen	46	0,422	898,9	0,4 – 3046,8
Cerebrale Metastasen	17	0,93	27,75	0,4 – 60,9
Cerebrale Metastasen - GHB	7	0,88	1841,2	1303,7-2328,6
Lymphatische Metastasen	16	0,033	429,2	32,9 – 2122,0
Pulmonale Metastasen	30	0,025	66,2	7,4 – 804,7
Sonstige Metastasen	27	0,015	356,85	44,4 – 1686,6

Demnach kann der signifikante Einfluss des PTV über das gesamte Patientenkollektiv hinweg nicht als prognostisch einflussgebend auf das Überleben gewertet werden, da zum einen nicht alle Behandlungsdiagnosen einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigen und zum anderen die großen Spannen der Volumina zeigen, dass nicht von einer Diagnoseentität auf die folgende Größe des PTVs geschlossen werden kann (vgl. Tab. 16).

3.3.2 Einfluss der Behandlungsdauer

Die mittlere Anzahl an Behandlungstagen (= Fraktionen) pro Bestrahlungsplan für Patienten mit metastasierten Tumoren des Gastrointestinaltrakts beträgt 8 Tage bei einer Spanne von 1 bis 30 Tagen. Die mittlere Gesamtdauer inklusive therapiefreier Tage ergibt im Mittel 11 Tage (Spanne 1 – 67 Tage).

Sowohl bei Betrachtung der jeweils ersten Behandlung eines Patienten als auch bei der jeweils letzten konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang der Bestrahlungsdauer (in Tagen) mit dem Überleben ab der Bestrahlung hergestellt werden ($p = 0,104$ bzw. $p = 0,164$). Bei getrennter Betrachtung der einzelnen Behandlungsdiagnosen hinsichtlich ihres Zusammenhangs zwischen Gesamtüberleben und Anzahl der Bestrahlungstage sind für pulmonal und ossär metastasierte Fälle allerdings Einflüsse feststellbar (s. Tab. 17).

TABELLE 17: ÜBERSICHT BESTRAHLUNGSDAUER (OHNE THERAPIEPAUSEN)

Behandlungsdiagnosen	Mittelwert (Tage)	Median (Tage)	Range (Tage)	p-Wert
Ossäre Metastasen	10,5	12	3 - 25	0,021
Cerebrale Metastasen	5,7	7	1 - 12	0,75
Cerebrale Metastasen - GHB	10,1	10	6 - 15	0,25
Lymphatische Metastasen	17,3	16	1 - 27	0,904
Pulmonale Metastasen	4,6	5	1 - 17	0,006
Sonstige Metastasen	9,2	5	3 - 30	0,362

3.3.3 Einfluss der Gesamtdosis

Die Gesamtdosis setzt sich aus den Einzeldosen pro Tag (in Gy) und der Anzahl der Bestrahlungstage (Fraktionen) zusammen. Über das gesamte Patientenkollektiv gesehen betrug die mediane EQD₂₁₀ 41,7 Gy bei einer Spanne von 3,3 Gy bis 150 Gy. Ein statistisch haltbarer Einfluss auf die Überlebensdauer ab dem Zeitpunkt der ersten Bestrahlung ließ sich signifikant nachweisen ($p < 0,001$). Da sich die einzelnen Metastasenentitäten in ihrer Lokalisation, Größe und hinsichtlich ihres Einflusses auf die Lebensqualität der Patienten unterscheiden, wurde außerdem für jede Behandlungsdiagnose separat der Einfluss überprüft (s. Tab. 18).

TABELLE 18: ÜBERSICHT DER EQD_{2,10} FÜR BEHANDLUNGSDIAGNOSEN

Behandlungsdiagnose	Mittelwert [Gy]	Median [Gy]	Spanne [Gy]	p-Wert	Hazard Ratio	Mediane Überlebenszeit [Monate]
Ossäre Metastasen	34,3	32,5	9,8 – 45,5	0,05	0,951	5,5
Cerebrale Metastasen	45,2	50,0	31,3 – 52,0	0,83	0,99	12,4
Cerebrale Metastasen - GHB	32,3	32,5	20,0 – 48,8	0,28	0,72	1,2
Lymphatische Metastasen	34,4	44,3	3,3 – 56,0	0,35	1,03	16,6
Pulmonale Metastasen	52,1	49,6	24 – 78	0,018	0,949	20,3
Sonstige Metastasen	45,5	43,9	6,3 - 150,0	0,019	0,964	13,1

Für Patienten mit ossären, pulmonalen sowie „sonstigen“ Metastasen (hepatisch, pleural, usw.) zeigte sich ein signifikanter Einfluss der applizierten Bestrahlung auf das Überleben. Bis auf lymphatische Metastasen konnte für alle Entitäten eine HR < 1 beschrieben werden.

3.4 Prognosefaktoren

Ziel dieser Forschungsarbeit ist die Ermittlung von Faktoren, die für die Abschätzung der Prognose relevant sind. So soll es möglich werden, für jeden individuellen Fall eine Radiotherapie zu planen, die adäquat an die Umstände des Patienten angepasst ist.

Für die Analyse möglicher Zusammenhänge der einzelnen Parameter – sowohl miteinander als auch mit dem Überleben - wird die Zeit ab dem ersten Bestrahlungstag verwendet. Das Diagnosedatum der Behandlungsdiagnose wurde deshalb nicht als Bezugspunkt gewählt, da der zeitliche Abstand zwischen diesem und dem Beginn der Radiotherapie stark divergiert (zwischen einem Tag und mehreren Jahren). Zudem ist aus der Datenlage nicht immer

ersichtlich, ob die Diagnose bereits schon im Vorfeld in einer anderen Einrichtung gestellt worden ist.

Vorerst soll ein Blick auf die in Frage kommenden Faktoren geworfen werden, bevor mit den effektstärksten Parametern ein multivariates Prognosemodell generiert werden kann.

3.4.1 Primär- und Behandlungsdiagnosen

Primärtumore

Der Einfluss der zugrundeliegenden Tumorerkrankung auf das Überleben wurde mit einer univariaten Cox-Regression überprüft (Abb. 9). Sowohl ein Primarius des Ösophagus ($p = 0,004$), des Colons bzw. des Sigmoids oder Rektums ($p < 0,001$), als auch ein Primarius des Pankreas ($p < 0,01$) und der Leber bzw. Gallengänge ($p < 0,03$) stellten sich als signifikant dar. Aufgrund der geringen Fallzahl für Primärtumore wie Analkarzinome oder Dünndarmmalignome (siehe 2.1.1) konnten hier keine aussagekräftigen Berechnungen vorgenommen werden. Eine primäre Neoplasie der Magenanteile stellte sich nicht als statistisch signifikant für das Überleben heraus ($p = 0,087$).

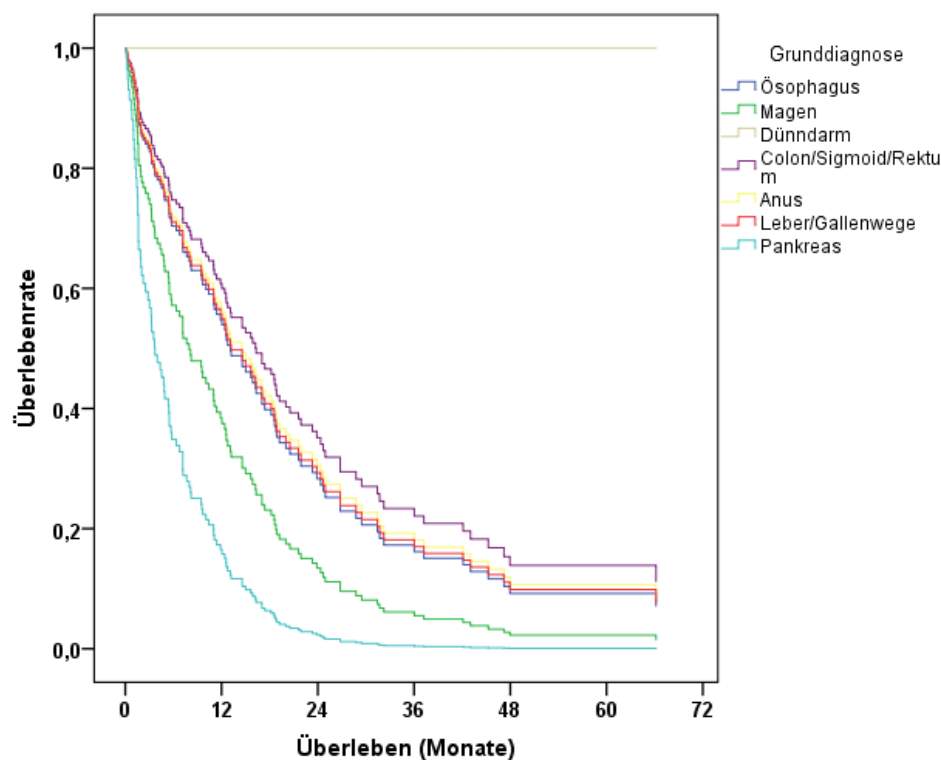


ABBILDUNG 9: KUMULIERTE ÜBERLEBENSFUNKTION DER GRUNDDIAGNOSEN (COX-REGRESSION)

Behandlungsdiagnosen

Da sich diese Arbeit mit der Bestrahlung der Metastasen der gastrointestinalen Grunderkrankungen auseinandersetzt, soll nun hier der Einfluss der jeweiligen Entitäten auf das Überleben analysiert werden (vgl. Abb. 10).

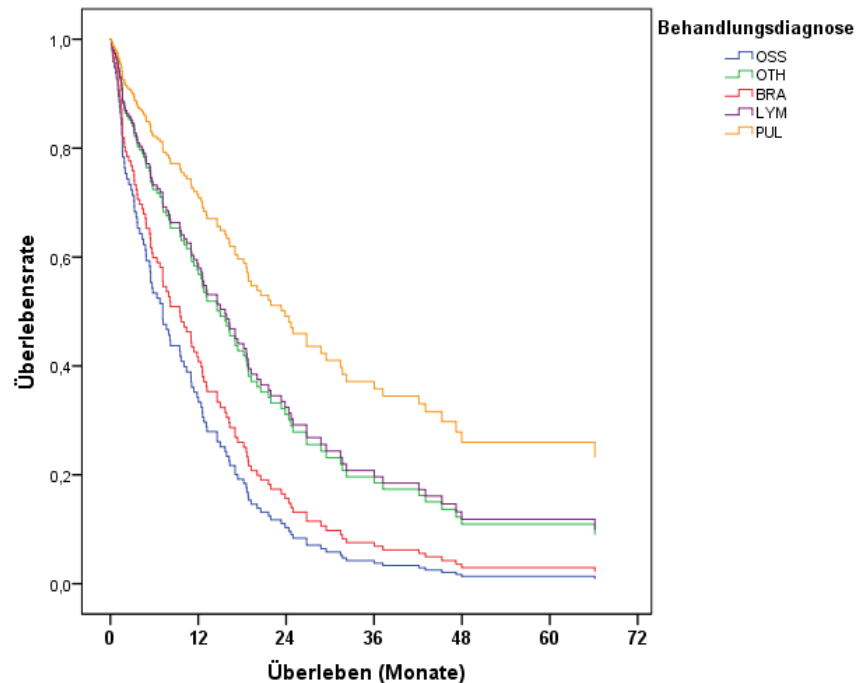


ABBILDUNG 10: KUMULIERTE ÜBERLEBENSFUNKTION FÜR BEHANDLUNGSDIAGNOSEN (COX-REGRESSION)

Anhand einer univariaten Cox-Regression kann für ossäre ($p < 0,001$), cerebrale ($p = 0,002$) sowie pulmonale Metastasen ($p < 0,001$) ein statistisch haltbarer Effekt auf das Überleben ab Behandlungsbeginn festgestellt werden. Für die Bestrahlung von Filiae der lymphatischen oder anderer Regionen kann dies nicht gezeigt werden ($p = 0,2$ bzw. $p = 0,113$).

3.4.2 Systemtherapien & Co-Metastasen

Systemtherapien

Wie bereits unter 2.1.4 erläutert, ist die Datenlage bezüglich erfolgter Systemtherapien innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs sehr heterogen. Es kamen mehr als 40 unterschiedliche Medikamente bzw. Protokolle zur Anwendung. Außerdem schwankt die Anzahl an erfolgten Behandlungen, die vor Beginn einer ersten Strahlentherapie stattfanden, zwischen 0 und 11 Systemtherapien. Deshalb wird eine Aufteilung des Patientenguts

hinsichtlich der systemtherapeutischen (Vor-)Behandlung getroffen. Da der Median bei 2 Systemtherapien liegt (siehe 2.1.4), wird der Parameter für weitere Berechnungen mit den Kategorien „< 2“ vs. „≥ 2“ dichotomisiert. In der univariaten Cox-Analyse ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang bei einem p-Wert von 0,67 zwischen der Anzahl an Systemtherapien und dem Überleben ab Behandlungsbeginn.

Co-Metastasen

Auch das Vorliegen weiterer Metastasen, die nicht Bestrahlungsziel und größtenteils in anderen Organsystemen lokalisiert sind, wird in eine praktikable Kategorisierung umgewandelt: So wird dem Vorhandensein von Co-Metastasen (n = 101) deren Abwesenheit (n = 42) gegenübergestellt (Log-Rank-Test: p = 0,02). Bei Betrachtung des Parameters „Co-Metastasen“ ergibt sich so ein mittleres Überleben für Patienten ohne weitere Filiae von 19,97 Monaten. Hingegen beläuft sich das mittlere Gesamtüberleben für die Gruppe von einer oder mehreren Co-Metastasen auf 13,72 Monate. Mit der univariaten Cox-Regression wird zu einem p-Wert von 0,021 der Einfluss von vorliegenden Filiae in anderen als den bestrahlten Lokalisationen auf das Überleben bestätigt.

3.4.3 Komorbiditäten und Hospitalisierung

Aufgrund der sehr niedrigen Fallzahlen für die einzelnen Co-Diagnosen (siehe 2.1.5) lassen sich keine statistisch haltbaren Effekte aus stattgefundenen kardiovaskulären Ereignissen ableiten. Auch bestehender Nikotin- oder Alkoholabusus zum Behandlungszeitpunkt zeigt keinen prognostischen Einfluss (p = 0,761 bzw. p = 0,866).

52,4 % der Patienten befanden sich in den letzten 6 Monaten vor Beginn ihrer ersten Strahlentherapie in stationärer Behandlung^{xii}. Dies ist mit einem signifikant (p < 0,001) kürzeren Überleben assoziiert als bei Patienten ohne Krankenhausaufenthalt in den zurückliegenden 6 Monaten (vgl. Abb. 11).

^{xii} im Klinikum rechts der Isar

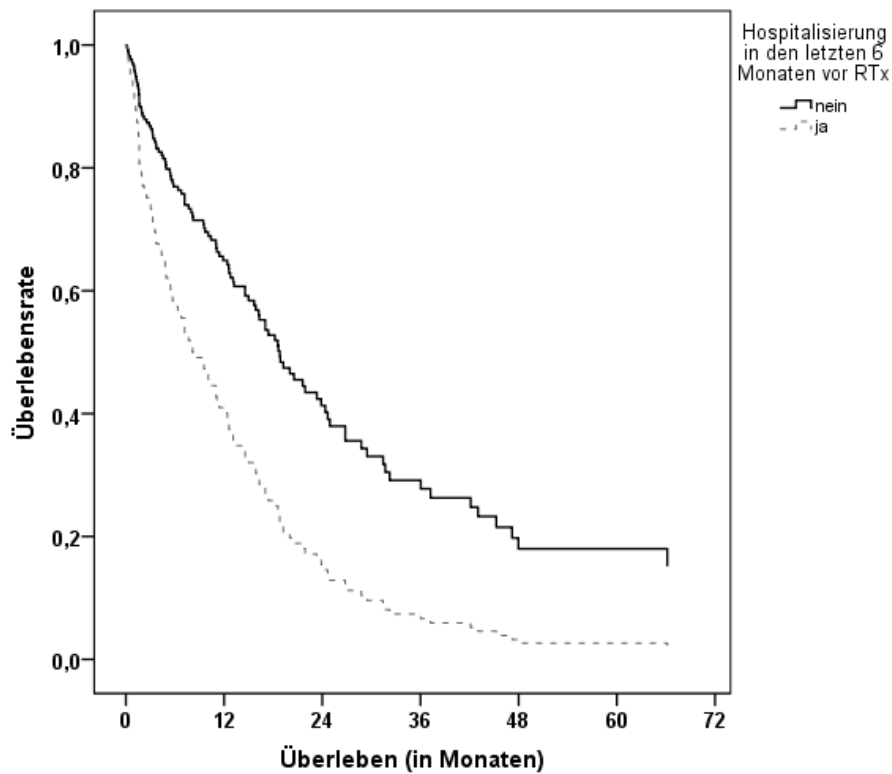


ABBILDUNG 11: UNIVARIATE COX-REGRESSION ZUR HOSPITALISIERUNG IN DEN LETZTEN 6 MONATEN

3.4.4 Schmerz & Begleitmedikation

Bei Betrachtung der Gesamtkohorte geben 42,7 % eine bestehende Schmerzsymptomatik an. In der univariaten Cox-Regression ist ein deutlich kürzeres Überleben dieser Gruppe im Vergleich zu Patienten mit initialer Schmerzfreiheit signifikant ($p < 0,001$). Die 6-Monats-Überlebensraten beider Gruppen von 44,3 % (Schmerz) und 76,8 % (kein Schmerz) verdeutlichen den Unterschied (vgl. Abb. 12).

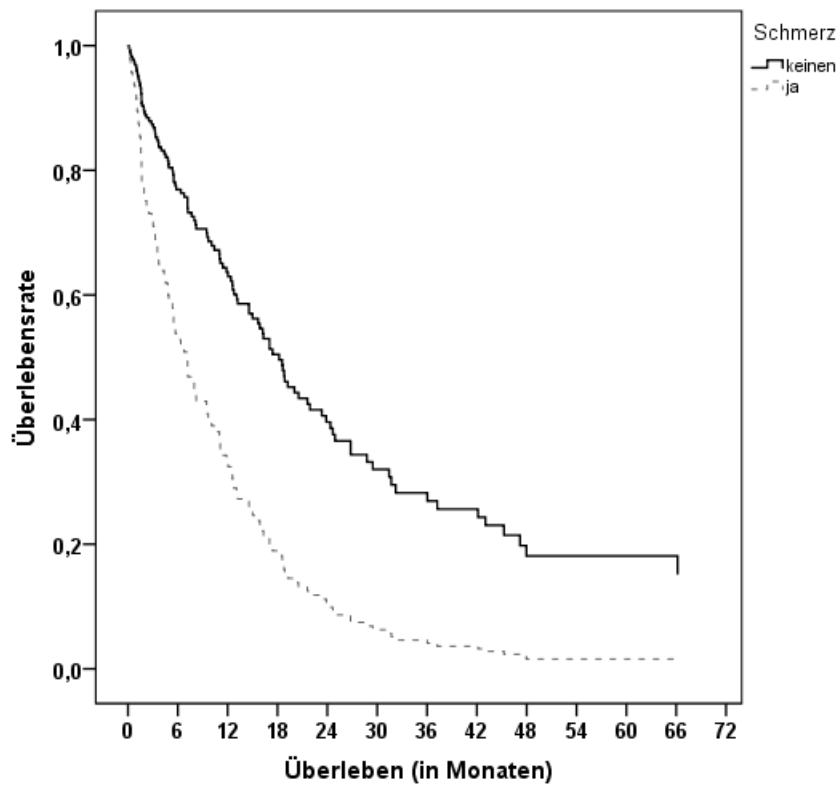


ABBILDUNG 12: COX-REGRESSIONSMODELL BEI POSITIVER SCHMERZSYMPTOMATIK BEI BEHANDLUNGSBEGINN

Mit Blick auf die zum Zeitpunkt der Radiotherapie verordneten Medikamente ergibt sich folgende Verteilung (s. Tab. 19):

TABELLE 19: UNIVARIATE COX-REGRESSION FÜR MEDIKAMENTENGRUPPEN

Medikamentengruppe	Signifikanz	Hazard Ratio	95,0 % Konfidenzintervall für Hazard Ratio	
			Untere	Obere
Bisphosphonate	0,382	0,724	0,351	,494
Analgetika (WHO Stufe 1)	0,815	0,960	0,681	1,353
Antikonvulsiva	0,130	1,516	0,885	2,598
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)	0,277	1,248	0,837	1,861
Kardio-vaskuläre Medikation	0,062	0,800	0,633	1,011
Antidepressiva	0,244	1,421	0,787	2,565

Für die niedrig- bzw. hochpotenten Opiate (WHO Stufe 2 bzw. Stufe 3) wurde für eine genauere Betrachtung die Anzahl der Wirkstoffe registriert. So konnte für schwach-wirksame Opiode allein kein statistisch signifikanter Effekt beobachtet werden ($p = 0,333$), für stark potente Opiode dagegen schon ($p = 0,007$) bei einer Hazard Ratio von 1,8.

3.4.5 Performance Status & BMI

Karnofsky-Index

Vor Beginn der Therapie wurde der Karnofsky-Index im Gespräch mit den Patienten ermittelt und dokumentiert. Sowohl als ordinale Variable ($p < 0,001$) als auch als nominaler Faktor (> 80 oder ≤ 80) stellt sich das subjektive Krankheitsstadium als signifikant ($p < 0,001$) bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit heraus (s. Abb. 13).

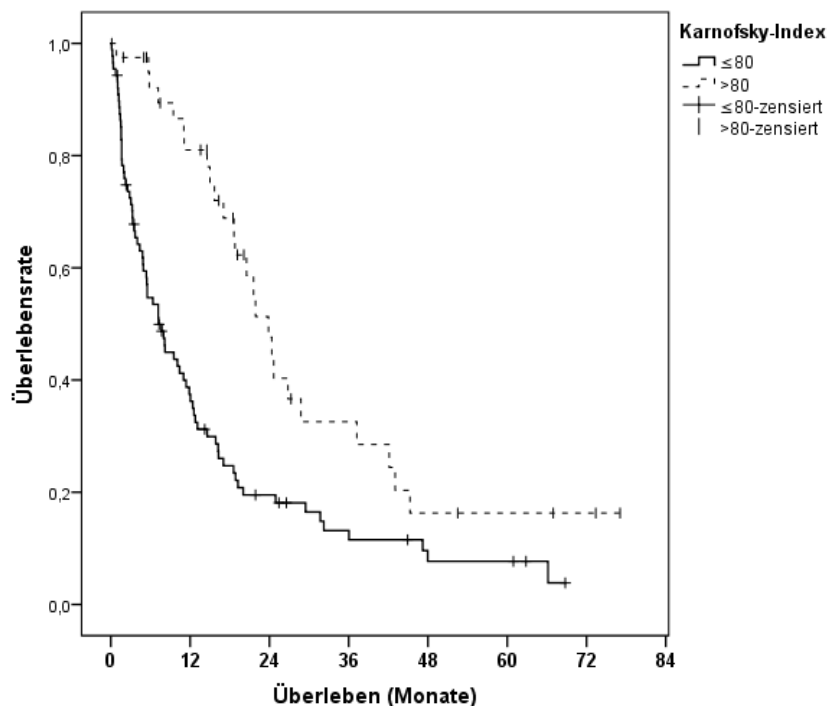


ABBILDUNG 13: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE ZU KARNOFSKY-INDEX (≤ 80 vs. > 80)

Die mittlere Überlebensdauer für Patienten mit einem Karnofsky-Wert zu Behandlungsbeginn von 90 % oder 100 % – also keiner bzw. minimaler Einschränkung durch die Krankheit – beträgt 22,69 Monate (Median: 18,63 Monate). Dagegen ergibt sich für einen Wert von 80 %

oder weniger ein mittleres Überleben von 12,55 Monaten (Median: 7,17 Monate). Dieser Unterschied erweist sich im Log-Rank-Test als statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Body-Mass-Index

Wie bereits in Kapitel 2.1.6 eingeleitet, wurde das Patientenkollektiv bezüglich des Body-Mass-Index (WHO, 2020) in Unter-, Normal- und Übergewicht aufgegliedert (Log-Rank-Test: $p < 0,001$).

Das mittlere Überleben für Patienten mit Untergewicht beläuft sich auf 5,4 Monate. Für die Patientengruppe mit Normalgewicht kann ein Mittelwert von 14,3 Monaten festgestellt werden. Die Patientengruppe „Übergewicht“ weist eine mittlere Überlebenszeit ab Bestrahlungsbeginn von 20,1 Monaten auf.

Innerhalb der Cox-Regression (s. Abb. 14) stellt sich der BMI als statistisch haltbarer Einflussfaktor auf das Überleben dar ($p < 0,001$).

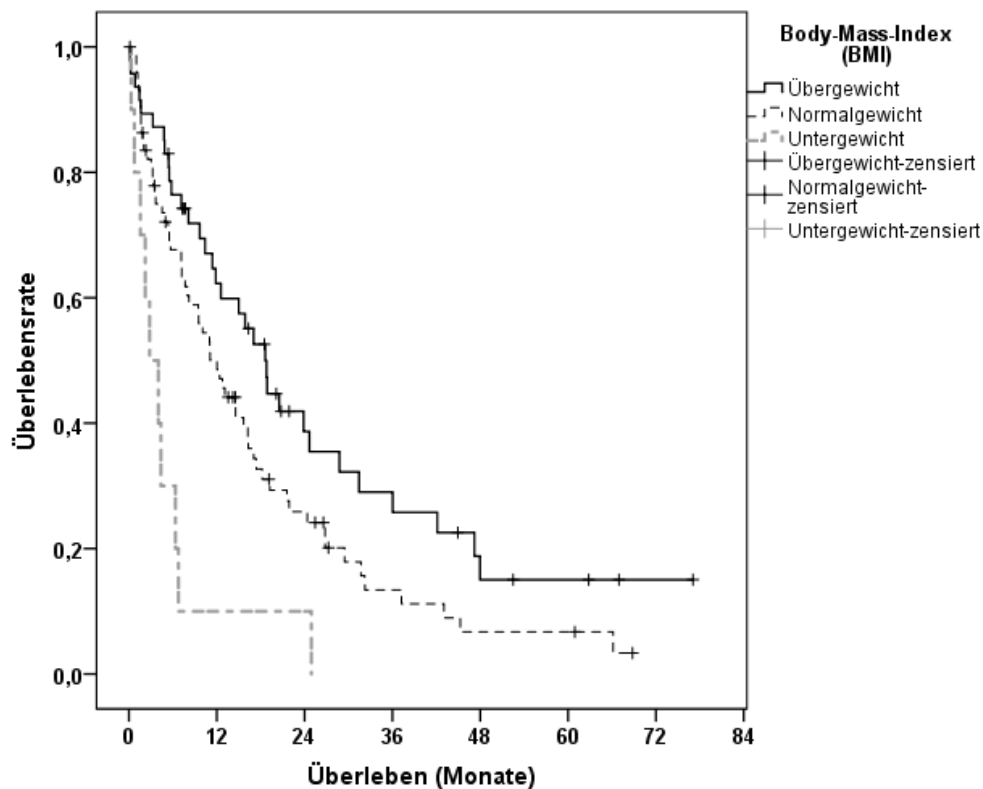


ABBILDUNG 14: KAPLAN-MEIER-KURVE FÜR BMI

4 Erstellung des Scores

Bislang wurden die einzelnen Parameter mit ihrem Einfluss auf das Gesamtüberleben nur univariat analysiert: Sowohl die Effekte auf die Beschwerdesymptomatik als auch der Einfluss der Behandlungen und ihrer Bestandteile (Gesamtdosis, Größe des PTV, Dauer der Bestrahlung) sowie die Begleitumstände (Systemtherapien, Co-Morbiditäten, Performance Status) wurden daraufhin untersucht, ob sie einen nachweisbaren Einfluss auf das anschließende Überleben der Patienten aufwiesen.

Nun soll ein multivariates Modell mittels Cox-Regression erstellt werden, um den Einfluss mehrerer Faktoren, die zeitgleich wirken, aufzeigen zu können. Hierbei muss betont werden, dass diese Faktoren in der univariaten Analyse nicht unbedingt als statistisch signifikant auftraten, da es sich nun um adjustierte Effekte handelt und nicht mehr nur marginale Effekte berechnet werden.^{xiii}

Außerdem gilt es zu berücksichtigen, dass Faktoren, die sich aus den Bestrahlungsplänen ableiten (Gesamtdosis, Größe des PTV, Dauer der Bestrahlung), nicht mit in das Modell einfließen können, auch wenn sie sich als statistisch aussagekräftig erwiesen, denn das angestrebte Prognose-Tool soll im Vorfeld der Behandlungsplanung Aussagen treffen können, sodass darauf aufbauend die Therapie im angepassten Umfang und Ausmaß eingeleitet werden kann.

4.1 Das Cox-Regressionsmodell

Im Auswahlprozess der einfließenden Parameter musste zuerst die Anzahl an eingehenden Variablen ermittelt werden. Da sich das Patientenkollektiv dieser Arbeit aus 143 Personen zusammensetzt, durften maximal 10 Parameter in das Modell miteinfließen, um statistisch tragbare Werte zu erhalten (Peduzzi, Concato, Feinstein, & Holford, 1995). Des Weiteren

^{xiii} Univariat analysierte Faktoren können u. U. einander bedingen. Mittels multivariater Cox-Regression kann geprüft werden, ob der Einfluss unabhängig von anderen Variablen ist.

musste die Bedingung erfüllt sein, dass für jeden Patienten Werte zu diesen 10 Parametern zur Verfügung stehen (Ziegler et al., 2007b). Dies ist bei einer retrospektiven Datenanalyse ein limitierender Faktor, da auch in dieser Arbeit nicht für alle Patienten alle Variablen eruiert werden konnten.

In einer multivariaten Cox-Regression wurde das Gesamtüberleben (in Monaten) als beobachtete Zeit gewählt, das interessierende Ereignis war der Status „tot“ bzw. „lebendig“. Als Methode wurde die Option „Vorwärts“ gewählt. Dieses Verfahren bedeutet, dass zuerst der Parameter mit der kleinsten Signifikanz gewählt und mit ihm ein Modell generiert wird. Anschließend werden für die restlichen Faktoren die Signifikanzen neu berechnet und erneut der kleinste Wert bzw. der „signifikanteste“ Parameter in das Modell eingeschlossen. Dieses Prozedere endet entweder, wenn alle Parameter eingebunden sind oder sobald die übrigen Signifikanzen größer als 0,05 sind. In diesem Fall stellen sie keinen Bestandteil des entstehenden Modells mehr dar.

Unter Berücksichtigung der eben genannten Voraussetzungen (Anzahl der Parameter, Vollständigkeit der Datensätze pro Patienten) werden folgende 10 patientenbezogene Faktoren ausgewählt:

- Grunddiagnose (aufgeteilt nach Organmanifestation)
- Behandlungsdiagnose (OSS/OTH/BRA/LYM/PUL)
- Hospitalisierung in den letzten 6 Monaten (ja/nein)
- Vorliegen weiterer Metastasen zum Behandlungszeitpunkt (ja/nein)
- Karnofsky-Index^{xiv} (> 80 vs. ≤ 80)
- Body-Mass-Index (Untergewicht/Normalgewicht/Übergewicht)
- Anzahl der Systemtherapien (< 2 vs. ≥ 2)
- Schmerzen zu Behandlungsbeginn (ja/nein)
- Anzahl niedrig dosierter Opiate
- Anzahl hoch dosierter Opiate

^{xiv} Diese Einteilung wurde aufgrund des medianen Werts von 80 % gewählt.

Hierbei soll nochmals betont werden, dass das univariate Fehlen von Signifikanz kein Ausschlusskriterium für deren multivariate Existenz ist. Nach dem oben beschriebenen Prinzip konnte durch die multivariate Cox-Regression folgendes Modell generiert werden (s. Tab. 20):

TABELLE 20: AUSGABE DES MODELLS DURCH MULTIVARIATE COX-REGRESSION MIT SPSS 23

	Regressions- koeffizient	Signifikanz	Hazard Ratio	95,0 % Konfidenzintervall für Hazard Ratio	
				Untere	Obere
Hospitalisation < 6 Monate	0,655	,004	1,925	1,228	3,018
Karnofsky-Index ≤ 80	0,556	,045	1,743	1,012	3,001
Schmerz	0,873	,000	2,394	1,522	3,767
Untergewicht	1,056	,011	2,874	1,278	6,465
Normalgewicht	0,278	,256	1,320	,817	2,131
Übergewicht		,038			

4.2 Erstellung des Prognosescores und Ableitung der Risikogruppen

Zur Generierung eines Prognosescores werden die Regressionskoeffizienten^{xv} der multivariat signifikanten Parameter zueinander ins Verhältnis gesetzt, wobei der kleinste unter ihnen der Divisor ist. Anschließend wird der Quotient mit zwei multipliziert und auf eine ganze Zahl gerundet (Pirovano et al., 1999). Die so entstehenden Punktwerte können nun für jeden Patienten addiert werden, um die individuelle Score-Punktzahl zu erhalten (Edward Chow et al., 2008). Tabelle 21 veranschaulicht diese Berechnung.

^{xv} Regressionskoeffizienten bilden die Stärke der Bedeutung der jeweiligen Einflussvariablen ab. Verändert sich der Wert (z.B. von Schmerz = 0 zu Schmerz = 1) - also das Risikoprofil einer Person - dann bestimmt der Koeffizient die erwartete Veränderung des Hazards bezogen auf die Veränderung der Einflussvariablen um eine Einheit (vgl. (Ziegler et al., 2007b))

TABELLE 21: BERECHNUNG DER PUNKTWERTE DES SCORES

Prognosefaktor x	Regressionskoeffizient B	$(Bx/B_{min}) * 2$	Punkte
Hospitalisation < 6 Monate	0,655	2,36	2
Karnofsky-Index $\leq 80^{xvi}$	0,556	2,00	2
Schmerz	0,873	3,14	3
Untergewicht	1,056	3,80	4
Normalgewicht	0,278	0,99	1
Übergewicht			0

Es gilt, aus den Punktwerten Risikogruppen hinsichtlich des voraussichtlichen Überlebens abzuleiten. Hierzu werden die Patienten mit jeweils gleichem Punktwert separat betrachtet (s. Abb. 15) und das mittlere Überleben der jeweiligen Gruppen berechnet.

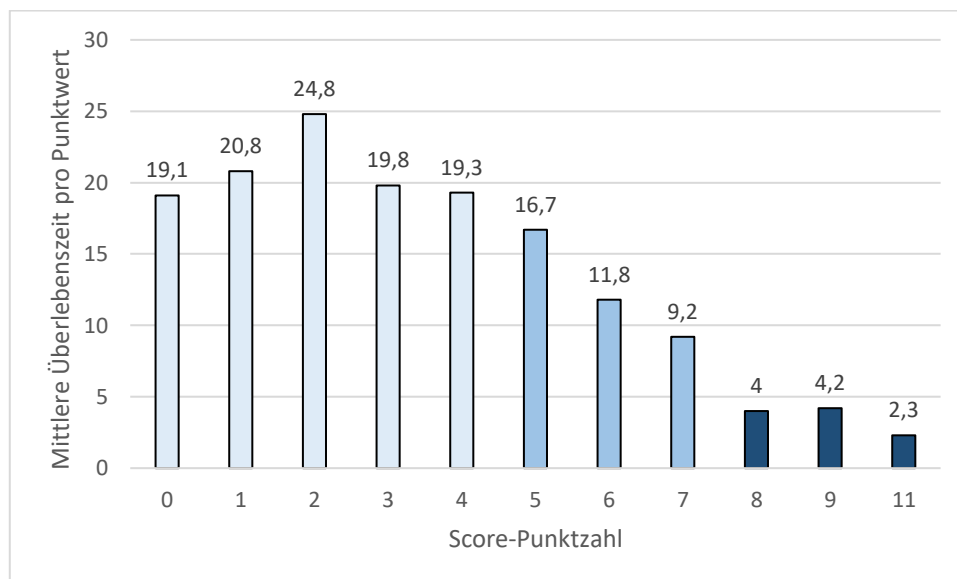


ABBILDUNG 15: MITTLERE ÜBERLEBENSZEIT PRO PUNKTZAHL

Um die Anwendbarkeit des Scores zu vereinfachen, wurden Punktwerte mit ähnlichen Überlebenszeiten zu Risikogruppen zusammengefasst (s. Abb. 16). Patienten mit 0 bis 4 Punkten werden in die Gruppe A eingestuft, bei 5 - 7 Punkten in Gruppe B. Sollte die Punktzahl

^{xvi} = B_{min}

8, 9 oder 11 betragen, so wird der Patient der Risikogruppe C zugeordnet. Diese Einteilung erwies sich im Log-Rank-Test als statistisch signifikant ($p < 0,001$).

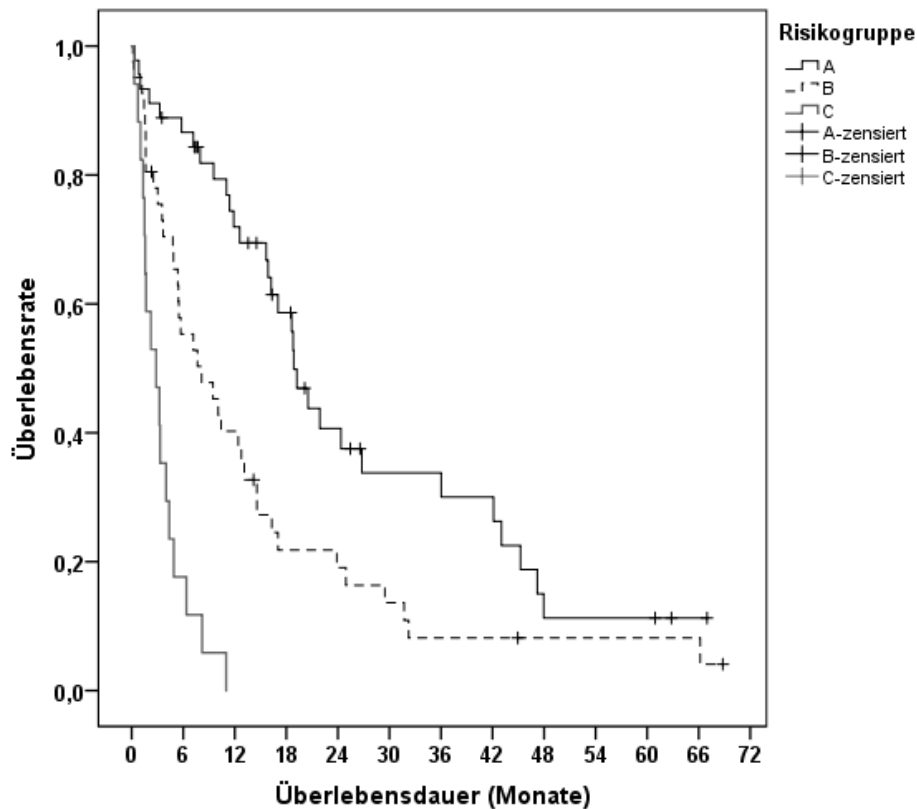


ABBILDUNG 16: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE JE RISIKOGRUPPE

Innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs beträgt das mediane Überleben für Gruppe A 16,3 Monate, 7,7 Monate für Gruppe B sowie 2,8 Monate für Gruppe C.

Die 3-Monats-, 6-Monats- und die 1-Jahres-Überlebensraten sind in folgender Tabelle abgebildet:

TABELLE 22: ÜBERSICHT 6-Monats- und 1-Jahres-Überleben

Risikogruppe	Überlebensrate nach 3 Monaten	Überlebensrate nach 6 Monaten	Überlebensrate nach 12 Monaten
A	93,2 %	84,4 %	64,4 %
B	80,5 %	58,8 %	43,9 %
C	47,1 %	17,6 %	0 %

Als Maß für die Varianz der Zielvariablen, welche sich durch den Prognosescore erklären lässt, dient das Bestimmtheitsmaß R^2 . Es gibt den Anteil an, der sich durch alle Variablen des multiplen Regressionsmodells gemeinsam erklären lässt (Bender, Ziegler, & Lange, 2007). Mittels SPSS wurde für den Score ein R^2 von 14,1 % ermittelt.

5 Diskussion

Mit der hier vorliegenden Arbeit wurde erstmals ein Prognosescore entwickelt, der nur Patienten mit metastasierten, gastrointestinalen Tumorerkrankungen einschließt, bei denen eine Strahlentherapie in palliativer Intention durchgeführt wurde. Viele schon bestehende Scores zur Prognose von Palliativpatienten umschließen eine größere Gruppe von Primärdiagnosen, v.a. die häufigeren Diagnosen Brust-, Lungen- oder Prostatakarzinom (z.B. Chow et al. (2008), Krishnan et al. (2014), Angelo et al. (2014)). Dies hat den Vorteil, dass eine größere Patientengruppe für Analysen zur Verfügung steht. Das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv ist zwar bezüglich seiner Primärdiagnosen auch heterogen, jedoch durch die Limitierung auf gastrointestinale Tumorentitäten stärker eingegrenzt. Durch eine Mehrzahl an zugrunde liegenden Primärdiagnosen ist eine erleichterte Anwendung in der Praxis möglich, da diese Prognose-Tools für ein größeres Patientenspektrum anwendbar sind. Demgegenüber stehen Scores, die sich speziell auf eine Tumorentität beschränken und in einigen Fällen dann auch nur eine bestimmte Behandlungsdiagnose analysieren^{xvii}. Allerdings sind hierfür oft nur sehr kleine Fallzahlen verfügbar, die die Entwicklung solider Prognoseschätzer erschweren.

Score

Ziel bei Generierung dieses Scores war es, durch die multiple Regression rohe, nicht adjustierte Effekte zu vermeiden^{xviii}. Die Überlebensraten der drei Risikogruppen des Modells unterscheiden sich signifikant. Besonders bei Einordnung von Patienten in die Hochrisikogruppe C sollte die Therapieentscheidung zugunsten eines kurzen, eher stärker hypofraktionierten Konzeptes getroffen werden. Retrospektiv auf das untersuchte Patientengut betrachtet, hätte die Anwendung des Scores in Einzelfällen zu einer anderen Therapieentscheidung geführt: Patienten, welche anhand der Kriterien als Hochrisikopatienten eingestuft wurden, erhielten teilweise Langzeit-Strahlentherapiepläne (z.B. 10 x 3 Gy) bei einer Überlebenszeit von unter 2 Monaten. Hier hätte bei Anwendung des

^{xvii} z.B. Rades et al. (2012), Kress et al. (2012), Rades et al. (2014)

^{xviii} (Bender et al., 2007)

Score-Modells eine Entscheidung zur Einzeitbestrahlung oder gar zu einem Prozedere im Sinne der „best supportive care“ gefällt werden können (E. Chow et al., 2012; Lutz et al., 2012).

Das ermittelte Patientenkollektiv, das durch den Score in die Risikokategorie B einzuordnen ist, wurde mit einer Äquivalenzdosis zwischen 25 Gy und 45 Gy adäquat therapiert. Auch hier zeigte sich jedoch in Einzelfällen bei Behandlungsdauern zwischen 10 und 21 Tagen und einer Überlebenszeit von unter 3 Monaten, dass eine kürzere Therapiezeitspanne wahrscheinlich ohne Nachteil gewesen wäre. Hier wäre ein hypofraktioniertes Schema bei ähnlicher EQD₂10 empfehlenswert gewesen, welches in geringerer Therapiezeit (gleich) gute Effekte auf die Symptomlinderung erzielt hätte. Insgesamt zeigte sich in dieser Risikogruppe eine adäquate Einschätzung der Überlebensprognose und somit eine entsprechende Radiotherapie.

Patienten der niedrigeren Risikogruppe A wurden zum Großteil mit regulären palliativen Therapieschemata (z.B. 10 x 3 Gy) behandelt. Bei guter Überlebensprognose sollte allerdings beachtet werden, dass es bei niedrigen Gesamtdosen im Verlauf zu erneuten Rezidiven im bestrahlten Areal oder zu einer erneuten Schmerzsymptomatik kommen könnte. Dies widerspräche dem Ziel der palliativen Bestrahlung, die Therapiezeit im Verhältnis zur Überlebenszeit so kurz wie nötig zu halten. Es sollten also – angepasst an die jeweilige Metastasenentität – höhere Dosen in vielen Fraktionen diskutiert werden. Dies ist zum Teil bereits im untersuchten Kollektiv gelungen: Patienten, die z. B. mit 30 x 2 Gy oder 27 x 1,7 Gy bestrahlt wurden, zeigten überwiegend lange Follow-Up-Zeiten von über 3 Jahren. Ein Rezidiv konnte in keinem Fall eruiert werden.

Zu Beginn der Datenerhebung wurde die genaue Anzahl an Metastasen pro Behandlungsdiagnose nicht separat eruiert. Nur durch die Größe der Planungsvolumina ist retrospektiv auch keine Ableitung der absoluten Metastasenfiliae möglich. Das Vorliegen einer Oligometastasierung (Guckenberger et al., 2020) in einzelnen Patientenfällen ist somit innerhalb dieser Arbeit zwar annehmbar, aber nicht belegbar. Vor allem Patienten, die der Risikokategorie A zugeordnet wurden, bedürften einer näheren Analyse hinsichtlich ihrer Metastasenlokalisationen und -anzahl, um gegebenenfalls durch die Anwendung lokal-ablativer Therapien eine weitere Verlängerung der Überlebenszeit zu generieren (vgl. SABR-COMET-Studie (Palma et al., 2019)).

Bei genauerer Betrachtung der Überlebenszeiten und Äquivalenzdosen zeigte sich, dass auch in Gruppe A Patienten mit Einzeit- oder hypofraktionierten Therapien behandelt wurden. Die entsprechenden Überlebenszeiten lagen hier unter 3 Monaten. Es wird also deutlich, dass die Entscheidung über das zu verfolgende Therapieschema nicht nur von Score-Anwendungen abhängig zu machen ist: Die behandelnden Radioonkologen entschieden sich für eine adäquate Therapie, obwohl die Kriterien Schmerz, Hospitalisierung, BMI und Karnofsky-Index keine Zuordnung zu höheren Risikogruppen zuließen. In Konklusion bestätigt dies, dass zwar für die Mehrzahl der Fälle die Anwendung des Prognosescores möglicherweise hilfreich sein kann, jedoch immer der Gesamtkontext aus objektiven und subjektiven Patienten- bzw. Tumorfaktoren beachtet werden sollte.

Das ermittelte R^2 von 14,1 % ist gering, obwohl die Separierung der Überlebenskurven hochsignifikant ist. Viele Studien verzichten auf die Angabe des Bestimmtheitsmaßes und der Höhe an erklärter Varianz (z.B. Sperduto et al. (2010), Rades et al. (2012), Janssen et al. (2016)). Jene, die ein R^2 angaben, konnten ebenfalls trotz statistischer Validität des Modells nur geringe Werte berichten (Edward Chow et al., 2008; Toscani et al., 2005). Eine geringe erklärte Varianz widerlegt zwar nicht den statistischen Einfluss der ermittelten Parameter auf das Überleben von palliativen Tumorpatienten, doch es impliziert, dass die Prognoseschätzung in ihrer Präzision limitiert ist. Dies muss bei Planung palliativer Therapien berücksichtigt werden. Ein Grund für das geringe Bestimmtheitsmaß könnte in der Heterogenität der Grunddiagnosen liegen. Auch wenn diese Arbeit auf Patienten mit gastrointestinalen Primärdiagnosen beschränkt ist, so stellen diese dennoch histologisch und tumorbiologisch ein sehr breites Feld dar. Bereits publizierte Studien versuchen, mittels Limitierung auf nur eine Grunddiagnose (Bolm et al., 2015; Christensen et al., 2018; Kress et al., 2012) präzisere Vorhersagen zu treffen. Ebenso werden Modelle für einzelne Behandlungsdiagnosen generiert (Gaspar et al., 1997; Janssen, Kaesmann, Rudat, & Rades, 2016; Dirk Rades et al., 2010) oder noch gezielter Prognosescores für eine einzelne Tumorentität mit einer bestimmten Metastasenlokalisation entwickelt (Del Carpio Huerta et al., 2018; Jingu et al., 2018; C. Nieder et al., 2016). Allerdings wird so eine praktische, unkomplizierte Anwendung im klinischen Alltag erschwert, da die einzelnen Scores nur für sehr kleine Fallzahlen anwendbar sind.

Ein weiterer Grund für die geringe Abdeckung der Varianz durch den Score könnte darin liegen, dass es weitere prognosebeeinflussende Faktoren gibt, welche im Rahmen der Datenerhebung nicht eruiert wurden (Bender et al., 2007).

Die vorliegende Studie basiert auf retrospektiv gewonnenen Daten einer Institution. Eine Prüfung des Scores durch ein externes Patientenkollektiv steht noch aus. Die Validität kann dann z.B. mittels PSEP (Altman & Royston, 2000) oder C-Index (Harrell, Lee, & Mark, 1996) ermittelt werden. Dies stellt jedoch keinen Bestandteil der vorliegenden Arbeit dar.

Einfluss der Primär- und Behandlungsdiagnosen

Ein Ziel dieser Arbeit ist die Ermittlung von Faktoren, die für die Abschätzung der Prognose für Patienten mit metastasiertem Tumorleiden des Gastrointestinaltrakts relevant sind. So soll es möglich werden, für jeden individuellen Fall eine Behandlung zu planen, die dem palliativen Gedanken - dem Leben so viel Qualität und so wenig Leiden wie möglich geben - entspricht. Bereits existierende Scores wurden bislang nicht für die beleuchtete Subgruppe entwickelt.

Dennoch gibt es entlang der untersuchten Faktoren viele Parallelen zu bereits existierenden Scores.

So hat z.B. auch in den Arbeiten von Chow (2008), Krishnan (2014) oder Gripp (2007) die Entität des Primärtumors statistisch haltbaren Einfluss auf das Überleben. Jedoch wurden hierbei jeweils verschiedene Kategorien gewählt (z.B. Brust, Prostata, Lunge, andere (Edward Chow et al., 2008)), sodass ein genauere Vergleich der Studien bezüglich der Primärtumore nicht möglich ist.

Der statistisch signifikante Zusammenhang einer ossären und cerebralen Behandlungsdiagnose wurde bereits in früheren Arbeiten festgehalten: Sowohl Bolm et al. (2015), Chow et al. (2008) und Kao et al. (2015) stellten in ihren Parameteranalysen einen Einfluss ossärer Metastasen auf das Überleben fest, der sich mit p-Werten kleiner 0,05 als statistisch haltbar erwies. Hierbei setzte sich allerdings das Patientenkollektiv aus anderen Primärtumoren zusammen. Speziell für das Spektrum an gastrointestinalen Tumoren wurde bislang der Einfluss von ossären Metastasen auf das Überleben bei kolorektaler Grunddiagnose analysiert (C. Nieder et al., 2016).

Gripp et al. (2007, 2010) beschrieb einen statistisch signifikanten Einfluss von Hirnmetastasen auf das Überleben, das beleuchtete Patientenkollektiv setzte sich aber auch hier aus mehr als nur gastrointestinalen Grunddiagnosen zusammen. Speziell für Patienten mit Hirnmetastasen wurden bereits diverse Scores entwickelt, angefangen bei dem RPA-Index (Gaspar et al., 1997) (recursive partitioning analysis) über den Rotterdam-Score (Lagerwaard et al., 1999), dem Basic Score for Brain Metastases (BSBM) (Lorenzoni et al., 2004) bis hin zu Rades' Prognosescore (2011), der erstmals 5 Faktoren berücksichtigte (D. Rades et al., 2011). Nieder (C. Nieder et al., 2016) und Rades (D. Rades et al., 2014) unternahmen bereits Analysen, die spezifische Subgruppen des gastrointestinalen Patientenkollektivs hinsichtlich cerebraler Metastasen beleuchteten. So untersuchten Nieder et al. Einflüsse auf das Überleben bei kolorektalen Karzinomen, Rades et al. erstellten 2014 erstmals einen Score zur Prognoseabschätzung bei cerebral metastasierten Ösophaguskarzinomen. Der in dieser Arbeit ermittelte, statistisch gesicherte Einfluss von Hirnmetastasen auf das Überleben wurde für die Patientengruppe von Palliativpatienten mit GI-Tumordiagnose so erstmals beschrieben.

Das Vorhandensein pulmonaler Metastasen war bisher in keiner Arbeit als statistisch signifikanter Prognosefaktor beschrieben worden. Die entwickelten Prognosescores beziehen sich dabei auf die Zeit nach Abschluss der Strahlentherapie. Janssen et al. entwickelten einen Prognosescore für Patienten nach erfolgter Bestrahlung von 1-3 Lungenmetastasen (Janssen et al., 2016). Carvajal et al. beleuchteten in ihrer Untersuchung die Auswirkungen von stereotaktischer Strahlentherapie auf das Langzeitüberleben spezifisch für Patienten mit kolorektalem Karzinom (Carvajal, Navarro-Martin, Cacicedo, Ramos, & Guedea, 2015). Eine Meta-Analyse von Jingu et al. ergab, dass die Prognose von pulmonalen Metastasen bei kolorektalen Karzinomen eine schlechtere ist als bei anderen Tumorentitäten (Jingu et al., 2018).

Die 2018 publizierte Studie von Nieder et al. (2018) zum Einfluss patienten-berichteter Symptome auf das Überleben von Palliativpatienten verwendete die gleiche Kategorisierung der Behandlungsdiagnosen wie in der hier vorliegenden Arbeit (OSS, OTH, BRA, LYM, PUL). Allerdings zeigte sich dort keine Metastasenentität als statistisch signifikanter Prognosefaktor (C. Nieder, Kampe, Pawinski, & Dalhaug, 2018). Zudem bezog sich die Arbeit nicht speziell auf das Patientenkollektiv mit gastrointestinaler Grunddiagnose.

Prognosefaktoren des Modells

Eine der Hauptindikationen für eine palliative Strahlentherapie ist der durch Metastasen verursachte Schmerz. In dieser Studie geben 43 % der Patienten bei Beginn der Radiotherapie an, darunter zu leiden. In der univariaten sowie multivariaten Cox-Regression wurde ein statistisch haltbarer Einfluss positiver Schmerzsymptomatik zu Beginn der Radiotherapie auf das Überleben der Patienten festgestellt (siehe 3.4.4). Hauptgruppe hierbei sind Patienten mit ossärer Behandlungsdiagnose, welche bei gastrointestinalen Tumorerkrankungen eher selten sind und meist erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden (Hird et al., 2008). Neben (drohender) Instabilität, spinaler Kompression und damit eventuellen neurologischen Defiziten verursachen Knochenmetastasen auch Schmerzen. Ein positiver Bestrahlungseffekt nach Abschluss der Strahlentherapie^{xix} – also eine Verbesserung der Schmerzen oder eine Schmerzfreiheit – wurde in 58 % der Fälle angegeben. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit der Studie von Körner et al. (2017) und Van der Velden et al. (2018), die Raten von 61 % bzw. 62,8 % angeben (Körner et al., 2017; van der Velden et al., 2018). Diese Arbeiten beziehen sich zwar nicht speziell auf Primär Diagnosen des GI-Trakts, dennoch legen sie nahe, dass sich das Patientenkollektiv mit ossärer Behandlungsdiagnose hinsichtlich der Schmerzsymptomatik unabhängig von ihrem histologischen Primärtumor ähnlich zusammensetzt. Weder die Einnahme hochpotenter Opiate noch im Vorfeld durchgeführte Operationen im Metastasengebiet zeigten einen Zusammenhang zum Vorliegen einer Schmerzsymptomatik bei Behandlungsbeginn.

Der Karnofsky Performance Score (KPS) ist ein oft genutzter Parameter, wenn es um die Prognoseschätzung von Palliativpatienten geht (D. Rades, Dunst, & Schild, 2008). Er zeichnet sich dadurch aus, dass er die subjektive Einschränkung im Alltag des Patienten durch die Krankheit abbildet und ordinal einordnet. In dieser Arbeit ist der Einfluss des Karnofsky-Index auf das Überleben sowohl in der univariaten Analyse als auch im multivariaten Cox-Regressionsmodell signifikant. Auch Chow et al. (2008), Gripp et al. (2007, 2010), Combs et al. (2013), Rades et al. (2014) und Nieder et al. (2014) ermittelten innerhalb ihrer Prognosescores

^{xix} Angaben bei Abschluss- oder erstem Follow-up-Gespräch

einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Jedoch bezog sich die Grundgesamtheit der untersuchten Patienten in diesen Studien erneut nicht speziell auf gastrointestinale Primärdiagnosen. In Arbeiten, die gezielt Tumorentitäten der Gastroenterologie beleuchteten, konnten ähnliche Ergebnisse beobachtet werden: So beschrieben Rades et al. (2014) bei ihrer Prognoseschätzung von cerebral metastasierten Ösophaguskarzinomen (D. Rades et al., 2014), Bolm et al. (2015) in ihrer Analyse der Prognose von metastasierten Pankreastumoren sowie Nieder et al. (2016) im Hinblick auf cerebral metastasierte Kolorektalkarzinome den statistisch signifikanten Einfluss des KPS auf das Überleben (Bolm et al., 2015; C. Nieder et al., 2016). In der 2010 von Sperduto et al. veröffentlichten Studie zu Prognosefaktoren einzelner Tumorentitäten mit cerebraler Metastasierung wurde zudem spezifisch für Tumore aus dem GI-Trakt der Karnofsky-Index mit einem p-Wert von 0,0035 in der multivariaten Analyse als statistisch haltbar ermittelt. Kress et al. (2012) verwendeten bei annähernder statistischer Signifikanz ($p = 0,0606$) den KPS in ihr Prognosemodell auf. Die dichotomisierte Einteilung entsprach der gleichen wie in dieser Arbeit (> 80 vs. ≤ 80).

Auch in anderen Studien wurde der Performance Status von Patienten als signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben ermittelt, jedoch mittels ECOG-Index. Rades et al. (2012) und Fode et al. (2015) stellten in multivariaten Cox-Regressionen jeweils Zusammenhänge zwischen dem ECOG Performance Status und Subgruppen gastrointestinaler, metastasierter Tumorerkrankungen fest (Fode & Hoyer, 2015; Kress et al., 2012; D. Rades et al., 2012). Krishnan et al. (2014) und Nieder et al. (2018) beschrieben in ihren Analysen zur Prognose von Palliativpatienten diese Variable ebenfalls als statistisch gesichert (Krishnan et al., 2014; C. Nieder et al., 2018).

Auch die physische Verfassung des Patienten wurde mittels des BMI in die Prognoseschätzung aufgenommen. Eine bei Behandlungsbeginn vorliegende Kachexie ist mit einem deutlich kürzeren Überleben assoziiert, wogegen Übergewicht einen prognostisch günstigeren Effekt aufweist. Renfro et al. stellten in einer 2015 veröffentlichten Studie ebenfalls den statistisch signifikanten Einfluss des BMI auf das Überleben (von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom) dar (Renfro et al., 2016). Besonders Tumore des Gastrointestinaltrakts sind oft mit Gewichtsverlust assoziiert, der als prognostisch ungünstig gilt (Tisdale, 2002). Neben dem Abbau an Energiereserven durch Muskel- und Fettverlust ist eine mögliche

Erklärung, dass kachektische Patienten eine geringere Strahlendosis als Normal- oder Übergewichtige erhalten, da die Nebenwirkungen als zu stark eingeschätzt werden (Renfro et al., 2016).

Die Hospitalisierung in den letzten 6 Monaten vor Beginn der Strahlentherapie war im multivariaten Modell ebenfalls statistisch signifikant. Der Zusammenhang zum Überleben erklärt sich dadurch, dass eine Hospitalisierung für einen bereits fortgeschrittenen Krankheitsprogress spricht, bei dem die Symptomlast bereits eine stationäre Behandlung erforderlich macht. Auch Rades et al. (2012) und Krishnan et al. (2013) verwendeten in ihren Prognosemodellen diesen leicht ermittelbaren, aber aussagekräftigen Parameter (Krishnan et al., 2014; D. Rades et al., 2012).

Analyse der Überlebenszeiten

Zur Auswertung der Überlebenszeit wurden Kaplan-Meier-Kurven mit SPSS erstellt und mit Log-Rank-Tests auf Signifikanz überprüft (Carsten Nieder et al., 2014). Die multivariaten Analysen erfolgten mittels Cox-Regression (Methode: „Vorwärts“). Auch Nieder et. al (2014), Kao et al. (2015) oder Van der Velden et al. (2018) verwendeten zur Berechnung der Überlebenszeit den Beginn der Behandlung (Kao et al., 2015; Carsten Nieder et al., 2014; C. Nieder et al., 2018; van der Velden et al., 2018). Dieser Startpunkt bietet sich an, da er im Vergleich zum Diagnosedatum für jeden Patienten verfügbar ist.

Die Überlebenszeiten von der Diagnose des Primärtumors divergieren stark bei einer Spanne von 0,13 bis 230 Monaten. Das Minimum von 4 Tagen ist durch eine späte Diagnose des Primärherds begründet, währenddessen die metastasenbedingte Behandlung bereits eingeleitet wurde. Andererseits kam es vor, dass sich auch langjährige Verläufe ohne kurative Behandlungsintention ergaben (Angelo, Dalhaug, et al., 2014). Die minimale Zeit von nur 8 Tagen ab Stellung der Behandlungsdiagnose bis zum Tod ist durch einen Fall mit notfallmäßiger Behandlung bedingt, bei dem eine histologische Sicherung des Primarius bis zum Tod nicht feststellbar war.

Bei getrennter Betrachtung der Behandlungsdiagnosen fällt eine deutlich kürzere Überlebenszeit der Patienten mit ossären oder cerebralen Metastasen im Gegensatz zu den anderen Kohorten auf (Kruskal-Wallis-Test, $p < 0,001$). Statt über einem Jahr verbleiben diesen Patienten im Mittel nur ca. 6 Monate (siehe 3.1.2). Einen vergleichbaren Wert für gastrointestinale Karzinome zeigen Sperduto et al. (2010) in ihrer multiinstitutionellen Analyse zu Prognosefaktoren bei Hirnmetastasen (OS: median 5,36 Monate)(Sperduto et al., 2010). Diese Beobachtung bestätigt, dass Patienten mit Hirnmetastasen eine deutlich ungünstigere Prognose haben, unabhängig vom zugrunde liegenden Primärherd (Gaspar et al., 1997; Stephan Gripp et al., 2010; Sperduto et al., 2010).

Die in dieser Arbeit betrachtete Kohorte mit cerebraler Behandlungsdiagnose umfasst zu 58,3 % das kolorektale Karzinom (CRC) als damit häufigsten Primarius. Aufgrund der weltweit hohen Inzidenz (Bray et al., 2018) widmen sich viele Studien speziell dieser Grunddiagnose, die als Vertreter der gastrointestinalen Tumorentitäten für diese Arbeit relevant ist. So unternahmen Nieder et al. (2016), Duan et al. (2018) und Del Carpio Huerta et al. (2018) weitere Untersuchungen, um Einflussfaktoren auf das Überleben bei cerebraler Behandlungsdiagnose bei kolorektalem Karzinom zu ermitteln. Allerdings beziehen sich diese Studien nicht auf die palliative Behandlung, sodass sich keine vergleichbaren Ergebnisse bezüglich des medianen Überlebens ergeben. Allerdings wurde deutlich, dass das Vorliegen von cerebralen Metastasen bei kolorektalen Karzinomen eher selten, dafür aber prognosebestimmend ist. Das in der hier vorliegenden Arbeit ermittelte mediane Überleben ab Feststellung der Hirnmetastase bei CRC von 3,5 Monaten ist dadurch begründet, dass es sich hier um ein palliatives Patientenkollektiv handelt, wogegen bisherige Studien sich nicht darauf beschränkten (Christensen et al., 2018). Dass das Vorliegen von Hirnmetastasen bei kolorektalen Karzinomen mit einem sehr weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium vergesellschaftet ist, wird bei der Kürze der Überlebenszeit noch einmal deutlich. Weitere Forschungen bezüglich des Einflusses der Lokalisation (rechts- vs. linksseitig), des Mutationsstatus (RAS/BRAF) sowie begleitender Systemtherapien in größeren Kohorten könnten hier genauere Einschätzungen für die Prognose cerebral-metastasierter kolorektaler Karzinome geben (Del Carpio Huerta et al., 2018; Duan et al., 2018; C. Nieder et al., 2016).

Für diese retrospektive Arbeit wurden bezüglich der Tumorlokalisierung (links vs. rechts) sowie zu möglichen Mutationen keine Daten erhoben. Ein Einfluss der Systemtherapieanzahl auf das Überleben konnte für Patienten mit cerebraler Metastasierung in dieser Arbeit nicht festgestellt werden ($p = 0,228$).

Auch das Vorliegen ossärer Metastasen bei gastrointestinalem Primärtumor spricht für ein weit fortgeschrittenes Krankheitsstadium (Hird et al., 2008), was die mediane Überlebenszeit von 6 Monaten widerspiegelt. Christensen et al. (2018) untersuchten in einer Meta-Analyse von 29 Studien über Knochenmetastasen bei Kolorektalem Karzinom mögliche Risikofaktoren und das Überleben nach Diagnosestellung. Dabei divergierten die ermittelten Überlebenszeiten ab Behandlungsdiagnose zwischen 5,1 und 21 Monaten. In dieser Studie wiesen Patienten mit ossär metastasierten CRC eine mediane Überlebenszeit von 9,8 Monaten auf. Ähnliche Beobachtungen berichteten Patanaphan et al. (1993)(Patanaphan & Salazar, 1993) und Portales et al. (2015)(Portales et al., 2015) mit 9,4 Monaten bzw. 10 Monaten.

Kritische Würdigung

Das Patientenkollektiv umfasste mit 143 Patienten keine sehr hohe Anzahl an Fällen. Eine Teilung in eine Fall- und eine Testgruppe war somit nicht möglich. Deshalb steht eine externe Validierung des Scores durch eine Testgruppe noch aus, um zu überprüfen, ob sich das Modell auch auf andere Patientengruppen übertragen lässt (Edward Chow et al., 2009). Aufgrund des retrospektiven Aufbaus sind nicht für jeden Patienten alle Daten verfügbar gewesen.

Der Score richtet sich zwar schon spezieller als andere an eine bestimmte Subgruppe (GI-Patienten), aber um noch genauere Prognosen zu machen, sollten histologische und molekulare Parameter Berücksichtigung finden (Angelo, Dalhaug, et al., 2014). Die Gruppe gastrointestinaler Tumorerkrankungen ist in ihrer Histologie und Ätiologie sehr heterogen, weshalb eine präzisere Vorhersage die separate Untersuchung einzelner Tumorentitäten erfordern würde (D. Rades et al., 2012).

Die in vielen Studien (Angelo, Norum, et al., 2014; Guadagnolo et al., 2013; Spencer et al., 2015) ermittelte 30-Tage-Mortalität wurde innerhalb dieser Arbeit nicht ermittelt, da eine zu geringe Fallzahl für aussagekräftige Berechnungen vorlag (n = 10).

Um eine vollumfängliche Therapie für Palliativpatienten zu planen, sollten neben der eigenen klinischen Erfahrung und der Verwendung von Prognose-Tools v.a. auf eine interdisziplinäre Zusammenarbeit sowie eine Abstimmung mit den Patienten und deren Angehörigen erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018)).

6 Zusammenfassung

Die Strahlentherapie hat einen hohen Stellenwert in der Behandlung palliativ geführter Patienten zur Tumor- und Symptomkontrolle. Ziel ist es, die Lebensqualität von Patienten in weit fortgeschrittenen Stadien ihrer malignen Erkrankung zu erhalten und zu verbessern. Es gilt, durch individuelle Behandlungskonzepte die verbleibende Lebenszeit so beschwerdearm wie möglich zu gestalten und dabei Behandlungszeit und -aufwand so gering wie möglich zu halten. Um dies zu realisieren, bedarf es einer hinreichend genauen Schätzung der verbleibenden Lebenszeit. So sollen unnötig lange Therapien und Nebenwirkungen vermieden werden.

Die Verwendung von Prognosecores soll die Entscheidungsfindung für Kliniker erleichtern, wenn es um die Aufstellung individueller Behandlungspläne in palliativer Therapieabsicht geht. Der in dieser Arbeit entwickelte Score bezieht sich in seiner Grundgesamtheit erstmals auf das gesamte Patientenkollektiv metastasierter Malignome aus dem gastrointestinalen Bereich. Bisherige Scores beleuchteten entweder einen größeren Kreis an Primärdiagnosen oder beschränkten sich auf eine bestimmte Entität des Primarius. Beide Konzepte bieten Vor- und Nachteile. Die Faktoren des in dieser Arbeit entwickelten Prognose-Tools ‚Karnofsky-Index‘, der ‚Hospitalisierungsstatus in den vergangenen 6 Monaten‘ und ‚Schmerz bei Behandlungsbeginn‘ sind in vielen bereits veröffentlichten Arbeiten verwendet worden. Erstmals wurde nun aber auch der Einfluss des Body Mass Index in die Schätzung der Überlebenszeit aufgenommen.

Anhand dieser für jeden Patienten leicht zu erhebenden Parameter wurde nun eine objektive Entscheidungshilfe für Palliativpatienten mit metastasierenden Gastrointestinaltumoren generiert, welche durch Zuordnung zu einzelnen Risikogruppen eine adäquate und bedürfnisorientierte Therapieplanung sicherstellen soll.

Sowohl für die Grundgesamtheit des Patientenkollektivs dieser Arbeit als auch für einzelne Behandlungsdiagnosen wurden die Überlebenszeiten analysiert und Einflüsse patienten- und tumorbedingter Parameter untersucht. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Behandlungsdiagnosen ossärer und cerebraler Metastasen gelegt, da diese im Hinblick auf

Krankheitsprogress und verbleibender Lebenserwartung einen besonderen Stellenwert einnehmen.

Die Ergebnisse wurden in Zusammenschau mit bereits existierenden Arbeiten zu Prognoseschätzern und Scores betrachtet und eingeordnet.

Abschließend ist zu betonen, dass die palliative Therapieplanung trotz Anwendung von Prognose-Modellen eine multidisziplinäre und individuelle Entscheidung bleibt, die sich den Umständen und Bedingungen jedes einzelnen Falls anpassen müssen.

Literaturverzeichnis

- Altman, D. G., & Royston, P. (2000). What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med*, *19*(4), 453-473.
- Angelo, K., Dalhaug, A., Pawinski, A., Haukland, E., & Nieder, C. (2014). Survival prediction score: a simple but age-dependent method predicting prognosis in patients undergoing palliative radiotherapy. *ISRN Oncol*, *2014*, 912865. doi:10.1155/2014/912865
- Angelo, K., Norum, J., Dalhaug, A., Pawinski, A., Aandahl, G., Haukland, E., . . . Nieder, C. (2014). Development and validation of a model predicting short survival (death within 30 days) after palliative radiotherapy. *Anticancer Res*, *34*(2), 877-885.
- Azoulay, E., Moreau, D., Alberti, C., Leleu, G., Adrie, C., Barbotou, M., . . . Schlemmer, B. (2000). Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive Care Med*, *26*(12), 1817-1823.
- Bamberg, M., Molls, M., & Sack, H. (2003). *Radioonkologie. Band 1: Grundlagen*. München; Wien: Zuckschwerdt.
- Bender, R., Ziegler, A., & Lange, S. (2007). Multiple Regression. [Multiple regression]. *Dtsch med Wochenschr*, *132*(S 01), e30-e32. doi:10.1055/s-2007-959036
- Bolm, L., Janssen, S., Kasman, L., Wellner, U., Bartscht, T., Schild, S. E., & Rades, D. (2015). Predicting Survival After Irradiation of Metastases from Pancreatic Cancer. *Anticancer Res*, *35*(7), 4105-4108.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, *68*(6), 394-424. doi:10.3322/caac.21492
- Carvajal, C., Navarro-Martin, A., Cacicedo, J., Ramos, R., & Guedea, F. (2015). Stereotactic body radiotherapy for colorectal lung oligometastases: preliminary single-institution results. *J buon*, *20*(1), 158-165.
- Chow, E., Abdolell, M., Panzarella, T., Harris, K., Bezjak, A., Warde, P., & Tannock, I. (2008). Predictive model for survival in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*, *26*(36), 5863-5869. doi:10.1200/jco.2008.17.1363
- Chow, E., Abdolell, M., Panzarella, T., Harris, K., Bezjak, A., Warde, P., & Tannock, I. (2009). Validation of a predictive model for survival in metastatic cancer patients attending an outpatient palliative radiotherapy clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *73*(1), 280-287. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.03.019
- Chow, E., Hoskin, P., Mitera, G., Zeng, L., Lutz, S., Roos, D., . . . Kumar, E. (2012). Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *82*(5), 1730-1737. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.02.008
- Christensen, T. D., Jensen, S. G., Larsen, F. O., & Nielsen, D. L. (2018). Systematic review: Incidence, risk factors, survival and treatment of bone metastases from colorectal cancer. *J Bone Oncol*, *13*, 97-105. doi:10.1016/j.jbo.2018.09.009
- Dale, R. G. (1985). The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br J Radiol*, *58*(690), 515-528. doi:10.1259/0007-1285-58-690-515
- Dale, R. G., & Jones, B. (1998). The clinical radiobiology of brachytherapy. *Br J Radiol*, *71*(845), 465-483. doi:10.1259/bjr.71.845.9691890
- Del Carpio Huerta, L., Virgili Manrique, A. C., Szafranska, J., Martin-Richard, M., Paez Lopez-Bravo, D., Sebio Garcia, A., . . . Tobena Puyal, M. (2018). Brain metastases in colorectal cancer: prognostic factors and survival analysis. *Int J Colorectal Dis*, *33*(11), 1517-1523. doi:10.1007/s00384-018-3107-6

- Duan, H., He, Z. Q., Guo, C. C., Li, J. H., Wang, J., Zhu, Z., . . . Mou, Y. G. (2018). Bone metastasis predicts poor prognosis of patients with brain metastases from colorectal carcinoma post aggressive treatment. *Cancer Manag Res*, *10*, 2467-2474. doi:10.2147/cmar.s169563
- Fels, J., Pigorsch, S., Vorwerk, H., Engenhart-Cabillic, R., & van Oorschot, B. (2018). Palliative care in everyday practice of radiation oncologists. *Strahlentherapie und Onkologie*. doi:10.1007/s00066-018-1403-2
- Fode, M. M., & Hoyer, M. (2015). Survival and prognostic factors in 321 patients treated with stereotactic body radiotherapy for oligo-metastases. *Radiother Oncol*, *114*(2), 155-160. doi:10.1016/j.radonc.2014.12.003
- Fowler, J. F. (1989). The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol*, *62*(740), 679-694. doi:10.1259/0007-1285-62-740-679
- Gaspar, L., Scott, C., Rotman, M., Asbell, S., Phillips, T., Wasserman, T., . . . Byhardt, R. (1997). Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *37*(4), 745-751.
- Glare, P., Virik, K., Jones, M., Hudson, M., Eychmuller, S., Simes, J., & Christakis, N. (2003). A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *Bmj*, *327*(7408), 195-198. doi:10.1136/bmj.327.7408.195
- Gripp, S., Mjartan, S., Boelke, E., & Willers, R. (2010). Palliative radiotherapy tailored to life expectancy in end-stage cancer patients: reality or myth? *Cancer*, *116*(13), 3251-3256. doi:10.1002/cncr.25112
- Gripp, S., Moeller, S., Bolke, E., Schmitt, G., Matuschek, C., Asgari, S., . . . Willers, R. (2007). Survival prediction in terminally ill cancer patients by clinical estimates, laboratory tests, and self-rated anxiety and depression. *J Clin Oncol*, *25*(22), 3313-3320. doi:10.1200/jco.2006.10.5411
- Guadagnolo, B. A., Liao, K.-P., Elting, L., Giordano, S., Buchholz, T. A., & Shih, Y.-C. (2013). Use of radiation therapy in the last 30 days of life among a large population-based cohort of elderly patients in the United States. *J Clin Oncol*, *31*(1), 80-87. doi:10.1200/jco.2012.45.0585
- Guckenberger, M., Lievens, Y., Bouma, A. B., Collette, L., Dekker, A., deSouza, N. M., . . . Ost, P. (2020). Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol*, *21*(1), e18-e28. doi:10.1016/s1470-2045(19)30718-1
- Harrell, F. E., Jr., Lee, K. L., & Mark, D. B. (1996). Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*, *15*(4), 361-387. doi:10.1002/(sici)1097-0258(19960229)15:4<361::aid-sim168>3.0.co;2-4
- Hellman, S., & Weichselbaum, R. R. (1995). Oligometastases. *J Clin Oncol*, *13*(1), 8-10. doi:10.1200/jco.1995.13.1.8
- Hird, A., Chow, E., Yip, D., Ross, M., Hadi, S., Flynn, C., . . . Ko, Y. J. (2008). After radiotherapy, do bone metastases from gastrointestinal cancers show response rates similar to those of bone metastases from other primary cancers? *Curr Oncol*, *15*(5), 219-225.
- Hoskin, P. J., Hopkins, K., Misra, V., Holt, T., McMenemin, R., Dubois, D., . . . Lopes, A. (2019). Effect of Single-Fraction vs Multifraction Radiotherapy on Ambulatory Status Among Patients With Spinal Canal Compression From Metastatic Cancer: The SCORAD Randomized Clinical Trial. *Jama*, *322*(21), 2084-2094. doi:10.1001/jama.2019.17913
- Janssen, S., Kaesmann, L., Rudat, V., & Rades, D. (2016). A scoring system for predicting the survival prognosis of patients receiving stereotactic body radiation therapy (SBRT) for 1-3 lung metastases. *Lung*, *194*(4), 631-635. doi:10.1007/s00408-016-9906-z
- Jingu, K., Matsushita, H., Yamamoto, T., Umezawa, R., Ishikawa, Y., Takahashi, N., . . . Kadoya, N. (2018). Stereotactic Radiotherapy for Pulmonary Oligometastases From Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat*, *17*, 1533033818794936. doi:10.1177/1533033818794936

- Jones, J. A., Lutz, S. T., Chow, E., & Johnstone, P. A. (2014). Palliative radiotherapy at the end of life: a critical review. *CA Cancer J Clin*, *64*(5), 296-310. doi:10.3322/caac.21242
- Kao, J., Gold, K. D., Zarrili, G., Copel, E., Silverman, A. J., Ramsaran, S. S., . . . Ryu, S. (2015). Correction: Clinical Predictors of Survival for Patients with Stage IV Cancer Referred to Radiation Oncology. *PLoS One*, *10*(7), e0132748. doi:10.1371/journal.pone.0132748
- Karnofsky, D. A., Burchenal, J.H. (1949). The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In C. M. MacLeod (Ed.), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents* (pp. p. 196). New York: Columbia University Press.
- Körner, P., Ehrmann, K., Hartmannsgruber, J., Metz, M., Steigerwald, S., Flentje, M., & van Oorschot, B. (2017). Patient-reported symptoms during radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie*, *193*(7), 570-577. doi:10.1007/s00066-017-1146-5
- Kress, M. A., Collins, B. T., Collins, S. P., Dritschilo, A., Gagnon, G., & Unger, K. (2012). Scoring system predictive of survival for patients undergoing stereotactic body radiation therapy for liver tumors. *Radiat Oncol*, *7*, 148. doi:10.1186/1748-717x-7-148
- Krishnan, M. S., Epstein-Peterson, Z., Chen, Y.-H., Tseng, Y. D., Wright, A. A., Temel, J. S., . . . Balboni, T. A. (2014). Predicting life expectancy in patients with metastatic cancer receiving palliative radiotherapy: the TEACHH model. *Cancer*, *120*(1), 134-141. doi:10.1002/cncr.28408
- Kubota, H., Soejima, T., Sulaiman, N. S., Sekii, S., Matsumoto, Y., Ota, Y., . . . Sasaki, R. (2019). Predicting the survival of patients with bone metastases treated with radiation therapy: a validation study of the Katagiri scoring system. *Radiat Oncol*, *14*(1), 13. doi:10.1186/s13014-019-1218-z
- Lagerwaard, F. J., Levendag, P. C., Nowak, P. J., Eijkenboom, W. M., Hanssens, P. E., & Schmitz, P. I. (1999). Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *43*(4), 795-803.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF):. (2018). Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Lang-version 2.01 (Konsultationsfassung), .
- Lorenzoni, J., Devriendt, D., Massager, N., David, P., Ruiz, S., Vanderlinden, B., . . . Levivier, M. (2004). Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *60*(1), 218-224. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.02.017
- Lutz, S. T., Lo, S. S., Chang, E. L., Galanopoulos, N., Howell, D. D., Kim, E. Y., . . . Weber, K. L. (2012). ACR Appropriateness Criteria® non-spine bone metastases. *J Palliat Med*, *15*(5), 521-526. doi:10.1089/jpm.2011.0512
- Nieder, C., Andratschke, N., Angelo, K., Haukland, E., & Grosu, A. L. (2014). Development of a Score Predicting Survival after Palliative Reirradiation. *Journal of Oncology*, *2014*, 1-7.
- Nieder, C., Hintz, M., & Grosu, A. L. (2016). Colorectal cancer metastatic to the brain: analysis of prognostic factors and impact of KRAS mutations on presentation and outcome. *Clin Transl Oncol*, *18*(1), 88-92. doi:10.1007/s12094-015-1340-9
- Nieder, C., Kampe, T. A., Pawinski, A., & Dalhaug, A. (2018). Patient-reported symptoms before palliative radiotherapy predict survival differences. *Strahlenther Onkol*. doi:10.1007/s00066-018-1259-5
- Palma, D. A., Haasbeek, C. J., Rodrigues, G. B., Dahele, M., Lock, M., Yaremko, B., . . . Senan, S. (2012). Stereotactic ablative radiotherapy for comprehensive treatment of oligometastatic tumors (SABR-COMET): study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer*, *12*, 305. doi:10.1186/1471-2407-12-305
- Palma, D. A., Olson, R., Harrow, S., Gaede, S., Louie, A. V., Haasbeek, C., . . . Senan, S. (2019). Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet*, *393*(10185), 2051-2058. doi:10.1016/s0140-6736(18)32487-5

- Patanaphan, V., & Salazar, O. M. (1993). Colorectal cancer: metastatic patterns and prognosis. *South Med J*, 86(1), 38-41.
- Peduzzi, P., Concato, J., Feinstein, A. R., & Holford, T. R. (1995). Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol*, 48(12), 1503-1510.
- Pirovano, M., Maltoni, M., Nanni, O., Marinari, M., Indelli, M., Zaninetta, G., . . . Luporini, G. (1999). A new palliative prognostic score: a first step for the staging of terminally ill cancer patients. Italian Multicenter and Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage*, 17(4), 231-239.
- Portales, F., Thezenas, S., Samalin, E., Assenat, E., Mazard, T., & Ychou, M. (2015). Bone metastases in gastrointestinal cancer. *Clin Exp Metastasis*, 32(1), 7-14. doi:10.1007/s10585-014-9686-x
- Rades, D., Conde-Moreno, A. J., Cacicedo, J., Veninga, T., Segedin, B., Stanic, K., . . . Schild, S. E. (2018). 1x8 Gy versus 5x4 Gy for metastatic epidural spinal cord compression: a matched-pair study of three prognostic patient subgroups. *Radiat Oncol*, 13(1), 21. doi:10.1186/s13014-018-0968-3
- Rades, D., Conde-Moreno, A. J., Cacicedo, J., Veninga, T., Segedin, B., Stanic, K., & Schild, S. E. (2018). A scoring system to predict local progression-free survival in patients irradiated with 20 Gy in 5 fractions for malignant spinal cord compression. *Radiat Oncol*, 13(1), 257. doi:10.1186/s13014-018-1203-y
- Rades, D., Douglas, S., Huttenlocher, S., Veninga, T., Bajrovic, A., Rudat, V., & Schild, S. E. (2012). Prognostic factors and a survival score for patients with metastatic spinal cord compression from colorectal cancer. *Strahlenther Onkol*, 188(12), 1114-1118. doi:10.1007/s00066-012-0141-0
- Rades, D., Douglas, S., Veninga, T., Stalpers, L. J., Hoskin, P. J., Bajrovic, A., . . . Schild, S. E. (2010). Validation and simplification of a score predicting survival in patients irradiated for metastatic spinal cord compression. *Cancer*, 116(15), 3670-3673. doi:10.1002/cncr.25223
- Rades, D., Dunst, J., & Schild, S. E. (2008). A new scoring system to predicting the survival of patients treated with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *Strahlenther Onkol*, 184(5), 251-255. doi:10.1007/s00066-008-1831-5
- Rades, D., Dziggel, L., Bartscht, T., & Gliemroth, J. (2014). Predicting overall survival in patients with brain metastases from esophageal cancer. *Anticancer Res*, 34(11), 6763-6765.
- Rades, D., Dziggel, L., Haatanen, T., Veninga, T., Lohynska, R., Dunst, J., & Schild, S. E. (2011). Scoring systems to estimate intracerebral control and survival rates of patients irradiated for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 80(4), 1122-1127. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.03.031
- Rades, D., Segedin, B., Conde-Moreno, A. J., Garcia, R., Perpar, A., Metz, M., . . . Schild, S. E. (2016). Radiotherapy With 4 Gy x 5 Versus 3 Gy x 10 for Metastatic Epidural Spinal Cord Compression: Final Results of the SCORE-2 Trial (ARO 2009/01). *J Clin Oncol*, 34(6), 597-602. doi:10.1200/jco.2015.64.0862
- Renfro, L. A., Loupakis, F., Adams, R. A., Seymour, M. T., Heinemann, V., Schmoll, H. J., . . . Lenz, H. J. (2016). Body Mass Index Is Prognostic in Metastatic Colorectal Cancer: Pooled Analysis of Patients From First-Line Clinical Trials in the ARCAD Database. *J Clin Oncol*, 34(2), 144-150. doi:10.1200/jco.2015.61.6441
- Spencer, K., Morris, E., Dugdale, E., Newsham, A., Sebag-Montefiore, D., Turner, R., . . . Crellin, A. (2015). 30 day mortality in adult palliative radiotherapy--A retrospective population based study of 14,972 treatment episodes. *Radiother Oncol*, 115(2), 264-271. doi:10.1016/j.radonc.2015.03.023
- Sperduto, P. W., Chao, S. T., Sneed, P. K., Luo, X., Suh, J., Roberge, D., . . . Mehta, M. (2010). Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 77(3), 655-661. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.08.025

- Thames, H. D., Jr., Withers, H. R., Peters, L. J., & Fletcher, G. H. (1982). Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *8*(2), 219-226. doi:10.1016/0360-3016(82)90517-x
- Tisdale, M. J. (2002). Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer*, *2*(11), 862-871. doi:10.1038/nrc927
- Toscani, P., Brunelli, C., Miccinesi, G., Costantini, M., Gallucci, M., Tamburini, M., . . . Peruselli, C. (2005). Predicting survival in terminal cancer patients: clinical observation or quality-of-life evaluation? *Palliat Med*, *19*(3), 220-227. doi:10.1191/0269216305pm1000oa
- Tseng, Y. D., Krishnan, M. S., Sullivan, A. J., Jones, J. A., Chow, E., & Balboni, T. A. (2013). How radiation oncologists evaluate and incorporate life expectancy estimates into the treatment of palliative cancer patients: a survey-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *87*(3), 471-478. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.06.2046
- van der Velden, J. M., van der Linden, Y. M., Versteeg, A. L., Verlaan, J. J., Sophie Gerlich, A., Pielkenrood, B. J., . . . Verkooijen, H. M. (2018). Evaluation of effectiveness of palliative radiotherapy for bone metastases: a prospective cohort study. *J Radiat Oncol*, *7*(4), 325-333. doi:10.1007/s13566-018-0363-6
- WHO. (2021, 11.05.2021). Body mass index - BMI. Retrieved from <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
- Williams, M. V., Denekamp, J., & Fowler, J. F. (1985). A review of alpha/beta ratios for experimental tumors: implications for clinical studies of altered fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *11*(1), 87-96. doi:10.1016/0360-3016(85)90366-9
- Withers, H. R., Thames, H. D., Jr., & Peters, L. J. (1983). A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiother Oncol*, *1*(2), 187-191. doi:10.1016/s0167-8140(83)80021-8
- Ziegler, A., Lange, S., & Bender, R. (2007a). Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. [Survival analysis: Log rank test]. *Dtsch med Wochenschr*, *132*(S 01), e39-e41. doi:10.1055/s-2007-959040
- Ziegler, A., Lange, S., & Bender, R. (2007b). Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch med Wochenschr*, *132*, e42-e44.
- Ziegler, A., Lange, S., & Bender, R. (2007c). Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. [Survival analysis: Properties and Kaplan-Meier method]. *Dtsch med Wochenschr*, *132*(S 01), e36-e38. doi:10.1055/s-2007-959038

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei denjenigen bedanken, die mich in dieser herausfordernden und sehr lehrreichen Phase meiner akademischen Laufbahn begleitet haben:

Zunächst möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Daniel Habermehl für die Möglichkeit, die Dissertation in der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie durchführen zu können, bedanken. Es hat mich besonders gefreut, eine Forschungsfrage bearbeiten zu dürfen, welche die Strahlentherapie mit Aspekten der Palliativmedizin sowie der Inneren Medizin verbindet.

Herrn Dr. med. Christoph Straube möchte ich außerordentlich für die intensive, unkomplizierte und hilfreiche Betreuung sowie für den kritischen Diskurs bei der Durchsicht meiner Arbeit danken. Ich habe unsere zahlreichen Gespräche immer als Motivation und Ermutigung empfunden.

Herrn PD Dr. Bernhard Haller, Herrn PD Dr. Alexander Hapfelmeier sowie dem gesamten Team des Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München danke ich für die geduldigen Erläuterungen und positiven Rückmeldungen hinsichtlich meiner Auswertungen während zahlreicher Stunden im Statistischen Kolloquium.

Allen Mitarbeitern des Klinikums rechts der Isar, welche mich bei der Erstellung der Datenbank unterstützt haben, sei hiermit ebenfalls mein tiefster Dank ausgesprochen. Ohne die vielen Hinweise und Wegweiser zu zahlreichen Archiven hätte ich diese Arbeit nicht erstellen können.

Herrn Julian Taugner danke ich sehr für seine Anmerkungen, um den roten Faden dieser Arbeit beizubehalten.

Meinen Freunden danke ich für die unentwegte emotionale Unterstützung über all die Jahre. Ihre motivierenden Worte und Taten gaben mir die Energie und Zuversicht, das Medizinstudium und somit auch diese Dissertation anzugehen und zu vollenden.

Mein letzter und größter Dank gilt meinen Eltern. Sie gaben mir die Freiheit und die Kraft, auf meinem Lebensweg noch einmal neu abzubiegen, um nach meinem persönlichen Ziel zu streben. Auf ihre Liebe und Unterstützung - in jeglicher Hinsicht - konnte ich immer zählen und vertrauen.