

# 1. Zusammenfassung

## 1.1 Deutsche Fassung

### **Einleitung**

Das Bronchialkarzinom ist in Deutschland sowohl bei Männern als auch bei Frauen die dritthäufigste Krebsart. Trotz allen medizinischen Fortschrittes ist die Prognose nach wie vor schlecht. Neben Operation und Chemotherapie ist die Strahlentherapie wichtiger Bestandteil der Behandlung. Der Faktor, der hier die zu applizierende Gesamtdosis limitiert, ist die geringe Strahlentoleranz des umliegenden Lungengewebes, wobei große interindividuelle Unterschiede in der Prädisposition gegenüber dieses strahleninduzierten Lungenschadens existieren. Hierbei lassen sich die Pneumonitis als Frühreaktion und die Lungenfibrose als Spätreaktion unterscheiden. Wichtige Mediatoren der inflammatorischen und fibrogenen Prozesse im Rahmen dieses radiogenen Lungenschadens sind Zytokine, insbesondere TNF- $\alpha$ , das aber auch von Tumorzellen selbst produziert wird. Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob eine erhöhte Prädisposition für die Entwicklung einer strahleninduzierten Pneumonitis anhand der TNF- $\alpha$  Spiegel im Blut während einer Bestrahlung des Brustraumes schon frühzeitig ersichtlich ist.

### **Material und Methoden**

Zwischen Oktober 2001 und Dezember 2003 wurden insgesamt 24 Patienten erfasst, die sich aufgrund eines Bronchialkarzinoms in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes einer Thoraxbestrahlung unterzogen. Die TNF- $\alpha$  Spiegel wurden vor, wöchentlich während der Bestrahlung und einen Monat, drei Monate, und sechs Monate nach Beendigung der Bestrahlung untersucht. Die Diagnose der radiogenen Pneumonitis wurde mithilfe des LENT-SOMA-Scores der EORTC/RTOG erfasst.

### **Ergebnisse**

Von den 24 Patienten entwickelten insgesamt acht Patienten eine radiogene Pneumonitis. Die TNF- $\alpha$  Spiegel zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Pneumonitis während der Bestrahlung und auch in den ersten Monate nach der Bestrahlung. Auch bei Auftreten einer Pneumonitis zeigte sich kein Anstieg der TNF- $\alpha$  Spiegel. Trotz des

Vorhandenseins eines Malignoms lagen die TNF- $\alpha$  Spiegel bei den Patienten im Normbereich.

### **Schlussfolgerung**

Dass TNF- $\alpha$  nicht im Blut nachgewiesen kann, beruht wahrscheinlich einerseits auf seiner kurzen Halbwertszeit, andererseits auf der Komplexbildung mit seinen löslichen Rezeptoren, die auch bei Patienten mit einem Bronchialkarzinom erhöht sind.

TNF- $\alpha$  scheint somit als Prädiktor einer radiogenen Pneumonitis ungeeignet. Daher kann es auch nicht als Kriterium herangezogen werden, um nach Applikation einer bestimmten Strahlendosis eine mögliche Dosisescalation bei den Patienten mit einem geringeren Pneumonitisrisiko vorzunehmen.

## 1.2 Englische Fassung (Summary)

### **Introduction**

In Germany, lung cancer is the third most common cause of cancer both in men and in women. Despite all medical progress the prognosis is still poor. In addition to surgery and chemotherapy irradiation is an important part of lung cancer treatment. The limiting factor in applying an effective dose is the radiosensitivity of the surrounding lung tissue. But there are individual differences in the predisposition towards this lung damage induced by radiation. There are two different entities: radiation-induced pneumonitis as early reaction and lung fibrosis as late reaction. Cytokines particularly TNF- $\alpha$ , also produced by tumor cells, are important mediators of the inflammatory and fibrogenic processes within this radiation-induced lung injury. The aim of this study was to investigate, if an increased susceptibility to radiation-induced lung damage is reflected by increasing TNF- $\alpha$  levels during radiation.

### **Patients and Methods:**

Between October 2001 and October 2003, 24 patients undergoing thoracic radiation because of lung cancer in the Department of Radiotherapy of the Saarland University were enclosed. TNF- $\alpha$  levels were measured before, during (in weekly intervals) and at month one, three and six after irradiation. Radiation-induced pneumonitis was documented by LENT-SOMA-Score by RTOG/EORTC.

### **Results**

Eight of 24 patients developed a radiation-induced pneumonitis. There were no differences in TNF- $\alpha$  levels between patients with and without radiation pneumonitis neither during radiation, nor within the first months after irradiation. Even at appearance of radiation induced pneumonitis the TNF- $\alpha$  levels did not increase significantly. Despite the existence of cancer, TNF- $\alpha$  levels were normal.

### **Conclusion**

The most likely cause for the lack of evidence of elevated TNF- $\alpha$  levels in patients with radiation-induced pneumonitis is the inability to detect free TNF- $\alpha$ . This again is caused by the short half-life of TNF- $\alpha$  on the one hand, and by the fact that TNF- $\alpha$  forms complexes with its soluble receptors, which are increased in patients with lung cancer, on the other hand. TNF- $\alpha$  seems to be an inappropriate marker for predicting radiation-induced pneumonitis. Therefore it cannot be used as a criteria to adjust radiation dose in order to achieve dose escalation in those patients who have a lower risk of developing pneumonitis.

## 2. Einleitung

### 2.1 Epidemiologie und Ätiologie des Bronchialkarzinoms

25 % aller bösartigen Tumoren sind Bronchialkarzinome. Bei Männern ist es weltweit die häufigste Krebsart, in Deutschland sowohl bei Männern als auch bei Frauen die dritthäufigste. Der Lungenkrebs steht bei den Männern an erster, bei den Frauen an dritter Stelle der krebsbedingten Todesursachen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen bei 68 Jahren und entspricht in etwa dem Erkrankungsalter für Krebs gesamt [Batzler et al 2008]. Die Inzidenz in Mitteleuropa beträgt etwa 60 pro 100000 Einwohner. Während allerdings bei den Männern Inzidenz und Mortalität in den letzten zehn Jahren abnahm, ist dieser Trend bei den Frauen nicht zu sehen [Levi et al. 2004]. Obwohl in der europäischen Union die Lungenkrebsmortalität bei den Männern um 11 % zurückgegangen ist, ist sie bei den Frauen um 15 % angestiegen [Levi et al. 2003].

Als größter Risikofaktor wird das Rauchen angesehen [White 1990]. Dabei steigt das Risiko mit den „Packungsjahren“, dem Produkt aus der Anzahl der verbrauchten Zigarettenpackungen (à 20 Zigaretten) pro Tag und der Dauer des Rauchens in Jahren. Eine wichtige Rolle spielen auch Inhalationstiefe, sowie Teer- und Nikotingehalt; Passivrauchen erhöht ebenfalls das Risiko. Eine hohe Radonbelastung, entweder in Wohnhäusern oder am Arbeitsplatz, gilt auch als ein Risikofaktor. Insgesamt wird aber nur ein geringer Teil aller Lungenkrebsfälle auf eine berufsbedingte Exposition gegenüber den verschiedenen kanzerogenen Stoffen wie z.B. Quarzstäube, Asbest und ionisierender Strahlung zurückgeführt. Rauchen kann das Lungenkrebsrisiko bei gleichzeitiger Schadstoffexposition potenzieren [Batzler et al. 2008].

## 2.2 Klassifikation des Bronchialkarzinoms

### 2.2.1 Histologie und Grading

Man unterscheidet nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC = non-small cell lung cancer) von kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Die nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome machen 80-85 % aus. Hauptvertreter sind das Adenokarzinom (40-45 %), das Plattenepithelkarzinom (30 %), sowie das großzellige Karzinom (10 %). Die restlichen 15 bis 20 % entfallen auf die kleinzelligen Bronchialkarzinome, wobei deren Inzidenz abnimmt und die des Adenokarzinoms stark ansteigt [Chrystal et al. 2004].

Das Grading beschreibt den Grad der Tumordifferenzierung, d. h. den Umfang der Veränderung im Tumorgewebe im Vergleich zum normalen Gewebe und gibt damit Hinweise auf die biologischen Eigenschaften und die Aggressivität des Tumors. Die Einteilung nach der UICC wird in Tabelle 1 erfasst [International Union against Cancer 1987].

**Tabelle 1: Grading**

G1	Tumor ist gut differenziert.
G2	Tumor ist mäßig differenziert.
G3	Tumor ist wenig differenziert.
G4	Tumor ist undifferenziert.

### 2.2.2 Stadieneinteilung

Das inzwischen am weitesten verbreitete Verfahren zur Tumorklassifikation ist das in Tabelle 2 aufgeführte TNM-System (für engl. "tumor", "node", "metastasis"). Ein Codesystem aus Buchstaben und Zahlen steht dabei für bestimmte Merkmale wie den Primärtumor (T), das Fehlen oder Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N) oder das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) [Mountain 1997, Mountain, Dresler 1997].

Die UICC (Union Internationale contre le Cancer) [International Union against Cancer 1987] sowie die AJCC [American Joint Committee on Cancer 1992] legten die Kriterien für diese Einteilung fest und haben sie zwischenzeitlich mehrfach ergänzt und aktualisiert. Es sind international gültige Regeln, nach denen bösartige Tumoren hinsichtlich ihrer anatomischen Ausbreitung klassifiziert und verschiedenen Stadien zugeordnet werden können.

## Einleitung

---

Die Einteilung ermöglicht Ärzten und Wissenschaftlern, Untersuchungs- und Forschungsergebnisse zu Krebserkrankungen besser miteinander vergleichen zu können. Sie trägt zur Optimierung einer stadiengerechten Therapie bei und ermöglicht es, Aussagen über die Prognose zu treffen.

**Tabelle 2: Stadieneinteilung nach TNM-System**

Tx	Primärtumor nicht zu beurteilen oder positive Zytologie.
T0	Kein Anhalt für Primärtumor.
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor $\leq$ 3 cm, Hauptbronchus und Pleura visceralis frei.
T2	Tumor $>$ 3 cm, 2 cm oder mehr von der Carina entfernt, Infiltration der Pleura visceralis, partielle Atelektase.
T3	Infiltration in die mediastinale Pleura, Brustwand, Zwerchfell, Perikard, weniger als 2 cm von der Carina entfernt, totale Atelektase einer Lunge.
T4	Infiltration in das Mediastinum, große Gefäße, Carina, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, maligner Pleuraerguss, isolierte Tumorherde im gleichen Lappen.

Nx	Lymphknotenmetastasen nicht zu beurteilen.
N0	Keine Lymphknotenmetastasen.
N1	Lymphknotenmetastasen ipsilateral hilär und peribronchial.
N2	Lymphknotenmetastasen ipsilateral mediastinal, Lymphknotenmetastasen subcarinal.
N3	Lymphknotenmetastasen kontralateral mediastinal, Lymphknotenmetastasen ipsi- und contralateral supraclaviculär.

Mx	Fernmetastasen nicht zu beurteilen.
M0	Keine Fernmetastasen.
M1	Fernmetastasen und Metastasen in einem anderen Lungenlappen.

Die Spezifizierung der Fernmetastasen erfolgt durch bestimmte Indizes:

Lunge (pul), Knochen (oss), Leber (hep), Hirn (bra), Nebenniere (adr), Knochenmark (mar), Pleura (ple), Peritoneum (per), Haut (ski)

Zur besseren Vergleichbarkeit kann die in Tabelle 3 aufgeführte folgende Stadiengruppierung, ebenfalls nach der UICC [International Union against Cancer 1987] verwendet werden.

**Tabelle 3: Stadiengruppierung nach der UICC**

Occultes Carcinom	Tx N0 M0
Stadium I a	T1 N0 M0
Stadium I b	T2 N0 M0
Stadium II a	T1 N1 M0
Stadium II b	T2 N1 M0, T3 N0 M0
Stadium III a	T3 N1 M0, T1-3 N2 M0
Stadium III b	T4 N0-3 M0, T14 N3 M0
Stadium IV	T1-4 N0-3 M1

Für das kleinzellige Bronchialkarzinom ist weiterhin klinisch üblich eine Einteilung in „Limited Disease“ (LD), d.h. der Tumor ist auf einen Hemithorax begrenzt mit Lymphknotenmetastasierung ipsilateral mediastinal und supraclavikulär sowie kontralateral hilär und „Extensive disease“ (ED), d.h. jede Ausbreitung über Limited Disease hinausgehend [Mountain 1978]. Bedingt durch die qualitativ verbesserte Diagnostik nimmt der relative Anteil der LD ab und beträgt ca. 20-30 % des kleinzelligen Bronchialkarzinoms.

### 2.2.3 Metastasierung

Prinzipiell können sowohl das nicht-kleinzellige als auch das kleinzellige Bronchialkarzinom Fernmetastasen in allen Organen bilden, Prädilaktionsorte sind aber Leber, Knochen, Gehirn und Nebennieren. Das kleinzellige Bronchialkarzinom metastasiert auch in das Knochenmark. Typisch für das kleinzellige Bronchialkarzinom ist der aggressive klinische Verlauf und seine Empfindlichkeit gegenüber Chemo- und Radiotherapie. Häufig besteht zum Diagnosezeitpunkt eine klinisch nicht symptomatische Metastasierung. Prognosefaktoren sind Tumorausbreitung, Performance-Status und prätherapeutischer Gewichtsverlust ( $\geq 5\%$ ) [Cerny 1987, Thatcher et al 1995, Buccheri et al. 2004].

## 2.3 Diagnostik des Bronchialkarzinoms

Zur Basisdiagnostik sowohl des nicht-kleinzelligen als auch des kleinzelligen Bronchialkarzinoms gehören Blutbild, Gerinnung, Elektrolyte, Kreatinin, GOT, GPT, GGT, LDH, AP, Bilirubin, Röntgen-Thorax in zwei Ebenen (siehe Abb. 1), Spiral-CT mit Kontrastmittel des Thorax mit Oberbauchorganen einschließlich Nebennieren, Oberbauchsonographie, Bronchoskopie, morphologische Diagnosesicherung [Thomas et al. 2000]. Die erweiterte Diagnostik, insbesondere auch zur Abschätzung der Operabilität, sowie zur Metastasensuche, umfasst Lungenfunktion, Diffusionskapazität, arterielle Blutgase, Spiroergometrie, Lungenperfusionsszintigraphie, MRT, Mediastinoskopie, Schädel-CT bzw.-MRT, Skelettszintigraphie oder -MRT, Thoraskoskopie, integriertes PET/CT, transösophagealer Ultraschall, CT- oder ultraschallgesteuerte perkutane Lungenbiopsie [Bittner 1998, Thomas et al. 2000]. Tumormarker wie SCC, CYFRA 21-1, CEA und NSE sind wenig sinnvoll, da wenig spezifisch und von begrenztem Wert in Diagnostik und Nachsorge, werden aber in der Praxis häufig bestimmt [Ferrigno 1995].

Die Diagnostik des kleinzelligen Bronchialkarzinom ist gleich der des nicht-kleinzelligen, zusätzlich wird jedoch eine Knochenmarkuntersuchung zum Ausschluss von Knochenmarksmetastasen empfohlen. Der Einsatz der PET außerhalb klinischer Studien wird hingegen nicht empfohlen [National Institute for Clinical Excellence 2005].



**Abb. 1 Bronchialkarzinom des rechten Oberlappens**

## 2.4 Therapie des Bronchialkarzinoms

### 2.4.1 Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

#### 2.4.1.1 Stadienverteilung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Zum Diagnosezeitpunkt liegt beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom in ca. 30 % ein lokal begrenztes Tumorstadium I und II, bei 30 % ein lokal fortgeschrittenes Stadium III und bei 40 % ein metastasiertes Stadium IV vor [Thomas et al. 2002]. Mit Ausnahme von Stadium IA zeigt sich eine deutliche Entwicklung in Richtung multimodaler Therapiekonzepte.

#### 2.4.1.2 Stadienadaptierte Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Primärtherapie in den Stadien I und II ist die chirurgische Resektion [Wright et al. 2006]. Als Standard gilt die Lobektomie, ggf. Manschettenresektion mit mediastinaler Lymphknotenevaluation, bei sehr schlechter Lungenfunktion evtl. auch eine segmentale oder atypische Resektion [Thomas et al. 2002, Warren et al. 1994] oder eine stereotaktische Radiatio [Senan, Lagerwaard 2005]. Liegt eine funktionelle Inoperabilität vor bzw. ist aufgrund der Komorbiditäten eine Operation nicht möglich, wird eine kurative Radiotherapie (60-70 Gy) bevorzugt [Ahmad et al. 1984, Thomas et al. 2002]. Bei einer alleinigen Infiltration der Thoraxwand (T3 N0 M0) sollte eine extrapleurale oder en-bloc Thoraxwandresektion durchgeführt werden [Gould et al. 1999, Pitz et al. 1996]. Eine Induktions-Chemotherapie sollte nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen. Für die Stadien IB bis IIB ist eine adjuvante Chemotherapie empfohlen, für die Stadien IIA und IIB sogar nachhaltig [Arriagada et al. 2004, Douillard et al. 2005, Strauss et al. 2004, Winton et al. 2005]. Der Therapiebeginn sollte innerhalb von sechs Wochen (frühestens 28 Tage, spätestens 60 Tage) nach der Operation liegen [Rosell et al. 2005, Soria et al. 2006, Winton et al. 2005]. Die Chemotherapie besteht aus vier Zyklen im dreiwöchigen Abstand [Rosell et al. 2005]. In den genannten Studien wurde eine Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie favorisiert, überwiegend in Kombination mit Vinorelbine.

Die adjuvante Strahlentherapie in den Stadien I und II wird kontrovers diskutiert, da die PORT-Metanalyse 1998 zeigte, dass eine postoperative Strahlentherapie in den Stadien I und II zu einer Verschlechterung des Überlebens führen kann [PORT 1998]. Dabei ist jedoch kritisch anzumerken, dass die der PORT-Metaanalyse zugrunde liegenden strahlentherapeutischen Techniken heutigen Standards zum größten Teil nicht mehr genügen

[Klages et al. 1999]. Andere Studien zeigten für die adjuvante Radiotherapie im Stadium IA und IB eine gute Verträglichkeit und keine erhöhte Inzidenz schwerer Nebenwirkungen. Neben einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle war ein Trend zu einer Verbesserung der Fünfjahresüberlebensrate zu verzeichnen, der allerdings bei kleiner Patientenzahl nicht signifikant war [Granone et al. 2000, Machtay et al. 2001, Trodella et al. 2002].

Im Stadium IIIA muss man zwischen inzidenzieller N2-Erkrankung (während der Operation entdeckt, minimal N2) und potenziell resektabler N2-Erkrankung (N2 prätherapeutisch, clinical N2) unterscheiden. Im ersten Fall ist die chirurgische Resektion mit systematischem mediastinalem Lymphknoten-Sampling oder kompletter mediastinaler Lymphknotendissektion Therapie der Wahl, wobei der Erfolg im Wesentlichen von der Ausdehnung des mediastinalen Lymphknotenbefalls abhängt [Sagawa et al. 1999]. Bezüglich einer adjuvanten Radiotherapie nach Abschluss einer Chemotherapie konnte in der ANITA-Studie ein Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Chemotherapie gefunden werden [Douillard et al. 2006]. Im zweiten Fall gibt es über die optimale Therapie bisher wenige Daten, die Therapie erfolgt vorwiegend in Studien. Nach der primären chirurgischen Resektion ist eine adjuvante Chemotherapie empfohlen [Douillard et al. 2006]. Eine Induktions-Chemotherapie mit anschließender chirurgischer Resektion scheint besser als eine alleinige chirurgische Resektion zu sein [Rosell et al. 1994, Roth et al. 1994], wobei die Empfehlungen zum Modus der Induktionstherapie weiterhin nicht eindeutig sind. Eine Induktions-Chemoradiotherapie ist aber der alleinigen Chemotherapie wahrscheinlich nicht überlegen. Eine trimodale Therapie bestehend aus Chemotherapie, Radiotherapie und Operation scheint hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) der Kombination Chemotherapie und Radiotherapie überlegen [Albain et al. 2005]. Eine Induktions-Chemotherapie und Radiotherapie zeigt sich hinsichtlich Überlebenszeit und progressionsfreiem Überleben der Kombination Induktions-Chemotherapie und Operation ebenbürtig [van Meerbeck et al. 2007]. Wichtiger Prognosefaktor der Induktionstherapie ist ein erfolgreiches „Downstaging“ (mediastinale Clearance) mit anschließender kompletter Resektion. Bei der nicht-resektablen „bulky“ oder „multilevel“ N2-Erkrankung (bulky = Lymphknoten-Durchmesser > 2 cm Querdurchmesser im CT; multilevel = Befall mehrerer Stationen) erfolgt die Behandlung wie bei Stadium IIIB.

Bei einem Pancoast-Tumor, also einem Tumor der Lungenspitze mit Infiltration in die Umgebung sollte zur Diagnostik zusätzlich ein MRT erfolgen. Vor geplanter Operation ist

eine Mediastinoskopie empfohlen. Falls der Tumor potenziell resektabel ist, sollte präoperativ eine (Platin-haltige) Chemo-/Radiotherapie durchgeführt werden. Eine Alternative hierzu ist eine primär kurative Radiotherapie (60 Gy) [Attar et al. 1998, Paulson et al. 1975].

Im Stadium IIIB sollte bei Vorliegen eines T4-Tumors (Satellit im gleichen Lappen oder Hauptcarinabefall) die Resektabilität geprüft werden. Bei Tumoren im Stadium T4 oder N3, einem Performance-Status (PS) 0-1, einem Gewichtsverlust  $\leq 5\%$  und Fehlen eines malignen Pleuraergusses ist die kombinierte Chemo-/Radiotherapie Standard. Sie erweist sich wirksamer als die alleinige Standard-Radiotherapie [Albain et al. 2005]. Besonders wirksam ist eine kombinierte simultane Radiochemotherapie, alternativ kann im höheren Alter oder bei Komorbidität auch eine Induktions-Chemotherapie mit anschließender dosisreduzierter Chemotherapie parallel zur Radiotherapie durchgeführt werden. Die simultane Chemo-/Radiotherapie ist wirksamer als die sequenzielle Chemo-/ Radiotherapie, aber auch toxischer [Senan, Lagerwaard 2005].

Eine weitere Alternative ist die intensivierte (hyperfraktionierte akzelerierte) Radiatio (HART, CHART = continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy) [Saunders et al. 1999]. Bei einem PS 2 oder einem Gewichtsverlust  $\geq 10\%$  sollte die Entscheidung über die Therapie nach individuellen Abwägungen erfolgen. Die chirurgische Resektion ist keine Standardtherapie, da meist nur eine R1- oder R2-Resektion möglich ist.

Im Stadium IV dient die Chemotherapie zur Minderung tumorbedingter Symptome und der Verbesserung der Lebensqualität. Es kann eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit (MÜZ) von 2-4 Monaten erreicht werden [NSCLC collaborative group 1995, Le Chevalier 1996]. Wichtigster Prognosefaktor ist der Performance-Status (PS). Bei einem PS 0/1 sollte dem Patienten eine Chemotherapie angeboten werden, bei einem PS 2 sollte die Entscheidung über eine Chemotherapie individuell, je nach Allgemeinzustand getroffen werden, evtl. ist eine Monochemotherapie zu erwägen. Bei einem PS 3/4 stehen supportive Maßnahmen im Vordergrund [Thomas et al. 2002]. In der First-line-Therapie zeigt sich keine Überlegenheit einer bestimmten Kombination, eine Kombination aus zwei Chemotherapeutika ist ausreichend, die Dauer erstreckt sich über vier bis max. sechs Zyklen [Thomas et al 2002]. Die First-line-Therapie besteht aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einer „new drug“ (Taxan/Gemcitabin/Vinorelbin) [Hotta et al. 2004]. Alternative First-line-Therapie ist

eine Platin-freie Drittgenerations-Chemotherapie z.B. Gemcitabin/Docetaxel mit vergleichbarer Wirksamkeit, aber besserer Verträglichkeit [Georgoulis et al. 2005]. Bei

älteren Patienten (> 70 Jahre) gibt es unter Berücksichtigung der Komorbiditäten keine Einschränkung in der Indikationsstellung [Huber et al. 2005, Gridelli et al. 2005]. Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) und reduziertem Allgemeinzustand bzw. Komorbidität ist die Monotherapie mit einem „new drug“ (z.B. Vinorelbin, Gemcitabin) eine sinnvolle Therapieoption [Gridelli et al. 2005]. Nach einer First-line-Therapie zeigt sich eine symptomatische Besserung in ca. 60 % der Patienten. In 20 bis 30 % kann eine partielle Remission (PR) erreicht werden. Die MÜZ beträgt dann 12-14 Monate [Le Chevalier 1996]. Falls sich nach Platin-haltiger First-line-Therapie ein Tumorprogress zeigt, besteht bei gutem Allgemeinzustand das Angebot zur Second-line-Monotherapie. In der Second-line-Therapie wird Docetaxel oder Pemetrexed eingesetzt, wobei letzteres besser verträglich ist [Hanna et al. 2004]. Eine Option für Second- und Third-line-Therapie ist die „targeted therapy“. In randomisiertem Vergleich konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für den Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib mit Placebo gezeigt werden. Besonders gut sprechen Patientinnen und Nichtraucher mit Adenokarzinomen an [Shepherd et al. 2005]. Die „targeted therapy“ als First-line-Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel und Bevacizumab (VEGF-moAK) scheint hinsichtlich ÜLZ und PFS wirksamer als Carboplatin/Paclitaxel [Sandler et al. 2005].

### **2.4.1.3 Palliative Therapie bei Metastasen**

Bei Knochenmetastasen ist zur Stabilisierung frakturgefährdeter Knochen und zur Schmerztherapie eine Radiatio [Janjan et al. 1997, Sullivan et al. 1996], sowie Bisphosphonate bei osteolytischen Metastasen indiziert [Berenson et al. 1996, Hortobagyi et al. 1996, Theriault et al. 1999]. Bei Rückenmarkskompression sollte mit Dexamethason [Soerensen et al. 1994], sofortiger Tumor- bzw. Wirbelkörper-Resektion und Radiatio bzw. bei schlechtem Allgemeinzustand mit Dexamethason und alleiniger Radiatio therapiert werden [Thomas et al. 2002]. Liegen Hirnmetastasen vor, ist Dexamethason mit begleitender Ganzhirnbestrahlung (30 Gy) Therapie der Wahl [Ryan et al. 1995, Patchell et al. 1990]. Zur Behandlung von Husten oder Dyspnoe kommen Opioide und Sauerstoff zum Einsatz [Thomas et al. 2002]. Ein Pleuraerguss muss drainiert, ggf. auch mit Pleurodese [Hentrich, Hartenstein 1997, Rodriguez-Panadero, Antony 1997] oder VATS (videoassistierte Thorakoskopie) entlastet werden [Waller et al. 1995]. Bei Hämoptysen ist unter Umständen

eine bronchologische Intervention [Freitag et al 1994], vielleicht auch eine Bronchialarterienembolisation notwendig [Stoll et al. 1988, Zhang et al. 1994]. Kommt es zu einer endobronchialen Obstruktion, kommen Lasertherapie, die Implantation eines Stents, sowie eine Brachytherapie in Frage [Deutsche Gesellschaft für Pneumologie 1998, Cavaliere et al. 1994, Macha et al. 1994, Reichle et al. 2000, Sutedja, Bolliger 2000]. Ein Vena cava superior-Syndrom muss evtl. mit Radiotherapie [Thomas et al. 2002] und/oder Stent therapiert werden [Hochrein et al. 1998, Ostler et al. 1997].

### 2.4.2 Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms

#### 2.4.2.1 Stadienverteilung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Bedingt durch die qualitativ verbesserte Diagnostik beträgt der relative Anteil der LD ca. 20-30 % des kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Die Therapie sollte stadiengerecht erfolgen.

#### 2.4.2.2 Stadienadaptierte Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Im Stadium I-IIIb (Limited Disease) ist eine Kombination aus Platin-haltiger Chemotherapie und Radiotherapie indiziert [Fried et al. 2005], wobei Anthrazyklin-haltige Kombinationen wegen der Toxizität zu meiden sind [Thatcher et al. 2005]. Bei einer Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid ist die simultane Chemo-/Radiotherapie der sequenziellen Therapie (Chemotherapie, gefolgt von Radiotherapie) überlegen. [Fried et al. 2004]. Eine frühzeitige Radiotherapie mit Beginn während des ersten oder zweiten Chemotherapie-Zyklus scheint hinsichtlich der Überlebenszeitverlängerung wirksamer als eine spätere Radiotherapie mit Beginn ab der neunten Woche der Chemotherapie [Murray et al. 1993, Takada et al. 2002]. Die Modalitäten der Radiotherapie sind nicht eindeutig geklärt; die hyperfraktionierte Radiotherapie (z.B. 45 Gy, 2 x 1,5 Gy pro Tag, drei Wochen) scheint wohl wirksamer, aber auch toxischer als die Standard-Radiotherapie [Schild et al. 2004, Takada et al., Turrisi et al. 1999].

Bei kompletter Remission (CR) ist eine adjuvante Schädelbestrahlung indiziert. Die Dosis beträgt 30 Gy (15 x 2 Gy). Dadurch kann eine verlängerte Überlebenszeit sowie eine geringere Inzidenz von Hirnmetastasen erreicht werden. Diese Möglichkeit besteht evtl. auch bei sehr guter partieller Remission (PR) [Arriagada et al. 2004, Auperin et al 1999, Gregor et al 1997]. Es besteht keine Indikation zur Erhaltungstherapie. Bei T1-2 N0 M0 ist die

chirurgische Resektion mit nachfolgender Platin-haltiger Chemotherapie mit sechs Zyklen indiziert [Thatcher et al. 2005]. Präoperativ sollte eine invasive mediastinale Lymphknoten-Evaluation erfolgen. Der Stellenwert der chirurgischen Resektion nach Induktionstherapie (Chemotherapie +/- Radiotherapie) ist Gegenstand klinischer Studien.

Im Stadium IV (extensive disease) besteht die First-line-Therapie aus vier bis sechs Zyklen [Chrystal et al. 2004, Middleton et al. 2000, Sandler et al. 2003] einer Platin-haltigen Chemotherapie [Pujol et al. 2000]. Auch hier besteht keine Indikation zur Erhaltungstherapie. Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) mit einem Performance-Status (PS) 0/1 und intakter Organfunktion werden Platin-haltige Chemotherapien eingesetzt. Carboplatin ist hier wegen geringerer Toxizität zu präferieren [Berghmans et al. 2001, Wolf et al. 2004]. Bei PS 2 oder signifikanter Komorbidität ist die Indikation zur Chemotherapie sorgfältig zu prüfen.

Das Überleben von Patienten mit einem Rezidiv nach einer First-Line-Chemotherapie ist im Allgemeinen schlecht und liegt im Durchschnitt bei etwa vier Monaten [Thatcher et al. 2005]. Es besteht die Möglichkeit einer Second-line-Therapie, wobei die Patienten basierend auf dem Ansprechen auf die First-line-Therapie und das progressionsfreie Überleben in chemotherapieresistente und chemotherapiesensible Patienten unterteilt werden können. Letztere schließt Patienten mit initialem Ansprechen auf die First-line-Therapie und einem rezidivfreien Intervall von mehr als drei Monaten ein. Bei diesen Patienten ist eine Wiederholung der initialen Chemotherapie eine Option. Für die anderen Patienten kommen andere Therapieansätze in Frage [Huisman et al. 1999]. Außerhalb klinischer Studien besteht keine Indikation zur dosisintensivierten Therapie oder Hochdosistherapie. Hämatopoetische Wachstumsfaktoren oder eine Stammzelltransplantation sollten nicht routinemäßig eingesetzt werden [Lorigan et al. 2005].

## 2.5 Prognose des Bronchialkarzinoms

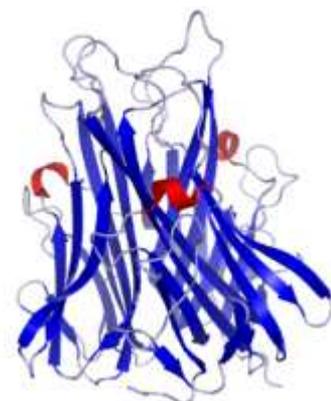
Beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom werden für das Stadium I Fünfjahresüberlebensraten von 60-70 %, für das Stadium II von 40-60 % erreicht [Mountain 1997]. Im Stadium IIIA mit präoperativ histologisch gesichertem Befall mediastinaler Lymphknoten liegen die Fünfjahresüberlebensraten nach Operation und Strahlentherapie unter 10 % [Pearson et al. 1982].

Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom beträgt die mittlere Überlebenszeit für die LD 14-20 Monate, die Zwei- und Fünfjahresüberlebensraten betragen 20-40 % bzw. 10 %. Die mittlere Überlebenszeit der ED liegt bei sieben bis zehn Monaten, die Zweijahresüberlebensrate ist mit < 5% sehr gering. Das Gesamtüberleben über drei bis fünf Jahre in weniger ausgesuchten Patientengruppen ist < 5 % [Chrystal et al. 2004, Zochbauer-Müller et al. 1999, Hoffmann et al. 2000, Thatcher et al. 2005].

## 2.6 TNF- $\alpha$

Zytokine allgemein sind lösliche Proteine und Peptide, die als hochspezifische Mediatorsubstanzen bereits in nano- bis pikomolaren Konzentrationen biologisch wirksam sind und Interaktionen zwischen unterschiedlichen Zellen vermitteln und regulieren [Burger et al.1998].

Humanes TNF- $\alpha$  ist ein pleiotropes Zytokin, das eine zentrale Rolle bei inflammatorischen Prozessen und der Apoptose spielt [Kwon et al. 1999, Idriss, Naismith 2000, Sedgwick et al. 2000]. Es wird als 26 kDa schweres membrangebundenes Protein, bestehend aus 233 Aminosäuren synthetisiert [Pennica et al. 1984, Wang et al. 1985]. Es beinhaltet eine aus 30 Aminosäuren bestehende zytoplasmatische Domäne, ein 26 Aminosäuren langes membrangebundenes Segment und eine aus 177 Aminosäuren bestehende extrazelluläre Region aus einer 20 Aminosäure umfassenden Membranbindungsregion und einem 17 kDa schweren, aus 157 Aminosäuren bestehenden Segment [Ishisaka et al. 1999, Kriegler et al. 1988]. Die Kristallstruktur von TNF- $\alpha$  zeigt Abb. 2.



**Abb. 2: Kristallstruktur von TNF- $\alpha$**

TNF- $\alpha$  wird intrazellulär zusammengesetzt und bildet ein transmembranöses, nichtkovalent gebundenes homotrimeres unreifes Protein. Die lösliche 157 kDa schwere Form des trimerischen TNF- $\alpha$  wird vom C-Ende des transmembranösen Proteins durch die Aktivität des TNF- $\alpha$  Converting Enzyms (TACE), einer membrangebundenen Disintegrin-Metalloprotease, freigesetzt [Moss et al. 1997]. 80 % der Aminosäuren stimmen beim humanen TNF- $\alpha$  und bei dem der Maus überein, und beide weisen eine bedeutende speziesübergreifende Bioaktivität auf [Pennica et al. 1985]. Menschliche Zellen, einschließlich B-Zellen [Corcione et al. 1997], colonständiger Epithelzellen [Jung et al. 1995], natürlicher Killerzellen und hepatischer natürlicher CD3+CD56+-T-Zellen [Doherty et al. 1999], Makrophagen [Jovanović et al. 1998] und Mastzellen [Cuturi et al. 1987] können TNF- $\alpha$  sezernieren.

Die wichtigsten humanen Rezeptoren für TNF- $\alpha$  sind der TNF RI/TNFRSF1A und der TNF RI/TNFRSF1B. TNF RI/TNFRSF1A ist ein 55-60 kDa, aus 415 Aminosäuren bestehendes Typ I-transmembranöses Glykoprotein, das TNF- $\alpha$  mit hoher Affinität bindet [Schall et al. 1990, Grell 1996]. Die zytoplasmatische Domäne dieses Rezeptors ist bedeutend für die Anwesenheit einer 80 Aminosäure-langen „Todes-Domäne“, die Apoptose vermitteln kann [Baker, Reddy 1998]. TNF RI/TNFRSF1B ist ein 75-80 kDa Glykoprotein, das TNF- $\alpha$  ebenfalls mit hoher Affinität bindet [Dembic et al. 1990, Smith et al. 1990]. Während TNF RI und TNF RII eine typische TNF R-Struktur besitzen, zeigen die Rezeptoren wenig Übereinstimmung in der Aminosäuresequenz. Obwohl jeder Rezeptor einzeln die TNF- $\alpha$ -Aktivität vermitteln kann, benötigen einzelne physiologische Aktivitäten die Anwesenheit und Interaktion beider Rezeptoren [Ruby et al. 1997, Lazdins et al. 1997, Pinckard et al. 1997].

TNF- $\alpha$  ist involviert in eine Vielzahl pathophysiologischer Prozesse. Es ist beteiligt an proinflammatorischen Vorgängen und wird in Makrophagen durch Lipopolysaccharide gramnegativer Bakterien induziert. TNF- $\alpha$  soll die inflammatorische Zellinfiltration durch die Hochregulierung von Leukozytenadhäsionsmolekülen in Endothelzellen fördern, wirkt chemotaktisch auf Monozyten und aktiviert durch Steigerung von NO<sub>2</sub>-/O<sub>2</sub>-/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> von Phagozyten ausgehende Zerstörungsprozesse [Vassalli 1992]. Kachexie und körperliche Auszehrung wurden auch mit zirkulierendem TNF- $\alpha$  assoziiert.

Das TNF- $\alpha$ -kodierende Gen ist in der hoch polymorphen MHC-Region auf dem Chromosom 6 an Position 21.3 lokalisiert [Hajeer et al. 2000]. Der MHC ist die polymorpheste Region des

gesamten Genoms mit den am dichtesten nebeneinander liegenden Genen. Daher existieren viele „single nucleotide“ Polymorphismen (SNP's) innerhalb und um das TNF- $\alpha$ -Gen. Sie befinden sich dem Gen vorgeschaltet an den Positionen -1031, -863, -857, -851, -488, -419, -376, -308, -238, -163 und -49 relativ gesehen zum Startpunkt der Transkription [Mira et al. 1999, D'Alfonso, Richiardi 1996]

### 2.7 Pneumonitis und Lungenfibrose

Die radiogene Lungenschädigung wurde erstmals 1898, kurz nach der Entwicklung der Röntgenstrahlung beschrieben [Bergonie, Teissier 1898]. Die Unterscheidung zwischen zwei zeitlich getrennten Arten der radiogenen Pneumopathie, radiogener Pneumonitis (während bzw. bis 6 Monate nach Bestrahlung) und strahleninduzierter Lungenfibrose (ab 6 Monate nach Bestrahlung), wurde 1925 getroffen [Evans, Leucutia 1925]. Beide Arten der radiogenen Lungenschädigung werden heute bei Patienten beobachtet, die sich einer Thoraxbestrahlung bei Malignomen der Lunge, der Brust oder bei hämatologischen Krebserkrankungen unterzogen haben.

Die Symptomatik der radiogenen Pneumonitis besteht je nach Ausdehnung des betroffenen Lungenareals in Ruhe- bzw. Belastungsdyspnoe, Reizhusten und subfebrilen Temperaturen. Die chronische Form des radiogenen Lungenschadens, die pulmonale Fibrose geht einher mit einer irreversiblen Vernarbung des Lungenparenchyms mit erheblichen Störungen des Gasaustausches.

#### 2.7.1 Pathophysiologie und Histopathologie

Eine zentrale Rolle bei der Lungenschädigung durch Bestrahlung scheint die Schädigung der Typ-II-Pneumozyten und der Endothelzellen zu spielen. Infolge einer strahleninduzierten Schädigung kann die Separierungsfunktion der alveolokapillären Membran, zusammengesetzt aus Ausläufern der Typ-I- und II-Pneumozyten (Alveolarepithel) und dem Kapillarendothel, gestört werden. Dadurch kommt es zum gestörten Gasaustausch. Die Schädigung der Endothelzellen führt zu einer erhöhten Permeabilität der Gefäßwände mit interstitiellem Ödem und zu Perfusionsstörungen [Molls, van Beuningen 1991].

Nach Rubin und Cassaret kann der radiogene Lungenschaden in drei Phasen eingeteilt werden [Rubin, Cassaret 1968]:

Latenzphase (bis zu vier Wochen nach Bestrahlung, klinisch ohne Symptomatik):

Hierbei zeigen sich elektronenmikroskopisch typische ultrastrukturelle Läsionen der Typ-I- und II-Pneumozyten und des Endothels. Diese morphologischen Veränderungen umfassen eine Dilatation des endoplasmatischen Retikulums und der Mitochondrien ebenso wie Plasmamembranschäden. Die Typ-II-Pneumozyten produzieren und sezernieren Surfactant, das ein Kollabieren der Alveolen während der Expiration verhindert. Die Lamellarkörperchen der Typ-II-Pneumozyten, die die Phospholipid- und Proteinkomponente des Surfactant speichern, sind vergrößert und unregelmäßig geformt. Es schließt sich eine Exsudation von Fibrin in den Alveolarraum an. Weiterhin kommt es zu einem Ablösen der Typ-I-Pneumozyten. Am ehesten bedingt durch die Membranveränderungen besteht eine erhöhte Kapillarpermeabilität, die zu einem interstitiellen Ödem führt. Das Anschwellen der Endothelzellen und deren Ablösen von der Basalmembran bewirken eine Obstruktion von Kapillaren. Diese histomorphologischen Alterationen sind dosisabhängig und bei einer Einzelbestrahlung erst ab Bestrahlungsdosen von 10-20 Gy zu beobachten.

Intermediärphase (3-4 Wochen bis mehrere Monate nach Bestrahlung):

In dieser Phase lassen sich bereits lichtmikroskopische Veränderungen nachweisen. Sie sind gekennzeichnet durch eine weitere Exsudation von Proteinen in den Alveolarraum, eine Verdickung der Alveolarsepten, ein interstitielles Ödem, eine Obstruktion der Kapillaren durch Thrombozytenaggregate, Fibrin- und Kollagenablagerungen, einen weiteren Verlust von Typ-I-Pneumozyten, eine Hyperplasie und Zunahme der Typ-II-Pneumozyten sowie eine Infiltration des Lungenparenchyms mit inflammatorischen Zellen.

Spätphase (ab 6 Monate nach Bestrahlung):

Sie entspricht dem klinischen Bild der pulmonalen Fibrose und ist charakterisiert durch einen Verlust von Kapillaren, einer ausgeprägten Verdickung der Alveolarsepten, einer Verkleinerung des Alveolarraums sowie einer generalisierten Fibrosierung infolge vermehrter Kollagenablagerung.

### 2.7.2 Zytokine und ihre Rolle bei der Entwicklung der radiogenen Pneumopathie

Die molekulargenetischen Merkmale des radiogenen Lungenschadens sind noch unzureichend geklärt. So sind die konkreten Mechanismen, die zur Fibrosierung führen, in ihrer Bedeutung und Interaktion nur teilweise erforscht. Rodemann et al. konnten aber zeigen, dass ionisierende Strahlung eine vorzeitige Differenzierung der Fibroblasten in postmitotische Fibrozyten mit erhöhter Kollagensynthese induziert [Rodemann et al. 1991, 1996, Rodemann, Bamberg 1995]. Eine Vermutung ist, dass die Schädigung der Endothelzellen und der Typ-II-Pneumozyten die initialen Ereignisse einer radiogenen Lungenschädigung darstellen. Hierbei scheinen neben der direkten Zellschädigung bzw. -zerstörung auch inflammatorische und fibrogene Mechanismen eine wesentliche Rolle zu spielen, wobei hierbei Zytokine als wichtige Mediatoren der Strahlenantwort des Normalgewebes fungieren.

Den direkten Einfluss von TNF- $\alpha$  auf inflammatorische Prozesse mit anschließender Lungenfibrose konnten Sime et al. zeigen, indem sie mithilfe eines replikationsdefizienten Adenovirus cDNA von TNF- $\alpha$  in Rattenlungen transferierten und dadurch eine Inflammation mit Neutrophilen, Makrophagen und Lymphozyten und in geringerem Ausmaß auch Eosinophilen nachwiesen. Nachdem die Akkumulation inflammatorischer Zellen nachgelassen hatte, wurde die beginnende Fibrosierung mit Akkumulation von Fibroblasten und der Ablagerung von Proteinen der extrazellulären Matrix offenbar [Sime et al. 1998]. Diesem fibrotischen Prozess vorangehend konnte eine Überexpression von TGF- $\beta$  in der BAL nachgewiesen werden. Aus diesen Beobachtungen wurde geschlossen, dass TNF- $\alpha$  in normalem Lungengewebe zu entzündlichen Prozessen führe und dass die weitergehenden fibrotischen Prozesse durch eine sekundäre TGF- $\beta$ -Hochregulierung bedingt seien.

Durch Bestrahlung werden zunächst von den Bronchialepithelzellen sowie von den inflammatorischen Zellen die Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6 und TGF- $\beta$  freigesetzt. In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass dieser Prozess bereits in den ersten Tagen nach Ganzlungenbestrahlung auftritt [Finkelstein et al. 1994, Johnston et al. 1995, 1996, Yi et al. 1996, Rube et al. 2002]. Die Expression proinflammatorischer Zytokine, insbesondere TNF- $\alpha$  scheint hierbei die Zytokinkaskade zu initiieren und im weiteren Verlauf den Entzündungsprozess zu unterhalten [Rube et al. 2005, Chiang et al. 2005]. TGF- $\beta$  stimuliert indirekt über PDGF die Fibroblastenproliferation und bewirkt eine terminale Differenzierung der Progenitorfibroblasten zu Kollagen-synthetisierenden Fibrozyten, was schließlich zu einer histologisch nachweisbaren Fibrosierung führt [Rubin et al. 1995]. Der mit zunehmendem Fibrosierungsgrad des Lungengewebes erhöhte Anteil positiver Fibroblasten deutet darauf hin, dass die Synthese von TGF- $\beta$  durch Fibroblasten mit einer Progression der Fibrose assoziiert ist [Franko et al. 1997, Hakenjos et al. 2000, von Pfeil et al. 2002, Rodemann et al. 1996]. Eine fraktionierte Bestrahlung kann diese Zytokinexpression prolongieren [Hong et al. 1999]. Die Expression der Zytokine korreliert hierbei mit der applizierten Strahlendosis [Rube et al. 2002]. Immunhistochemisch konnten Rube et al. nachweisen, dass vor allem im Bronchialepithel Zytokine im Verlauf der radiogenen Lungenreaktion gebildet werden und dass nur einige Alveolarmakrophagen an der Reaktion beteiligt sind [Rube et al. 2005]. Ähnliche Beobachtungen zur unterschiedlichen Wichtigkeit der Zellen der BAL, also der Zellen aus dem Alveolarraum und der Zellen des Lungenparenchyms machten auch andere Untersucher [Chiang et al. 2005, Hong et al. 2003]. Die unterschiedliche genetische Prädisposition gegenüber eines radiogenen Lungenschadens konnte zumindest teilweise an radiosensitiven- und resistenten Mäusestämmen geklärt werden. Während bei den CBA- und C3H-Mausrassen die akute Entzündungsreaktion des Lungengewebes nach Strahlenexposition ohne nachfolgende Fibrosierung abklingt, findet man bei C57BL-Mausstämmen eine ausgeprägte Fibrosierungsreaktion der Lunge [Dileto et al. 1996, Franko, Sharplin 1994, Franko et al. 1991, Sharplin, Franko 1989]. Hierbei scheint die unterschiedliche Anfälligkeit der einzelnen Mausstämmen aus differierenden Zytokinexpressionsmustern zu resultieren [Johnston et al. 1995], insbesondere die Produktion von TGF- $\beta$  durch Fibroblasten scheint mit der Progression einer Pneumonitis assoziiert zu sein [Franko et al. 1994].

Eines der Gene von Interesse ist der M6P/OGF2R-Locus, seit nachgewiesen werden konnte, dass der Verlust der Heterozygotie auf diesem Locus mit der steigenden Entwicklung einer Lungenfibrose und erhöhter TGF- $\beta$ -Spiegel korreliert [Kong et al. 2001].

Haston et al. fanden mehrere genetische Faktoren auf Chromosom 1, 6, 17 und 18, die für etwa 70 % der Anfälligkeit von C57BL/6J-Mäusen gegenüber einer radiogenen Lungenschädigung verantwortlich gemacht werden können [Haston et al. 2002].

### 2.7.3 Prognose der radiogenen Pneumopathie

Die Pneumonitis klingt nach mehreren Wochen bis Monaten ab und kann in eine irreversible Fibrose des bestrahlten Lungenvolumens übergehen, die entweder asymptomatisch bleiben oder zu einer restriktiven Lungenfunktionsstörung führen kann, deren Schweregrad direkt vom betroffenen Lungenvolumen abhängig ist. Bei ausgeprägter Fibrose kann sich ein Cor pulmonale entwickeln [Morgan et al. 1995].

Bei lungengesunden Patienten, die mit kleinem Volumen (Mammakarzinom) oder niedriger Dosis (Morbus Hodgkin) bestrahlt werden, ist eine Reduktion der Lungenfunktion (FEV1 und DLCO) innerhalb der ersten drei bis sechs Monate mit anschließender Erholung auf etwa 95% des Ausgangswertes innerhalb von 24 Monaten nach Bestrahlung zu beobachten [Theuws 1999]. Der Zusammenhang von radiologisch definierter Pneumonitis und Fibrose ist nicht sicher geklärt. Möglicherweise kann sich eine mäßiggradige Fibrose auch ohne vorangegangene Pneumonitis entwickeln und umgekehrt eine Pneumonitis vollständig zurückbilden [Koc 2002, Ooi 2001, Schratte-Sehn 1993].

Daher wird häufig in der Literatur der Begriff der radiogenen Pneumopathie angewandt.

### 2.7.4 Faktoren, welche die Reaktion auf die Bestrahlung beeinflussen

Das Risiko der radiogenen Lungenschädigung steht direkt im Zusammenhang mit dem Volumen der bestrahlten Lunge [Morgan et al. 1995, Rubin, Cassaret 1968]. Das Risiko ist höher bei größeren Lungenvolumina in den tangentialen Feldern, Behandlung der supraclavikulären Region, des axillären Apex, und der inneren mammillären Regionen, sowie bei einer zusätzlichen Chemotherapie, wobei hier das Risiko für einen strahlenbedingten Lungenschaden bei Gebrauch einer simultanen nochmals größer ist als bei einer sequentiellen Chemotherapie [Lingos et al. 1991, Marks et al. 2000]. Insbesondere die Chemotherapeutika Dactinomycin, Bleomycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Mitomycin und rekombinantes Interferon- $\alpha$  gelten als Sensitizer gegenüber einer Bestrahlung [McDonald et al. 1995, Rancati et al. 2003]. Aber auch die V20, also das Gesamtvolumen der Lunge, das mit mehr als 20 Gy bestrahlt wird, als auch die mittlere Lungendosis [Jenkins et al. 2003] scheinen mit einer radiogenen Pneumopathie zu korrelieren.

Sowohl die Gesamtstrahlendosis, mit der die Lunge bestrahlt wird [Movsas et al. 1997, Carruthers, Wallington 2004, Kwa et al. 1998], als auch die Einzeldosis [Roach et al. 1995] sind kritische Faktoren bei der Entstehung des radiogenen Lungenschadens. Eine Dosis in zwei Fraktionierungen zu verabreichen scheint das Risiko im Vergleich zur Applikation der gleichen Tagesdosis in einer Fraktion zu verringern [Roach et al. 1995, Segawa et al. 1997, Gopal et al. 2001].

Eine vorherige Thoraxbestrahlung, ein Volumenverlust durch einen Lungenkollaps, eine Rauchervergangenheit, ein schlechter Allgemeinzustand vor Behandlung, eine schlechte Lungenfunktion vor Behandlung, eine COPD, weibliches Geschlecht, und ein Steroidentzug während der Bestrahlung waren auch mit einem erhöhten Risiko der radiogenen Pneumonitis assoziiert [McDonald et al. 1995].

## 2.7.5 Diagnostik der radiogenen Pneumopathie

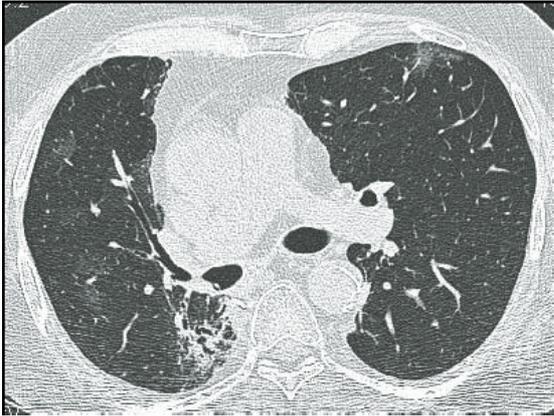
Die Diagnostik des radiogenen Lungenschadens stützt sich einerseits auf die Klinik, andererseits auf die im weiteren beschriebenen diagnostischen Hilfsmittel.

### 2.7.5.1 Lungenfunktion

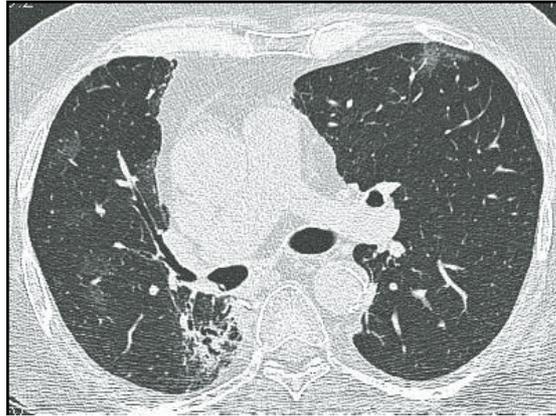
Ein frühes und sensitives Zeichen der Pneumonitis ist die Reduktion der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) aufgrund der gestörten alveolo-kapillären Diffusionsstrecke, eine verminderte forcierte Vitalkapazität (FVC) und ein geringeres forciertes expiratorisches Sekundenvolumen (FEV1) [McDonald et al. 1995]. Diese Parameter können sich auch mehr als zwei Jahre nach Therapie eines Lungenkarzinoms weiter verschlechtern (FVC und FEV1 um ca. 7-9 %, DLCO um ca. 3,5 % jährlich).

### 2.7.5.2 Bildgebende Verfahren

Die konventionelle Röntgen-Thorax-Aufnahme zeigt nur bei ausgeprägter Pneumonitis nach großen Bestrahlungsvolumina die pathognomonische milchglasartige Trübung und kann während der subakuten Phase unauffällig sein. Die hoch auflösende Computertomographie (HRCT) ist wegen ihrer hohen Sensitivität das Verfahren der Wahl [Schratter-Sehn et al. 1993]. Charakteristisch im Stadium I vier bis acht Wochen nach Strahlentherapie ist eine milchglasartige Trübung als Ausdruck des interstitiellen Ödems (Stadium I) [Sigmund et al. 1993]. Anschließend werden im Stadium II eine verstärkte unscharfe interstitielle Zeichnung sowie fleckförmige, teilweise konfluierende Infiltrate sichtbar. Bei Übergang in die Fibrose demarkieren diese sich schärfer. Durch fibrotische Schrumpfungsprozesse werden im Lauf von Monaten und Jahren dann im Stadium III die Infiltrate streifenförmig, die Lungenstrukturen werden verzogen und, bei ausgeprägter Fibrose, die Mediastinalorgane verlagert. Die Veränderungen sind nicht spezifisch für die Pneumonitis, eine Differenzierung der Pneumonitis von anderen interstitiellen pulmonalen Erkrankungen gelingt durch die Verteilung der Veränderungen im Bestrahlungsfeld und den zeitlichen Zusammenhang zur Radiotherapie. Die radiologischen Zeichen der radiogenen Pneumopathie treten nach Bestrahlung mit  $\geq 40$  Gy bei 70 bis 100 % der Patienten auf. Das radiologische Bild und die klinische Symptomatik korrelieren nur selten, da die klinische Symptomatik vor allem durch das betroffene Lungenvolumen und die Funktion des verbleibenden Lungenvolumens bestimmt wird [McDonald et al. 1995].



**Abb. 3a: symptomatische Pneumonitis vier Wochen nach Strahlentherapie**



**Abb. 3b: Fibrotische Residuen sechs Monate nach Strahlentherapie**

### **2.7.5.3 Nuklearmedizin**

Das Ventilationsperfusionsszintigramm zeigt häufiger eine Störung der Perfusion (50-90 %) als der Ventilation (35-45 %), wahrscheinlich aufgrund pathologischer vaskulärer Shunts. In der SPECT (Single Photon Emission Computed Tomographie) zeigt sich eine der Dosisverteilung der Strahlentherapie zuzuordnende regionale Minderperfusion [Boersma et al. 1995, Marks et al. 1997, Theuws et al. 1998]. Dieses Verfahren ist nicht gut reproduzierbar und korreliert schwach mit den Lungenfunktionsstörungen. In der Positronenemissionstomographie (PET) korreliert die vermehrte Anreicherung mit dem Schweregrad der Pneumopathie und kann einem Tumor vergleichbare Werte erreichen, so dass die Differenzialdiagnose Tumorrezidiv nur mit Hilfe der Computertomographie möglich ist [Nestle et al. 2002].

### 2.7.6 Inzidenz der radiogenen Pneumopathie

Die Literaturangaben bezüglich der Inzidenz des radiogenen Lungenschadens sind sehr unterschiedlich. Dies beruht vor allem auf der Schwierigkeit der Diagnostik. Hierfür verantwortlich sind zum einen die unterschiedlich intensiven Nachkontrollen der verschiedenen Kliniken, sowie die differierende Sensitivität der verwendeten diagnostischen Verfahren (konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax, CT, HRCT des Thorax etc.) [Herrmann et al. 1995].

Insbesondere die unspezifischen Befunde eines radiogenen Lungenschadens, sowohl klinisch als auch in der bildgebenden Diagnostik und den Labortests, machen die Diagnose einer radiogenen Pneumopathie schwierig. Differentialdiagnostisch sind z.B. alle anderen Arten einer Pneumonie, sowie ein Tumorprogress, sowohl für die klinische Symptomatik als auch für auffällige Befunde möglich. Zudem korrelieren Klinik und morphologische Veränderungen in der Bildgebung nicht eindeutig. Daher schwanken die Angaben in der Literatur zur Häufigkeit der strahleninduzierten Pneumopathie bei der Bestrahlung von Bronchialkarzinomen bezüglich der klinischen Symptomatik zwischen 5-15 % und beim Nachweis entsprechender radiographischer Veränderungen um ca. 65 % [McDonald et al. 1995].

### 2.7.7 Therapie der radiogenen Pneumopathie

Als einziges Medikament in der Behandlung der radiogenen Pneumonitis sind bisher nur die Kortikosteroide als antiinflammatorische Medikamente etabliert. Mit ihrer Hilfe kann insbesondere auch die strahleninduzierte Zytokinexpression reduziert werden [Hong et al. 1999].

Eine andere zytoprotektive Substanz ist Ethyol (Amifosten), das sowohl die Expression als auch die Aktivierung von TGF- $\beta$  im Lungengewebe von Versuchstieren supprimiert. Die durch Amifosten bedingte erniedrigte TGF- $\beta$  Konzentration korrelierte dabei mit einer Reduktion der funktionellen und histologischen Veränderungen der strahleninduzierten Lungenschädigung [Vujasković et al. 2002].

Es konnte auch gezeigt werden, dass durch Pentoxyphyllin, einem TNF- $\alpha$ -Synthese-Inhibitor, die TNF- $\alpha$  Expression auf mRNA- und Proteinebene, aber auch die inflammatorische Zellinfiltration des Lungenparenchyms reduziert werden können [Rübe et al. 2002].

Darüber hinaus existieren tierexperimentelle Untersuchungen zur radioprotektiven Genterapie mit der intratrachealen Injektion eines MnSOD-Plasmid/Liposom-Komplexes, der bei C57BL/6-Mäusen eine leicht reduzierte mRNA-Expression von TNF- $\alpha$ , Interleukin und TGF- $\beta$  im Lungengewebe zeigte. In diesem Falle konnte eine Korrelation der veränderten Zytokin-mRNA-Expression mit einer geringeren Inzidenz einer strahleninduzierten Alveolitis bzw. Fibrose bei diesen Versuchstieren nachgewiesen werden [Epperly et al. 1998].

Inwieweit Zytokine selbst zur Prävention bzw. Therapie einer strahleninduzierten Gewebsschädigung eingesetzt werden können, wird Grundlage weiterer Forschung sein [Nieder et al. 2003, Schultze-Mosgau et al. 2003].

Aber auch Medikamente, die die Kollagensynthese hemmen, könnten wirksam sein in der Behandlung der radiogenen Pneumopathie. Hierzu gehören Colchicin, Penicillamin, IFN- $\gamma$  oder Pirfenidon, wobei hierzu aber kontrollierte Studien beim Menschen fehlen.

Azathioprin und Cyclosporin A waren in Einzelfällen beide effektiv in der Behandlung der Symptome der radiogenen Pneumopathie. Diese Substanzen könnten bei Patienten eingesetzt werden, die Kortikosteroide nicht tolerieren [McCarty et al. 1996, Muraoka et al. 2002].

Es wurde gezeigt, dass Captopril die strahleninduzierte Lungenfibrose bei Ratten reduzieren kann [Ward et al. 1989]. Ein retrospektiver Vergleich der Inzidenz des strahleninduzierten Lungenschadens zwischen Patienten, die einen ACE-Hemmer einnahmen und denen, die keinen nahmen, konnte keinen protektiven Effekt der ACE-Hemmer zeigen. Hierbei schienen aber die Serumkonzentrationen der ACE-Hemmer, die von den Patienten in der retrospektiven Studie eingenommen wurden, vergleichsweise geringer zu sein, als die, die im Tiermodell erreicht wurden.

### 2.8 Ziel dieser Untersuchung

Trotz aller experimenteller und klinischer Forschung und den damit verbundenen neuen Erkenntnissen in der Entwicklung der radiogenen Pneumonitis ist ein Großteil der Pathogenese dieser Erkrankung weiterhin unklar.

Die Strahlensensibilität der Lunge ist aber der dosislimitierende Faktor bei der Bestrahlung bösartiger Tumoren im Thorax, insbesondere des Bronchialkarzinoms.

Zwar konnten in der Vergangenheit Risikofaktoren für die Entstehung der strahleninduzierten Pneumonitis detektiert werden (Gesamtdosis, Fraktionierung, etc.), dennoch scheinen starke interindividuelle Unterschiede in der Entwicklung dieser Erkrankung zu existieren. Daher wird schon seit längerem eine unterschiedliche Prädisposition für die Entwicklung der radiogenen Pneumonitis angenommen.

Als wichtige Mediatoren der strahleninduzierten Pneumopathie gelten Zytokine, insbesondere TNF- $\alpha$ , für das in vielen tierexperimentellen Studien eine Korrelation zur Entwicklung eines radiogenen Lungenschadens gefunden werden konnte.

Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob auch bei Menschen, die sich aufgrund eines Bronchialkarzinoms einer Radiotherapie des Brusttraums unterzogen, erhöhte TNF- $\alpha$  Spiegel im Serum im Verlauf der Bestrahlung mit dem Auftreten einer radiogenen Pneumonitis korrelieren. Sollte sich hierbei ein Zusammenhang zeigen, könnte TNF- $\alpha$  als ein prognostisches Mittel dienen, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer radiogenen Pneumonitis schon frühzeitig zu detektieren, um dann möglicherweise die Bestrahlung anzupassen. So würde man bei Patienten, die aufgrund erhöhter TNF- $\alpha$ -Spiegel ein hohes Risiko für die Entwicklung einer radiogenen Pneumonitis hätten, die Gesamtdosis nicht weiter eskalieren, bzw. die Bestrahlung vorher abbrechen. Bei den Patienten, bei denen aufgrund niedriger TNF- $\alpha$  Spiegel die Entwicklung eines radiogenen Lungenschadens dann kaum zu erwarten wäre, könnte die Gesamtdosis weiter erhöht und somit möglicherweise eine bessere Heilungschance, zumindest aber eine bessere Tumorkontrolle erreicht werden.

## 3. Patienten und Methoden

### 3.1 Datengewinnung

Die Daten wurden prospektiv an 29 Patienten der strahlentherapeutischen Abteilung des Universitätsklinikums des Saarlandes Homburg erhoben, die von Oktober 2001 bis Juni 2003 aufgrund eines Bronchialkarzinoms mit einer Radiatio oder Radio-/Chemotherapie des Brustraums behandelt wurden.

Im Verlauf wurden fünf Patienten aus dem untersuchten Kollektiv ausgeschlossen. Bei ihnen war bedingt durch Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Tod oder Therapieabbruch der Beobachtungszeitraum nicht ausreichend.

Die Diagnostik wurde in der Inneren Medizin V, der Klinik für Radiodiagnostik und der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt.

Die Operationen wurden zum größten Teil in der Klinik für Herz-Thorax-Chirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt. Ein Patient wurde in der Thoraxklinik Heidelberg operiert.

Die Chemotherapien, die nicht simultan zur Radiotherapie verliefen, wurden ebenfalls in der Inneren Medizin V des Universitätsklinikums des Saarlandes verabreicht.

Die Patienten wurden vor geplanter Bestrahlung erfasst. Die Blutentnahmen erfolgten einmal wöchentlich während der Bestrahlung. Das erste Follow-Up einschließlich der bildgebenden Diagnostik wurde vier Wochen nach Beendigung der Bestrahlung, das zweite Follow-Up nach drei Monaten durchgeführt. Die weiteren Vorstellungen erfolgten in dreimonatlichen Abständen. Die feingeweblichen Untersuchungen wurden größtenteils in der Abteilung für allgemeine und spezielle Pathologie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt. Des weiteren erhielten wir Histologien aus den zytopathologischen Laboren Prof. Atay und Prof. Topalidis in Hannover, der Gemeinschaftspraxis Lang/Maschek in Hannover, der Thoraxklinik Heidelberg, des Klinikums Saarbrücken, der Gemeinschaftspraxis Bier/Scherer Saarbrücken und dem St. Johannis Krankenhaus in Landstuhl.

Die eigentliche Datenerhebung, einschließlich der Bestimmung der TNF- $\alpha$ -Spiegel erstreckte sich bis zum Dezember 2003, die Patienten wurden aber hinsichtlich der weiteren Entwicklung noch bis zum Dezember 2004 beobachtet.

### 3.2 Alter, Geschlecht und Karnofsky-Index

Alter und Geschlecht der Patienten wurden vor Beginn der Bestrahlung erfasst. Der Allgemeinzustand der Patienten wurde zudem anhand des Karnofsky-Index [Karnofsky 1948] erfasst.

### 3.3 Tumorspezifische Charakteristika

Es wurden die Tumorhistologie, das Grading, die Stadiengruppierung nach der UICC (4. Auflage 1997), sowie die Tumorlokalisation erfasst.

### 3.4 Therapiespezifische Charakteristika

#### 3.4.1 Bestrahlungsparameter und Strahlentherapiedauer

Die Strahlentherapie erfolgte bei allen Patienten nach computergestützter dreidimensionaler Bestrahlungsplanung am Linearbeschleuniger mit Photonen der Grenzenergie 6/23 MeV.

Es wurde das Planungszielvolumen (PTV) erfasst. Bei der PTV wird um das klinische Zielvolumen ein weiterer Sicherheitsabstand gezogen, mit dem physikalisch-technische Unsicherheiten der Bestrahlungsdurchführung, z.B. Randabfall der Dosisprofile, Reproduzierbarkeit der Lagerung der Patienten sowie medizinische Unsicherheiten wie z.B. Organbewegungen und Bewegungen des Patienten eingeschlossen werden.

Zudem wurden die V20, die V30, die GRD, also die Gesamtreferenzdosis (Wasser-Energie-Dosis im Referenzpunkt), sowie die mittlere Lungendosis (MLD), erfasst.

Das Fraktionierungsschema wurde wie in Tabelle 4 festgestellt.

**Tabelle 4: Fraktionierungsschema**

Normofraktionierte Radiotherapie (konventionell)	Es wird eine Dosis von 1,8 bis 2 Gy einmal täglich an fünf Tagen in der Woche appliziert
Hyperfraktionierte Radiotherapie	Gesamtdosis 5-20 % höher im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung, Einzeldosis < 2 Gy, Bestrahlung zweimal täglich, gleiche Gesamtbehandlungszeit
Akzelerierte Radiotherapie	Gesamtbehandlungszeit verkürzt, Einzeldosis unverändert im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung

Es wurde an fünf Tagen in der Woche bestrahlt. Da aufgrund von technischen (Wartung, Defekt etc.) oder terminlichen (z.B. Feiertagen) Gründen jedoch die Durchführung nicht immer möglich war, war die Dauer der Bestrahlung trotz gleicher Herddosis unterschiedlich lang.

### 3.4.2 Operative Therapie

Es wurde erfasst, ob bei den Patienten der Tumor reseziert worden war. Ob ein Tumor komplett reseziert werden konnte oder noch Tumoranteile zurückblieben, ist ein wesentlicher Prognosefaktor bei einem operativen Vorgehen in kurativer Intention. Tabelle 5 zeigt die R-Klassifikation, die 1987 von der UICC aufgenommen wurde.

**Tabelle 5: Resektionsergebnis**

R0	R1	R2
Kein Residualtumor	Residualtumor nur mikroskopisch	Residualtumor makroskopisch

### 3.4.3 Chemotherapie

Es wurde registriert, ob die Patienten eine Chemotherapie erhielten.

## 3.5 Radiogener Lungenschaden

Als strahleninduzierte Folge wurde die radiogene Pneumonitis als Frühreaktion untersucht.

### 3.5.1 Diagnose der radiogenen Pneumonitis

Die Diagnose der radiogenen Pneumonitis wurde sowohl klinisch, als auch mithilfe bildgebender Verfahren gestellt. Als Klassifikationssystem wurde die LENT-SOMA-Scale verwendet [Rubin et al. 1995]. Es wurde vor Beginn der Bestrahlung und zu den Nachsorgeterminen ein Röntgen des Thorax, eine CT bzw. HRCT der Lunge, sowie eine Lungenfunktion durchgeführt.

### 3.5.2 LENT-SOMA-Score

In nahezu allen bis heute publizierten Daten aus Strahlentherapie-Studien werden die von der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) vorgeschlagenen Kriterien verwendet, die meist Abwandlungen von für die Chemotherapie entwickelten akuten Toxizitäten sind. Die Einteilung erfolgt hier nach einer Fünf-Punktskala: 0= keine Nebenwirkung, 1=leichte, 2=mäßige, 3=schwere, 4=lebensbedrohliche Nebenwirkung.

1995 hat eine gemeinsam von der amerikanischen und der europäischen Strahlentherapiegesellschaft (RTOG/EORTC) eingesetzte Kommission auf der Basis dieser älteren Scoring-Systeme und das von Dische entwickelte Dictionary of Radiation Morbidity (1989) erstmalig ein umfassendes Bewertungssystem LENT-SOMA vorgeschlagen [Rubin et al 1995].

Die Akronyme LENT-SOMA, wie in den Tabellen 6a-b dargestellt, haben hierbei folgende Bedeutung:

- LENT = Late Effects of Normal Tissue
- SOMA = Subjective, Objective, Management and Analytic Categories

Auch der LENT-SOMA-Score verwendet analog zu anderen Klassifikationen vier abgestufte Schweregrade: „Grad 1“ bis „Grad 4“, die Grade „0“ und „5“ werden nicht separat aufgeführt und kennzeichnen keine bzw. letale Spätfolgen oder ein vollständiges Organversagen. Im Gegensatz zu der in der bisherigen Klassifikation der EORTC/RTOG geläufigen englischen Begriffe Grad 1 „mild“, Grad 2 „moderate“, Grad 3 „severe“ und Grad 4 „life threatening“ wurden genauere und organspezifische Modifikationen eingeführt, die prinzipiell alle durch onkologische Therapiemaßnahmen ausgelösten Spätfolgen, einschließlich chirurgischer, chemo- oder radiotherapeutischer Maßnahmen, sowohl allein als auch in kombinierten Therapiekonzepten berücksichtigt.

- Subjektiv (S): Beschreibung von speziellen Symptomen durch subjektive Angaben des Patienten, z.B. hinsichtlich der Intensität und Frequenz von Nebenwirkungen
- Objective (O): Beschreibung objektiver Befunde nach körperlicher Untersuchung durch den Arzt, nach Durchführung und Beurteilung von bildgebenden Verfahren oder nach Bestimmung und Bewertung non relevanten Laborwerten, so z.B. hinsichtlich der Ausprägung der Entwicklung von Ödemen, von Gewichtsverlust, von speziellen Organschäden und anderen morphologisch fassbaren Organveränderungen (z.B. durch Biopsie).
- Management (M): Beschreibung der Reversibilität und Therapierbarkeit von eingetretenen Nebenwirkungen durch spezifische therapeutische Maßnahmen, z.B. in Bezug auf den Einsatz von Schmerzmitteln. Es ist auch anzunehmen, dass ein geringerer Grad an Nebenwirkungen vorliegt, wenn nur medikamentöse Therapien zur Abwendung bzw. Behandlung von Spätfolgen notwendig sind als wenn eine chirurgische Intervention erfolgen muss.
- Analytic (A): Beschreibung von Analyseverfahren zur Quantifizierung und Validierung einmal eingetretener Spätfolgen. Die damit erhobenen objektiven Befunde können vom subjektiven oder objektiven Schweregrad der anderen Kategorien abweichen.

**Tabelle 6a: LENT-SOMA Teil 1**

<b>Subjektiv</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Husten	Gelegentlich	Intermittierend	Persistierend	Refraktär
Dyspnoe	Dyspnoe bei starker Belastung	Dyspnoe bei leichter Belastung	Ruhedyspnoe, alle Aktivitäten beeinflussend	Verhindert alle körperlichen Aktivitäten
Brustschmerzen/-beschwerden	Gelegentlich und minimal	Intermittierend und tolerabel	Persistierend und stark	Refraktär und quälend
<b>Objektiv</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Lungenfibrose/ Pneumopathie	Radiologische Veränderungen	Ungleichmäßige dichte radiologische Veränderungen	Dichte konfluierende radiologische Veränderungen im Strahlenfeld	Dichte Fibrose, schwere Vernarbung und Retraktion der normalen Lunge
Lungenfunktion	10%-25% Reduktion des Atemvolumens und/oder Diffusionskapazität	>25%-50% Reduktion des Atemvolumens und /oder Diffusionskapazität	>50%-75% Reduktion des Atemvolumens und/oder Diffusionskapazität	>75% Reduktion des Atemvolumens und/oder Diffusionskapazität
<b>Management</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Schmerzen	Gelegentlich Nicht-narkotisch	Regelmäßig Nicht-narkotisch	Regulär narkotisch	Chirurgische Intervention
Husten		Nicht-narkotisch	Narkotisch, intermittierend Kortikosteroide	Respirator, kontinuierlich Kortikosteroide
Dyspnoe		Gelegentlich Sauerstoff	Kontinuierlich Sauerstoff	

**Tabelle 6b: LENT-SOMA Teil 2**

<b>Analytisch</b>					
Lungen- Funktionstest	Abnahme auf >75%-90% des Wertes vor Bestrahlung	Abnahme auf >50%-75% des Wertes vor Bestrahlung	Abnahme auf >25%-50% des Wertes vor Bestrahlung	Abnahme auf ≤25% des Wertes vor Bestrahlung	J/N Datum:  J/N Datum
DLCO	Abnahme auf >75%-90% des Wertes vor Bestrahlung	Abnahme auf >50%-75% des Wertes vor Bestrahlung	Abnahme auf >25%-50% des Wertes vor Bestrahlung	Abnahme auf ≤25% des Wertes vor Bestrahlung	J/N Datum:
% O <sub>2</sub> /CO <sub>2</sub> - Sättigung	>70% O <sub>2</sub> ≤50% CO <sub>2</sub>	>60% O <sub>2</sub> ≤60% CO <sub>2</sub>	>50% O <sub>2</sub> ≤70% CO <sub>2</sub>	≤50% O <sub>2</sub> >70% CO <sub>2</sub>	J/N Datum:
CT/MRT Perfusionsszinti- graphie BAL	Abschätzung des Lungenvolumens und Fibrosezonen Abschätzung des Lungendurchblutung und der Alveolarfüllung Einschätzung von Zellen und Zytokinen				J/N Datum:  J/N Datum:  J/N Datum:

Der LENT-Score errechnet sich wie folgt: Man vergibt für jeden der acht „SOM“-Parameter die entsprechende Punktzahl, wobei bei fehlenden Nebenwirkungen die Punktzahl 0 vergeben wird, addiert die Punkte anschließend und teilt das Ergebnis durch acht.

## 3.6 Therapieverlauf

### 3.6.1 Therapieansprechen

Es wurde das Therapieansprechen erfasst. Hierbei erfolgte die Einteilung nach den WHO-Kriterien laut Tabelle 7.

**Tabelle 7: Therapieansprechen**

Komplette Remission (CR)	Vollständige Rückbildung von Tumor oder Tumorherden oder tumorbedingten Krankheitssymptomen (Vollremission).
Partielle Remission (PR)	Rückbildung von Tumor und Tumorherden um >50 % (Teilremission).
Minimale Remission (MR)	Rückbildung um 25-50 % (minimal response)
No change (NC)	Keine, allenfalls geringe Rückbildung (< 25 %) der Tumormasse.
Progression (PD)	Fortschreiten der Erkrankung

### 3.6.2 Überleben

Es wurde erfasst, wie viele Patienten bis zum 31.12.2004 noch lebten und ob die Todesursache tumorbedingt war oder nicht.

### 3.7 Bestimmung von TNF- $\alpha$

Den Patienten wurde vor, einmal wöchentlich und zu den angegebenen Untersuchungszeitpunkten Blut abgenommen. Dabei wurde EDTA-Blut verwendet. Das Blut wurde für 60 Minuten auf Eis inkubiert, anschließend bei  $-6\text{ }^{\circ}\text{C}$  für 30 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde anschließend bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  aliquotiert. Die Bestimmung von TNF- $\alpha$  erfolgte mit Quantikine<sup>®</sup> HS von R&D Systems. Hierbei handelt es sich um ein Festphasen-ELISA, mit dem TNF- $\alpha$  in den Überständen von Zellkulturen, Serum und Plasma bestimmt werden kann. Die Untersuchung dauert zwischen dreieinhalb und viereinhalb Stunden, abhängig vom Startmaterial. Es wird ein monoklonaler Antikörper spezifisch für TNF- $\alpha$ , vorbeschichtet auf eine 96-Well-Mikrotiterplatte verwendet. Die Kontrollen (rekombinantes humanes TNF- $\alpha$ ) und die Proben werden auf das Medium gegeben und TNF- $\alpha$  wird durch den Antikörper gebunden. Um alle ungebundenen Substanzen zu entfernen, wird die Mikrotiterplatte gewaschen und anschließend mit einem enzymgebundenen polyklonalen Antikörper, spezifisch für TNF- $\alpha$  bestückt. Die Platte wird noch einmal gewaschen, um alle ungebundenen Antikörper-Enzym-Komplexe zu entfernen. Anschließend wird die Substratlösung hinzugegeben und die Farbentwicklung kann beginnen (sie entwickelt sich im Verhältnis zur initial gebundenen Menge an TNF- $\alpha$ ). Für die Analyse wird die Farbentwicklung gestoppt und die Farbintensität gemessen.

### 3.8 Statistische Analyse

Bei stetigen Daten erfolgte die Nennung des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Minimums, sowie des Maximums. Bei zwei zu vergleichenden Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test für nichtparametrische Variablen, bei mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Lagen kategoriale Daten vor, wurden zur graphischen Darstellung teilweise Säulen- und Kuchendiagramme verwendet. Als Software diente SPSS (Version 15).

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Demographische Daten

Von den 24 in die Studie aufgenommenen Patienten waren 18 (75 %) männlich und acht (25 %) weiblich. Von den teilnehmenden Männern entwickelten sieben (29 %) eine Pneumonitis, davon jeweils zwei (8 %) Grad I und II und drei (13 %) Grad III. Nur eine Patientin (4 %) entwickelte eine Pneumonitis Grad II. Eine Pneumonitis Grad IV wurde weder bei den Frauen noch bei den Männern beobachtet. Die Verteilung zeigt sowohl Abb. 4, als auch Tabelle 8.

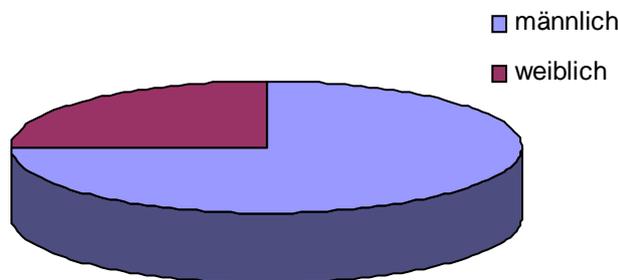


Abb. 4: Geschlechterverteilung

Tabelle 8: Gradeinteilung der Pneumonitis der an der Studie teilgenommenen Patienten nach Geschlecht

	keine	Grad I	Grad II	Grad III	Summe
Männer	11	2	2	3	18
Frauen	5	0	1	0	6
Summe	16	2	3	3	24

Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 63,9 Jahre, das der Männer 66,6, das der Frauen 56 Jahre. Der älteste Patient war zu Beginn der Strahlentherapie 82 Jahre, der jüngste 36 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Patienten mit Pneumonitis betrug 68 Jahre, das Durchschnittsalter der Patienten ohne Pneumonitis 62 Jahre.

## 4.2 Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index lag im Schnitt bei 82%. In 67 % der Fälle lag der Karnofsky-Index  $\geq$  80%.

## 4.3 Tumorbedingte Daten

### 4.3.1 Histologische Klassifizierung

Bei 11 Patienten (46 %) lag ein Adenokarzinom, bei neun (37,5 %) ein Plattenepithelkarzinom (PEC), bei einem (4 %) ein epidermoidales Karzinom (epid. Karzinom) und bei dreien (12,5 %) ein kleinzelliges Karzinom (SCLC) vor. Die Verteilung der Tumorentitäten ist in Tabelle 9 dargestellt.

**Tabelle 9: Tumorhistologie der an der Studie teilgenommenen Patienten**

Adenokarzinom	11 Patienten (46 %)
PEC	9 Patienten (37,5 %)
Epid. Karzinom	1 Patienten (4 %)
SCLC	3 Patienten (2,5 %)

Die Tumoren wurden in die unterschiedlichen Differenzierungsgrade (Grading) eingeteilt. Wie in Tabelle 10 ersichtlich, lagen bei zwei Patienten (8 %) ein GI- Tumor, bei vier Patienten (17 %) ein GII-Tumor, bei 14 Patienten ein GIII-Tumor (58 %) vor. Bei vier Patienten (17 %) wurde das Grading nicht erfasst.

**Tabelle 10: Tumorgrading der an der Studie teilgenommenen Patienten**

GI	2 Patienten (8 %)
GII	4 Patienten (17 %)
GIII	14 Patienten (58 %)
unbekannt	4 Patienten (17 %)

Ein undifferenzierter Tumor lag bei keinem der Patienten vor.

### 4.3.2 Staging

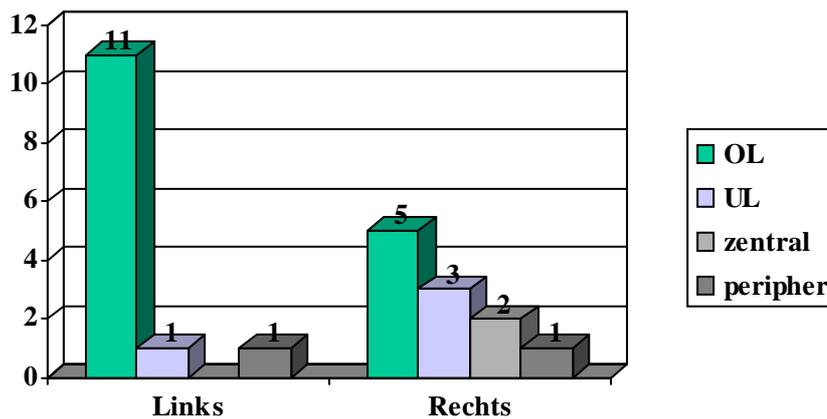
Jeweils zwei der Patienten (8 %) befanden sich vor Bestrahlungsbeginn im Stadium Ib, IIb und IV, fünf der Patienten (21 %) im Stadium IIIa. 13 Patienten (54 %), also die Mehrheit befanden sich im Stadium IIIb, wie in Tabelle 11 gezeigt.

**Tabelle 11: Staging der an der Studie teilgenommenen Patienten**

Stadium I b	2 Patienten (8 %)
Stadium II b	2 Patienten (8 %)
Stadium III a	5 Patienten (21 %)
Stadium III b	13 Patienten (54 %)
Stadium IV	2 Patienten (8 %)

### 4.3.3 Tumorlokalisation

Wie in Abb. 5 gezeigt, wurde die Lokalisation des Tumors erfasst. Bei 13 Patienten (54 %) lag der Tumor in der linken, bei 11 (46 %) in der rechten Lunge. Bei 11 Patienten (46 %) lag der Tumor im linken Oberlappen.



**Abb. 5: Tumorlokalisation**

## 4.4 Therapieassoziierte Daten

### 4.4.1 Strahlentherapie

#### 4.4.1.1 Bestrahlungsvolumina, Dosis, Strahlentherapiedauer

Bei den Patienten mit Pneumonitis betrug das PTV im Mittel 396 cm<sup>3</sup>, Minimum 101 cm<sup>3</sup>, Maximum 751 cm<sup>3</sup>, Standardabweichung 242. Bei den Patienten ohne Pneumonitis betrug das PTV durchschnittlich 614 cm<sup>3</sup>, Minimum 207 cm<sup>3</sup>, Maximum 944 cm<sup>3</sup>, Standardabweichung 223. Eine niedrige PTV korrelierte hierbei signifikant mit dem Auftreten einer radiogenen Pneumonitis ( $p=0,043$ ). Bildet man den Quotienten aus GRD und PTV zeigt sich mit  $p=0,06$  gerade keine Signifikanz. Bei einer größeren Fallzahl könnte hier Signifikanz erreicht werden. Die MLD der Patienten mit einer radiogenen Pneumonitis betrug im Mittel 1062 cGy, Minimum 690 Gy, Maximum 1320 cGy, Standardabweichung 256. Die MLD der Patienten ohne Pneumonitis lag im Mittel bei 1395 cGy, Minimum 357 cGy, Maximum 4390 cGy, Standardabweichung 917. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zur Entwicklung der radiogenen Pneumonitis ( $p=0,285$ ).

Bei den Patienten mit einer Pneumonitis lag der Mittelwert der V20 bei 0,2, Minimum 0,11, Maximum 0,3, Standardabweichung 0,06. Bei den Patienten ohne Pneumonitis betrug die V20 0,21, Minimum 0,06, Maximum 0,3, Standardabweichung 0,07. Die V20 korrelierte nicht mit dem Auftreten einer Pneumonitis ( $p=0,592$ ).

Die V30 bei den Patienten mit einer Pneumonitis betrug im Mittel 0,13, Minimum 0,03, Maximum 0,23, Standardabweichung 0,07. Die V30 bei den Patienten ohne Pneumonitis betrug 0,15, Minimum 0, Maximum 0,23, Standardabweichung 0,07. Auch die V30 korrelierte nicht mit dem Auftreten einer Pneumonitis ( $p=0,459$ ).

Die GRD bei den Patienten mit einer Pneumonitis betrug im Mittel 58 Gy, Minimum 32 Gy, Maximum 66,4 Gy, Standardabweichung 12. Der Mittelwert der GRD bei den Patienten ohne Pneumonitis lag bei 53 Gy, Minimum 31 Gy, Maximum 69 Gy, Standardabweichung 13.

Die Bestrahlungsdauer der Patienten mit Pneumonitis lag im Mittel bei 29 Tagen, Minimum acht Tage, Maximum 37 Tage, Standardabweichung 9. Die Bestrahlungsdauer der Patienten ohne Pneumonitis lag bei 27 Tage, Minimum acht Tage, Maximum 46 Tage, Standardabweichung 12. Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zur Entwicklung einer radiogenen Pneumonitis ( $p=0,537$ ). Eine Komplettübersicht zeigen die Tabellen 12a-b

## Ergebnisse

**Tabelle 12a: Bestrahlungsparameter und Bestrahlungsdauer der an der Studie teilgenommenen Patienten mit Pneumonitis**

	<b>Mittelwert</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Standard- abweichung</b>
<b>PTV</b>	396 cm <sup>3</sup>	101 cm <sup>3</sup>	751 cm <sup>3</sup>	242
<b>MLD</b>	1062 cGy	690 cGy	1320 cGy	256
<b>V20</b>	0,2	0,11	0,3	0,06
<b>V30</b>	0,13	0,03	0,22	0,07
<b>GRD</b>	58 Gy	32 Gy	66,4 Gy	12
<b>Bestrahlungsdauer</b>	29 Tage	8 Tage	37 Tage	9

**Tabelle 12b: Bestrahlungsparameter und Bestrahlungsdauer der an der Studie teilgenommenen Patienten ohne Pneumonitis**

	<b>Mittelwert</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Standard- abweichung</b>
<b>PTV</b>	614 cm <sup>3</sup>	207 cm <sup>3</sup>	944 cm <sup>3</sup>	223
<b>MLD</b>	1395 cGy	357 cGy	4390 cGy	918
<b>V20</b>	0,21	0,06	0,3	0,07
<b>V30</b>	0,15	0	0,23	0,07
<b>GRD</b>	53 Gy	31 Gy	69 Gy	13
<b>Bestrahlungsdauer</b>	27 Tage	8 Tage	46 Tage	12

#### 4.4.1.2 Fraktionierung

Wie aus Tabelle 13 ersichtlich wurde bei vier Patienten (17 %) eine akzelerierte Strahlentherapie vorgenommen, einer dieser Patienten entwickelte eine Pneumonitis. Drei Patienten (13 %) erhielten eine hyperfraktionierte Bestrahlung. Bei ihnen trat keine Pneumonitis auf. Von den verbliebenen Patienten wurden 17 (71 %) normofraktioniert bestrahlt, sechs davon entwickelten eine Pneumonitis. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zur Entwicklung einer radiogenen Pneumonitis ( $p=0,27$ ).

**Tabelle 13: Fraktionierungsschema der an der Studie teilgenommenen Patienten**

Akzelerierte Radiotherapie	Hyperfraktionierte Radiotherapie	Normofraktionierte Radiotherapie
4 Patienten (17 %)	3 Patienten (13 %)	17 Patienten (71 %)

#### 4.4.2 Therapiekonzept

Wie in Tabelle 14 dargestellt, wurden 12 Patienten (46 %) nur mit einer Strahlentherapie und sieben Patienten (33 %) zusätzlich mit einer platinhaltigen Chemotherapie behandelt. Bei einem Patienten (4 %) wurde eine Lobektomie mit anschließender Radiatio, bei vier Patienten (17 %) eine Lobektomie mit Radio-/Chemotherapie durchgeführt. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang hinsichtlich der Entwicklung einer Pneumonitis bei den Patienten mit einer Chemotherapie ( $p=0,26$ ).

**Tabelle 14: Therapieschema der an der Studie teilgenommenen Patienten**

Radiatio	Radio-Chemotherapie	OP/Radio-Chemotherapie	OP/Radiatio
12 Patienten (46 %)	7 Patienten (33 %)	4 Patienten (17 %)	1 Patient (4 %)

#### 4.4.3 Resektionsergebnis

Bei zwei der Patienten konnte nur eine R1-Resektion erreicht werden. Die drei anderen Patienten wurden R0-reseziert.

#### 4.4.4 Therapieansprechen und Überleben

Nach den WHO-Kriterien kam es wie in Tabelle 15 zu sehen bei 18 Patienten (75 %) zu einem Progress (PD), bei drei Patienten (12,5 %) zu einer kompletten Remission (CR) und bei drei Patienten (12,5 %) zu einer partiellen Remission (PR). Eine minimale Remission oder ein stabiler Krankheitszustand ohne Tumorprogress kamen im untersuchten Patientenkollektiv nicht vor.

**Tabelle 15: Therapieansprechen der an der Studie teilgenommenen Patienten**

Progress (PD)	Komplette Remission (CR)	Partielle Remission (PR)
18 Patienten (75 %)	3 Patienten (12,5 %)	3 Patienten (12,5 %)

Bis zum 31.12.2004 lebten von den in die Studie eingeschlossenen Patienten noch sieben (29 %), unter ihnen die fünf operierten Patienten (21 %), nur drei dieser Patienten (13%) waren tumorfrei. Fünfzehn Patienten (63 %) verstarben an ihrem Bronchialkarzinom und dessen Metastasen bzw. an tumorbedingten Komplikationen, zwei Patienten (8%) verstarben im Rahmen einer dekompensierten Herzinsuffizienz.

#### 4.5 TNF- $\alpha$ Spiegel

Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum der TNF- $\alpha$  Spiegel der Patienten im Verlauf, sowie bei Auftreten einer Pneumonitis sind in den Tabellen 16a-b zu sehen. Hierbei entspricht 0 der ersten Blutentnahme vor Bestrahlung. Die Zahlen 1 bis 7 geben die den wöchentlichen Blutentnahmen entsprechenden TNF- $\alpha$  Werte wieder, die Begriffe Monat 1, Monat 3 und Monat 6 bezeichnen die Verlaufskontrollen nach Bestrahlung.

Nur zum Zeitpunkt 1 zeigen sich signifikant höhere TNF- $\alpha$  Spiegel, allerdings bei den Patienten ohne Pneumonitis ( $p=0,032$ ). Zum Zeitpunkt 0, also vor Bestrahlung zeigt sich gerade kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,054$ ). Während der weiteren Bestrahlung lassen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der TNF- $\alpha$  Werte

eruierten. Die zugehörigen p-Werte lauten wie folgt: zweite Bestrahlungswoche- p=0,25, dritte Bestrahlungswoche- p=0,06, vierte Bestrahlungswoche- p=0,16, fünfte Bestrahlungswoche – p=0,07, sechste Bestrahlungswoche- p=0,1, siebte Bestrahlungswoche p=0,12. Die TNF- $\alpha$  Werte nach Bestrahlung scheinen in der Gruppe der Pneumonitispatienten im Verlauf anzusteigen, was aber daran liegt, dass die Patientenverteilung wegen Therapieabbruch, Tod etc. in den beiden Gruppen zunehmend divergierte. Signifikante Unterschiede konnten nicht nachgewiesen werden. Die p-Werte lauten: einen Monat post Radiatio- p=0,33, drei Monate post Radiatio- p=0,3, sechs Monate post Radiatio-p=0,97. Die TNF- $\alpha$  Spiegel liegen bei Auftreten einer Pneumonitis im Mittel bei 2,5 pg/ml, Minimum 0,4 pg/ml, Maximum 7,5 pg/ml, Standardabweichung 3,3. Den zeitlichen Verlauf der TNF- $\alpha$  Spiegel zeigt Abb. 6, wobei hier die Untersuchungszeitpunkte durchnummeriert sind.

Auch zeigte sich, dass bei allen Patienten die Spiegel trotz des Vorhandenseins eines Malignoms innerhalb des Normbereiches lagen, der sich bis 10 pg/ml erstreckt.

**Tabelle 16a: TNF- $\alpha$  Spiegel bei den Patienten mit Pneumonitis im Verlauf**

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standard- abweichung</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
0	2,5 pg/ml	3,3	0,2 pg/ml	6,5 pg/ml
1	2,1 pg/ml	2,7	0,2 pg/ml	6,5 pg/ml
2	2,4 pg/ml	2,7	0,4 pg/ml	6,5 pg/ml
3	2,0 pg/ml	2,7	0,2 pg/ml	6,0 pg/ml
4	2,1 pg/ml	2,7	0,2 pg/ml	6,5 pg/ml
5	2,1 pg/ml	2,7	0,2 pg/ml	7,0 pg/ml
6	2,5 pg/ml	2,9	0,3 pg/ml	6,0 pg/ml
7	1,7 pg/ml	2,1	0,3 pg/ml	6,5 pg/ml
1 Monat	2,1 pg/ml	1,8	0,4 pg/ml	4,0 pg/ml
3 Monate	2,7 pg/ml	3,5	0,3 pg/ml	4,0 pg/ml
6 Monate	3,3 pg/ml	3,4	0,4 pg/ml	4,0 pg/ml
Pneumonitis	2,5 pg/ml	3,3	0,4 pg/ml	7,5 pg/ml

Tabelle 16 b: TNF- $\alpha$  Spiegel bei den Patienten mit Pneumonitis

Zeitpunkt	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
0	2,5 pg/ml	1,6	1,0 pg/ml	7,5 pg/ml
1	2,2 pg/ml	1,6	0,6 pg/ml	8,0 pg/ml
2	2,3 pg/ml	1,5	0,5 pg/ml	4,0 pg/ml
3	2,4 pg/ml	1,3	0,5 pg/ml	6,0 pg/ml
4	2,3 pg/ml	1,6	0,6 pg/ml	2,8 pg/ml
5	2,5 pg/ml	1,3	1,0 pg/ml	5,5 pg/ml
6	3,2 pg/ml	1,7	1,5 pg/ml	6,0 pg/ml
7	2,3 pg/ml	1,2	1,0 pg/ml	3,2 pg/ml
1 Monat	2,2 pg/ml	0,8	1,0 pg/ml	4,0 pg/ml
3 Monate	2,2 pg/ml	1,0	1 pg/ml	4,5 pg/ml
6 Monate	2,1 pg/ml	1,1	0,6 pg/ml	4,0 pg/ml

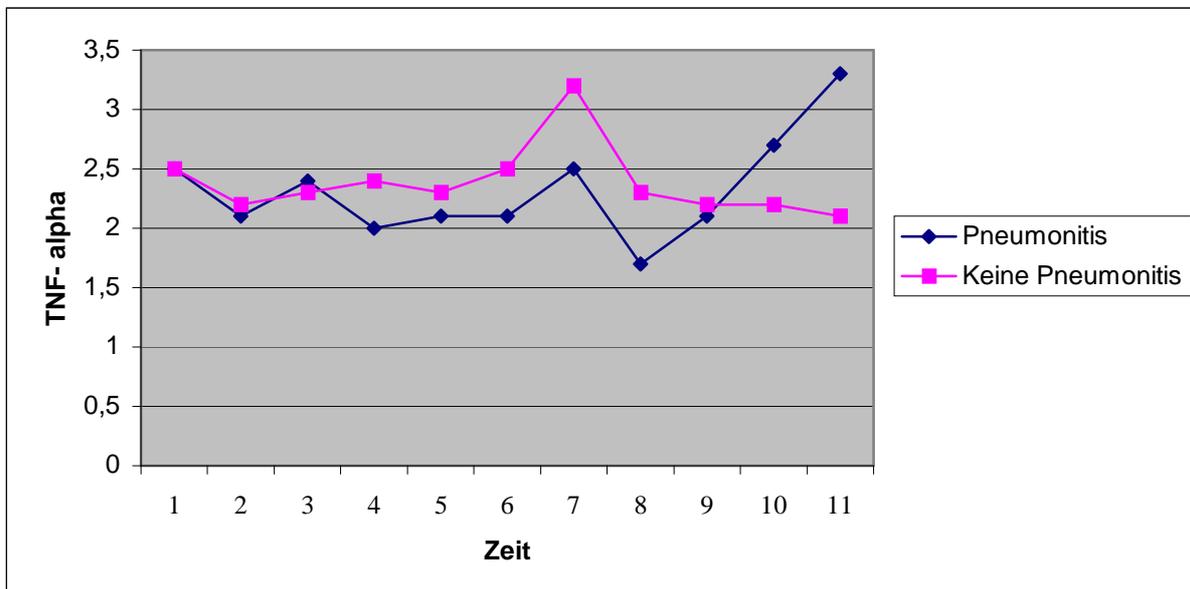


Abb. 6: Zeitlicher Verlauf der TNF- $\alpha$  Spiegel

## 5. Diskussion

### 5.1 Therapiebedingte Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer radiogenen Pneumonitis

Das Auftreten der radiogenen Pneumonitis korreliert unter anderem mit der Gesamtstrahlendosis [Movsas et al. 1997, Carruthers, Wallington 2004, Kwa et al. 1998], der Fraktionierung [Roach et al. 1995, Segawa et al. 1997, Gopal et al. 2001], dem bestrahlten Lungenvolumen [Morgan et al. 1995, Rubin, Cassaret 1968] und der zusätzlichen Behandlung mit einer Chemotherapie [Lingos et al. 1991, Marks et al. 2000]. In der vorliegenden Studie fand sich nur für das PTV ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten einer radiogenen Pneumonitis, allerdings hinsichtlich eines geringeren Volumens. Eine Ursache hierfür könnte sein, dass bei den Patienten mit einer Pneumonitis die Strahlendosis pro Kubikzentimeter PTV größer war. Zwar konnte hier gerade keine Signifikanz erreicht werden, was aber bei einer größeren Fallzahl durchaus möglich ist und evtl. einer weiteren Untersuchung bedarf.

Zwar erhielten die Patienten, die eine Pneumonitis entwickelten, eine größere Gesamtstrahlendosis und die Bestrahlungsdauer war länger, aber Signifikanzniveau konnte hierbei nicht erreicht werden.

### 5.2 Vergleich der TNF- $\alpha$ Spiegel der Patienten mit und ohne Entwicklung einer radiogenen Pneumonitis

In der durchgeführten Studie entwickelten acht von 24 Patienten eine radiogene Pneumonitis, was mit 33 % in etwa der Inzidenz der Pneumonitis entspricht. Die TNF- $\alpha$  Spiegel der Patienten mit einer Pneumonitis waren weder im Verlauf der Bestrahlung, noch bei Auftreten einer Pneumonitis signifikant höher als bei den Patienten ohne Pneumonitis. Ähnliche Beobachtungen ließen sich auch in neueren Untersuchungen anderer Autoren machen. So untersuchten Chen et al. 25 Patienten, die sich einer Bestrahlung aufgrund eines Tumors im Thorax unterzogen. Hierbei war die mittlere Dosis 60-64 Gy bei makroskopisch nachweisbarem Tumor und 45-58 Gy bei mikroskopisch nachweisbarem Tumor. Die Einteilung der Pneumonitis erfolgte hierbei nach den National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI). In dieser Studie bekamen sechs Patienten eine Pneumonitis ersten

und 13 Patienten eine Pneumonitis zweiten Grades. Keiner der Patienten hatte eine Pneumonitis dritten oder vierten Grades. Auch in dieser Studie konnten zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede der TNF- $\alpha$  Spiegel bei Patienten mit und ohne Pneumonitis gefunden werden [Chen et al. 2005]. In einer weiteren Studie wurden an 96 Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom die TNF- $\alpha$  Spiegel während einer Strahlentherapie untersucht und mit dem Auftreten einer Pneumonitis korreliert. Zu keinem Zeitpunkt, weder vor Radiatio noch während des Auftretens einer Pneumonitis konnte ein Zusammenhang festgestellt werden [Arpin et al. 2005]. Hart et al. untersuchten im Zeitraum von 1991 bis 2003 insgesamt 55 Patienten mit Bronchialkarzinom, die in kurativer Absicht bestrahlt wurden, hinsichtlich der Entwicklung einer Pneumonitis und der Zytokinspiegel. Bei insgesamt 22 Patienten entwickelte sich eine Pneumonitis. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Pneumonitis und den TNF-Spiegeln konnte nicht evaluiert werden [Hart et al. 2005]. Gridley et al. zeigten demgegenüber zwar signifikant höhere Spiegel für TNF- $\alpha$  bei Patienten mit nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen, die sich einer kombinierten Bestrahlung mit Protonen und Photonen unterzogen und häufiger eine Pneumonitis entwickelten im Vergleich zu Patienten nur mit einer Protonenbestrahlung [Gridley et al. 2004]. Dieser Unterschied war bereits vor Bestrahlung sichtbar. Diese Beobachtung lässt sich aber relativieren. Zum einen war die Pneumonitisinzidenz in der Gruppe der kombiniert Bestrahlten höher, zum anderen befanden sich die Patienten in der Gruppe der kombiniert Bestrahlten in einem fortgeschritteneren Tumorstadium. Somit könnten die erhöhten TNF- $\alpha$ -Spiegel auch im Rahmen einer tumorassoziierten Überexpression bedingt sein und die erhöhte Pneumonitisinzidenz einzig durch die erhöhte Bestrahlungsdosis in dieser Gruppe erklärt werden.

In Zusammenschau unserer Studie und den Beobachtungen anderer Autoren zeigt TNF- $\alpha$ , trotz des tierexperimentell nachgewiesenen Einflusses auf die radiogene Pneumonitis, in der klinischen Anwendung am Menschen überwiegend keinen Zusammenhang zum Auftreten einer Pneumonitis und ist somit als Prognosefaktor für diese Erkrankung ungeeignet. Die wahrscheinlichste Ursache hierfür ist die Schwierigkeit, biologisch wirksames TNF- $\alpha$  nachzuweisen. Dies liegt einerseits an der kurzen Halbwertszeit. Die Serumclearance nach einer intravenösen Bolusgabe von TNF- $\alpha$  folgt der Kinetik erster Ordnung und deutet somit auf ein Ein-Kompartiment-Modell hin mit einer Halbwertszeit von 16 Minuten [Blick et al.

1987]. Andere Phase I-Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich der Halbwertszeit von TNF- $\alpha$  beim Menschen [Chapman et al. 1987], wobei nach höheren Dosen auch eine langsamere Clearance nachgewiesen werden konnte [Creaven et al. 1987, Moritz et al. 1989, Selby et al. 1987, Kimura et al. 1987]. Andererseits bildet TNF- $\alpha$  auch im Serum Komplexe mit seinen löslichen Rezeptoren. Es konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit einem Bronchialkarzinom diese Rezeptoren erhöht sind [Staal-van den Brekel 1995]. Dies scheint vor allem für den löslichen TNF- $\alpha$  Rezeptor I zuzutreffen [Kaminska et al. 2006]. Es ist daher anzunehmen, dass ein großer Teil des sich im Blut befindlichen TNF- $\alpha$  an diese Rezeptoren gebunden wird und dadurch einer Bestimmung nicht zugänglich ist.

### 5.3 Nachweis anderer Zytokine im peripheren Blut bei Auftreten einer radiogenen Pneumonitis

Insbesondere zu den TGF- $\beta$  Spiegel gibt es Untersuchungen bezüglich der prognostischen Bedeutung hinsichtlich des Auftretens einer radiogenen Pneumopathie. So untersuchten Anscher et al. von 1996 bis 1999 insgesamt 38 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom bezüglich akuter und später Schäden gesunder Gewebe auf Bestrahlung. Die TGF- $\beta$  Spiegel der Patienten wurden vor, während und nach Bestrahlung zu bestimmten Zeitpunkten festgestellt. Zeigte sich nach einer Gesamtbestrahlung von 73,6 Gy kein Anstieg der TGF- $\beta$  Spiegel, wurde die Bestrahlungsdosis daraufhin erhöht. Bei insgesamt 14 Patienten konnte diese Beobachtung gemacht werden. Bei acht dieser Patienten wurde die Bestrahlungsdosis auf 80 Gy, bei sechs auf 86,6 Gy erhöht, wobei bei der zuletzt genannten Patientengruppe der Anteil derer, die zusätzlich chemotherapiert wurden, höher war. Bei den restlichen 24 Patienten, bei denen die TGF- $\beta$ -Spiegel anstiegen, bzw. die unter der Bestrahlung angestiegenen TGF- $\beta$  nicht rückläufig waren, wurde die Bestrahlung nach 73,6 Gy beendet. Die Einteilung der Lungenschädigung erfolgte nach der Einteilung der RTOG. In der Patientengruppe, die mit insgesamt 80 Gy bestrahlt wurde, entwickelte niemand eine mehr als zweitgradige strahleninduzierte Pneumopathie, in der Gruppe, die mit 86,4 Gy bestrahlt wurden, waren zwei Patienten mit einer drittgradigen Spätreaktion von Lunge und Ösophagus. Somit war hiermit die maximal applizierbare Strahlendosis, die anhand der TGF- $\beta$  Spiegel noch eine Aussage über die Dosisescalation erlaubt, erreicht. Unter den Patienten

mit einer Bestrahlungsdosis von 73,6 Gy waren zwei Patienten mit einer Lungenschädigung dritten bis fünften Grades (tödlich) [Anscher et al. 1994, 2001].

Barthelemy-Brichant et al. untersuchten ebenfalls die TGF- $\beta$  Spiegel in der BAL von Patienten, die aufgrund eines Bronchialkarzinoms eine Thoraxbestrahlung erhielten. Vor Beginn der Therapie, während und 1, 3 und 6 Monate nach Bestrahlung wurde TGF- $\beta$  in der BAL der bestrahlten und nicht bestrahlten Lunge untersucht. Vor Therapie zeigte sich kein Unterschied in den TGF- $\beta$  Werten zwischen der unbestrahlten und der bestrahlten Lunge. In der bestrahlten Lunge stiegen die TGF- $\beta$  Spiegel während Bestrahlung an, in der unbestrahlten Lunge blieben sie gleich. Es zeigte sich zumindest der Trend, dass die TGF- $\beta$  Spiegel in der Pneumonitisgruppe höher waren [Barthelemy-Brichant et al. 2004].

Für IL-6 konnten sowohl Chen et al. als auch Arpin et al. erhöhte Spiegel bei Patienten mit einer radiogenen Pneumopathie im Verlauf feststellen. Chen et al. zeigten bereits vor Radiatio bei den Patienten mit späterer Entwicklung eine signifikante Erhöhung der IL-6 Spiegel [Chen et al. 2001, Arpin et al. 2005], wobei keine signifikanten Unterschiede bei den Patienten mit einer Pneumonitis ersten und zweiten Grades detektiert werden konnten [Chen et al. 2001].

In einer weiteren Studie verglichen Chen et al. die Plasmaspiegel von IL-6 und IL-1 $\alpha$  bei Patienten vor, während und nach Bestrahlung. IL-1 $\alpha$  reguliert die Expression von IL-6. In dieser Studie konnte für IL-6 ein höherer positiver prädiktiver Wert gesehen werden als für IL-1 $\alpha$ . Umgekehrt konnte aber keine Aussage darüber getroffen werden, dass die Patienten mit niedrigeren Werten keine Pneumonitis entwickeln. Trotz der gegenseitigen Beeinflussung der beiden Zytokine, konnte eine Korrelation erst im Verlauf festgestellt werden, da nämlich IL-1  $\alpha$  während der Bestrahlung eher rückläufig war und IL-6 erst nach Bestrahlung anstieg [Chen et al. 2005].

Interessanterweise konnten Barthelemy-Brichant et al. in der erwähnten Studie zwar unter der Radiatio steigende IL-6-Spiegel in der BAL der bestrahlten Lunge zeigen. Ein Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Entwicklung einer Pneumonitis konnte nicht festgestellt werden, so dass die Vermutung besteht, dass das bei Patienten mit Bronchialkarzinom im Blut zirkulierende IL-6 nicht aus der Lunge stammt, sondern im Rahmen eines systemischen inflammatorischen Geschehens zu sehen ist [Yanagawa et al. 1995].

Demgegenüber konnten Hart et al. in einer umfangreichen Untersuchung an den folgenden Zytokinen: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17, GM-CSF,

Interferon- $\gamma$ , MCP-1, MIP-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  und G-CSF nur für IL-8 einen Zusammenhang zur Entstehung einer strahleninduzierten Pneumopathie finden, indem nämlich Patienten mit erniedrigten Werten vor Beginn der Therapie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer radiogenen Lungenschädigung hatten [Hart et al. 2005].

Eine weitere interessante Entdeckung konnte in der genannten Studie von Arpin et al. für IL-10 gemacht werden. Sie zeigten, dass die IL-10-Spiegel bei den Patienten mit einer radiogenen Pneumonitis während der Behandlung niedrig blieben und bei den Patienten ohne diese Komplikation nach zwei Wochen stetig anstiegen. Da es sich bei IL-10 um ein antiinflammatorisches Zytokin handelt, das von Monozyten und Makrophagen gebildet wird, liegt die Vermutung nahe, dass die Balance in der Sekretion proinflammatorischer und antiinflammatorischer Zytokine während der ersten Wochen der Bestrahlung in die Pathogenese der radiogenen Pneumonitis involviert sein könnte [Arpin et al. 2005].

### 5.4 Zytokinproduktion bei malignen Erkrankungen

Ein wichtiger Aspekt bei der Beurteilung erhöhter Zytokinspiegel im Zusammenhang mit einer radiogenen Lungenschädigung ist die tumoreigene Zytokinproduktion, denn sowohl tierexperimentell als auch beim Menschen mit Malignomen konnten erhöhte Zytokinspiegel im peripheren Blut unabhängig von einer Bestrahlung nachgewiesen werden.

In einer Studie von Kong et al. konnten bei Patienten mit Lungenkrebs nur bei 14 Patienten normale TGF- $\beta$  Spiegel nachgewiesen werden. Diese Beobachtung unterstreicht die Annahme, dass auch das Tumorgewebe in nicht unerheblichem Maße Zytokine produziert. Ein fehlender Rückgang erhöhter Werte ließ sich somit auch mit einem fehlenden Ansprechen der Therapie erklären und könnte somit als Tumormarker dienen [Kong et al. 1996]. So sezernieren insbesondere Bronchialkarzinomzellen TGF- $\beta$ , sowohl in vitro [Norgaard et al. 1996], als auch in vivo [Asselin et al. 1998, Bansal et al. 1997].

TGF- $\beta$  spielt eine wichtige Rolle in der Tumorgenese. So reguliert es die Zellproliferation in zellspezifischer Weise. Er ist für die meisten epithelialen, endothelialen und hämatopoetischen Zellen der stärkste Wachstumsinhibitor (reversibler G1-Arrest). In normalen Bronchialepithelzellen inhibiert er folglich die Zellproliferation, induziert die Zelldifferenzierung bzw. die Zellschädigung bei Apoptose. Viele transformierte Zellen, auch Bronchialkarzinomzellen sind der proliferationshemmenden Wirkung von TGF- $\beta$  gegenüber resistent und dies führt zu einem unkontrollierten Wachstumsverhalten der Tumorzellen.

[Blobe et al. 2000]. Des Weiteren weisen TGF- $\beta$ -produzierende Tumorzellen durch eine erhöhte proteolytische Aktivität eine gesteigerte Invasivität und durch eine verstärkte Bindung an Zelladhäsionsmoleküle eine erhöhte Metastasierungstendenz auf. Ein weiterer das Wachstum begünstigender Faktor ist die durch TGF- $\beta$  gesteigerte Angiogenese. Um der Immunantwort des Körpers zu entgehen, supprimieren TGF- $\beta$ -produzierende Tumoren die Aktivität infiltrierende Immunzellen, indem sie die Aktivierung und Proliferation inflammatorischer Zellen unterdrücken [Torre et al. 1990]. Aufgrund der Bindung an  $\alpha$ 2-Makroglobulin liegt der Großteil des im Blutplasma/-serum zirkulierenden TGF- $\beta$  in einer biologisch inaktiven Form vor. Normalerweise erfolgt die Aktivierung des LTGF- $\beta$  durch proteolytische Enzyme [Massague, Chen et al. 2001]. LTGF- $\beta$  kann aber auch durch Bildung freier Radikaler nach Strahlenexposition aktiviert werden [Barcellos-Hoff et al. 1994, 1995]. Die Auswirkungen einer möglichen tumorzelleigenen TGF- $\beta$ -Produktion sowohl auf den Tumor selbst als auch auf das umliegende Gewebe und ihre systemischen Manifestationen sind insbesondere vor dem Hintergrund, dass durch ionisierende Strahlung LTGF- $\beta$  aktiviert wird, bisher nur unzureichend untersucht.

Auch zur tumoreigenen Expression von TNF- $\alpha$  existieren einige Untersuchungen. So konnten Hallahan et al. zeigen dass bei fünf von insgesamt 13 verschiedenen Knochen- und Weichteilsarkomlinien die TNF- $\alpha$ -Expression sowohl auf mRNA- als auch auf Proteinebene nach Einzeitbestrahlung mit 5 Gy hochreguliert wird [Hallahan et al. 1989]. Rube et al. konnten zeigen, dass bestimmte Ewing-Sarkom/pPNET-Tumorzelllinien sowohl in vitro (d.h. in der Zellkultur) als auch in vivo (d.h. nach Etablierung als Xenograft-Tumor auf der Nacktmaus) nach Bestrahlung in einer zeit- und dosisabhängiger Weise große Mengen an bioaktivem TNF- $\alpha$ , sowohl auf mRNA- als auch auf Proteinebene produzieren [Rube et al. 1997, Rube et al. 2003].

Als proinflammatorisches Zytokin induziert TNF- $\alpha$  Entzündungsreaktionen und weist ausgeprägte systemische Wirkungen auf. Zumindest in tierexperimentellen Studien konnte insbesondere ein Zusammenhang zwischen tumorbedingter Kachexie und Zerfall und der Produktion von TNF- $\alpha$  durch Tumorzellen dargestellt werden. So konnten Oliff et al. zeigen, dass Mäuse mit Tumoren, die TNF- $\alpha$  sezernieren einen weiter fortschreitenden Zerfall entwickeln und früher sterben als Mäuse mit ähnlichen, aber nicht TNF- $\alpha$ -sezernierenden Tumoren [Oliff et al. 1987]. Paradoxerweise führen hohe pharmakologische TNF- $\alpha$  Dosen in Kombination mit Chemotherapie zu einem Regress auch besonders maligner Tumoren,

andererseits scheinen pathophysiologische Konzentrationen endogenen TNF- $\alpha$  die Tumorgenese und das Tumorwachstum zu begünstigen [Anderson et al. 2004].

Bei Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom konnte nachgewiesen werden, dass die TNF- $\alpha$  insbesondere aber die sTNF RI Spiegel signifikant höher waren als bei den Kontrollen, letztere vor allem bei den Patienten im Stadium I [Kaminska et al. 2006].

Demgegenüber konnten in anderen Studien keine signifikant erhöhten Spiegel für TNF- $\alpha$  bei Patienten mit einem Bronchialkarzinom gefunden werden. Martin et al. untersuchten so z.B. bei insgesamt 66 Patienten mit einem Bronchialkarzinom über einen Zeitraum von drei Jahren neben anderen Parametern auch die TNF- $\alpha$  Spiegel und konnten bei den Patienten mit einem Bronchialkarzinom eher niedrigere Werte nachweisen [Martin et al. 1999]. Staal-van den Brekel et al. konnten ebenfalls bei Patienten mit nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen keine signifikant erhöhten TNF- $\alpha$  Spiegel finden [Staal-van den Brekel 1995]. Auch bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom konnten Falconer et al. keine erhöhten Serumspiegel detektieren [Falconer et al. 1994]. Interessanterweise konnte eine erhöhte Produktion von TNF- $\alpha$  in isolierten peripheren Blutzellen bei den Pankreaskarzinompatienten mit einer Akut-Phase-Reaktion im Vergleich zu denen ohne diese Reaktion festgestellt werden. Dies deutet auf einen höheren Einfluss einer lokalen Zytokinproduktion auf die Akut-Phase-Reaktion als einer systemischen Produktion.

Als mögliche Ursachen für das Unvermögen erhöhte TNF- $\alpha$  Spiegel im Serum festzustellen, werden neben der parakrinen Sekretion durch Makrophagen oder Tumorzellen ebenfalls die bereits aufgeführten Schwierigkeiten, biologisch aktives TNF- $\alpha$  nachzuweisen, genannt [Martin et al. 1998]. Auch die Patienten in unserer Untersuchung zeigten, trotz des Vorliegens eines Malignoms, keine über die Norm erhöhten TNF- $\alpha$  Spiegel.

Ein Zytokin, für das in vielen Studien erhöhte Serumspiegel bei Patienten mit Malignomen gefunden wurden, ist IL-6. In der Studie von Martin et al. war es von allen untersuchten Zytokinen das einzige, das bei den Patienten mit Bronchialkarzinom, insbesondere bei solchen mit Tumorkachexie, signifikant erhöht war [Martin et al. 1998]. Insbesondere bei Patienten mit großzelligen Bronchialkarzinomen konnten signifikant erhöhte IL-6 Spiegel beobachtet werden [Katsumata et al. 1996]. Falconer et al. konnten bei ihren Patienten im Gegensatz zu TNF- $\alpha$  auch im Serum erhöhte IL-6 Spiegel feststellen, die aber bei den Patienten mit einer Akut-Phase-Reaktion nicht signifikant erhöht war, im Gegensatz zu der

erhöhten IL-6 Produktion durch mononukleäre Zellen im peripheren Blut bei Patienten mit dieser Reaktion. Auch Yanakawa et al. konnten bei Patienten mit Bronchialkarzinomen im Gegensatz zu Patienten mit benignen Lungenerkrankungen erhöhte IL-6 Spiegel feststellen [Yanagawa et al. 1995]. Diese Ergebnisse deuten auch daraufhin, dass IL-6 ein Mediator unterschiedlicher, einschließlich inflammatorischer Reaktionen bei Lungenkrebspatienten sein könnte. Des weiteren steht IL-6 eng in Zusammenhang mit Malnutrition [Martin et al. 1999]. Auch von Matanic et al. konnten bei Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom signifikant erhöhte Spiegel von IL-6 in der BAL im Vergleich zu Menschen ohne maligne Erkrankung nachgewiesen werden [Matanic et al. 2003].

## 6. Literaturverzeichnis

- Ahmad K, Fayos JV, Kirsh MM (1984) Apical lung carcinoma. *Cancer* 54: 913-917
- Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT 3<sup>rd</sup>, Gandara DR, Farrar WB, Clark JI, Beasley KR, Livingston RB (2002) Concurrent, cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *Journal of Clinical Oncology* 20: 3454–3460
- Alberg AJ, Brock MV, Samet JM (2005) Epidemiology of lung cancer: Looking to the future. *Journal of Clinical Oncology* 23: 3175-3185
- American Joint Committee on Cancer (AJCC) (1992) Lung. In: Beahrs OH, Henson DE, Hutter RV, Kennedy BJ (eds). *Manual for staging of cancer*. JB Lippincott, Philadelphia: 115-122
- Anscher MS, Murase T, Prescott DM, Marks LB, Reisenbichler H, Bentel GC, Spencer D, Sherouse G, Jirtle RL (1994) Changes in plasma TGF- $\beta$  levels during pulmonary radiotherapy as a predictor of the risk of developing radiation pneumonitis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 30: 671-676
- Anscher MS, Marks LB, Shafman TD, Clough R, Huang H, Tisch A, Munley M, Herndo JE 2<sup>nd</sup>, Garst J, Crawford J, Jirtle RL (2001) Using plasma transforming growth factor  $\beta$ -1 during radiotherapy to select patients for dose escalation. *Journal of Clinical Oncology* 19: 3758-3765
- Anderson GM, Nakada MT, DeWitte M (2004) Tumor necrosis factor- $\alpha$  in the pathogenesis and treatment of cancer. *Current Opinion in Pharmacology* 4: 314-320
- Arpin D, Perol D, Blay JY, Falchero L, Claude L, Vuilleroz-Blas S, Martel-Lafay I, Ginestet C, Alberti L, Nosov D, Etienne-Mastroianni B, Cottin V, Perol M, Guerin JC, Cordier JF, Carrie C (2005) Early variations of circulating Interleukin-6 and Interleukin-10 levels during thoracic radiotherapy are predictive for radiation pneumonitis. *Journal of Clinical Oncology* 23: 8748-8756
- Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkist J : International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group (2004) Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine* 350: 351-360
- Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, Riviere A, Chomy P, Monnet I, Tardivon A, Viader F, Tarayre M, Benhamou S (2004) Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *Journal of the National Cancer Institute* 87: 183-190

Asselin-Paturel C, Echchakir H, Carayol G, Gay F, Opolon P, Grunenwald D, Chouaib S, Mami-Chouaib F (1998) Quantitative analysis of Th1, Th2 and TGF- $\beta$ 1 cytokine expression in tumor, TIL and PBL of non-small cell lung cancer patients. *International Journal of Cancer* 77: 7-12

Attar S, Krasna MJ, Sonett JR, Hankins JR, Slawson RJ, Suter CM, McLaughlin JS (1998) Superior sulcus (Pancoast) tumor: experience with 105 patients. *The Annals of Thoracic Surgery* 66: 193-198

Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PE, Johnson BE, Ueoka H, Wagner H, Aisner J (1999) Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *The New England Journal of Medicine* 341: 476-484

Avice MN, Sarfati M, Triebel F, Delespesse G, Demeure CE (1999) Lymphocyte activation gene-3, a MHC class II ligand expressed on activated T cells, stimulates TNF- $\alpha$  and IL-12 production by monocytes and dendritic cells. *The Journal of Immunology* 162: 2748-2753

Baker SJ, Reddy EP (1998) Modulation of life and death by the TNF receptor superfamily. *Oncogene* 17: 3261-3270

Bansal AS, Bruce J, Devine PL, Scells B, Zimmermann PV (1997) Serum cytokines and tumour markers in patients with non-small cell carcinoma of the lung. *Disease Markers* 13: 195-197

Barcellos-Hoff MH, Derynck R, Tsang ML, Weatherbee JA (1994) Transforming growth factor beta activation in irradiated murine mammary gland. *The Journal of Clinical Investigation* 93: 892-899

Barcellos-Hoff MH, Ehrhart EJ, Kalia M, Jirtle R, Flanders K, Tsang ML (1995) Immunohistochemical detection of active transforming growth factor beta in situ using engineered tissue. *The American Journal of Pathology* 147: 1228-1237

Barthelemey-Brichant N, Bosquée L, Cataldo D, Corhay JL, Gustin M, Seidel L, Thiry A, Ghaye B, Nizet M, Albert A, Deneufbourg JM, Bartsch P, Nusgens B (2004) Increased IL-6 and TGF- $\beta$ 1 concentrations in bronchoalveolar lavage fluid associated with thoracic radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 58: 758-767

Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Kieschke J, Kraywinkel K, Meyer M, Stabenow R, Stegmaier C, Bertz J, Haberland J, Wolf U (2008) Beiträge zur Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Krebs in Deutschland 2003-2004 Häufigkeiten und Trends. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 6. überarbeitete Auflage 2008.

- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, Lipton A, Keller A, Ballester O, Kovacs M, Blacklock H, Bell R, Simeone J, Reitsma D, Heffernan M, Seaman J, Knight R (1996) Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 334: 488-493
- Berghmans T, Paesmans M, Sculier JP (2001) The role of cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? *Annals of Oncology* 12: 585-586
- Bergonie J, Teissier J (1898) Rapport sur l'action des rayons X sur la tuberculose. *Archives d'Electricité Medicale* 6
- Bittner RC (1998). Magnetic resonance (MR) imaging of the chest: state-of-the-art. *European Respiratory Journal* 11: 1392-1404
- Blick M, Sherwin SA, Rosenblum M, Gutterman J (1987) Phase I study of recombinant tumor necrosis in cancer patients. *Cancer Research* 47: 2986-2989
- Bliss SK, Marshall AJ, Zhang Y, Denkers EY (1999) Human polymorphonuclear leukocytes produce IL-12, TNF- $\alpha$ , and the chemokines macrophage-inflammatory protein-1 $\alpha$  and -1 $\beta$  in response to *Toxoplasma gondii* antigens. *Journal of Immunology* 162: 7369-7375
- Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF (2000) Role of transforming growth factor- $\beta$  in human disease. *The New England Journal of Medicine* 342: 1350-1357
- Boersma LJ, Damen EM, de Boer RW, Muller SH, Valdés-Olmos SH, van Zandwijk N, Lebesque JV (1995) Estimation of overall pulmonary function after irradiation using dose-effect relations for local functional injury. *Radiotherapy and Oncology* 38: 175-177
- Buccheri G, Ferrigno D (2004) Prognostic factors of small-cell lung cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 18: 445-460
- Carruthers SA, Wallington MM (2004) Total body irradiation and pneumonitis risk: a review of outcomes. *British Journal of Cancer* 90: 2080-2084
- Cavaliere S, Foccoli P, Tonielli C, Feijo S (1994) Nd-YAG laser therapy in lung cancer. An 11 year experience with 2253 applications in 1585 patients. *Journal of Bronchology* 1: 105-111
- Cerny T, Blair V, Anderson H, Bramwell V, Thatcher N (1987) Pretreatment prognostic factors and scoring system in 407 small-cell lung cancer patients. *International Journal of Cancer* 39: 146-149
- Chapman PB, Lester TJ, Casper ES, Gabrolove JL, Wong GY, Kempin SJ, Gold PJ, Welt S, Warre RS, Starnes HF (1987) Clinical pharmacology of recombinant human tumor necrosis factor in patients with advanced cancer. *Journal of Clinical Oncology* 5: 1942-1951

- Chen Y, Rubin P, Williams J, Hernady E, Smudzin T, Okunieff P (2001) Circulating IL-6 as a predictor of radiation pneumonitis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 49: 641-648
- Chen Y, Hyrien O, Williams J, Okunieff P, Smudzin T, Rubin P (2005) Interleukin (IL)-1  $\alpha$  and IL-6: Application to the predictive diagnosis testing of radiation pneumonitis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 62: 260-266
- Chiang CS, Liu WC, Jung SM, Chen FH, Wu CR, McBride WH, Lee CC, Hong JH (2005) Compartmental responses after thoracic irradiation of mice: strain differences. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 62: 862-871
- Chrystal K, Blair V, Harper P (2004) Chemotherapy of small-cell lung cancer: state of the art. *Current Opinion in Oncology* 16: 136-140
- Corcione A, Ottonello L, Tortolina G, Tasso P, Ghiotto F, Airoidi I, D'Agostino R, Dallegri F, Pistoia V (1997) Recombinant tumor necrosis factor (TNF) enhances the locomotion of memory and naïve B lymphocytes from human tonsil through the selective engagement of the type II receptor. *Blood* 90: 4493-4501
- Creaven PJ, Plager JE, Dupere S, Huben RP, Takita H, Mittelman A, Proefrock A (1987) Phase I clinical trial of recombinant human tumor necrosis factor. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 20: 137-144
- Cuturi MC, Murphy M, Costa-Giomi MP, Weinman R, Perussia B, Trinchieri G (1987) Independent regulation of tumor necrosis factor and lymphotoxin production by human peripheral blood lymphocytes. *The Journal of Experimental Medicine* 165: 1581-1594
- Czerkinsky CC, Nilsson LA, Nygren H, Ouchterlony Ö, Tarkowski A (1983) A solid-phase enzyme-linked immunospot (ELISPOT) assay for enumeration of specific antibody-secreting cells. *Journal of Immunological Methods* 65: 109-121
- Czerkinsky CC, Tarkowski A, Nilsson LA, Ouchterlony Ö, Nygren H, Gretzer C (1984) Reverse enzyme-linked immunospot assay (RELISPOT) for the detection of cells secreting immunoreactive substances. *Journal of Immunological Methods* 72: 489-496
- D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA (2005) Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *Journal of Clinical Oncology* 23: 2926-36
- D'Alfonso S, Richiardi PM (1996) An intragenic polymorphism in the human tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) chain-encoding gene. *Immunogenetics* 44: 321-322
- Dembic Z, Loetscher H, Gubler U, Pan YC, Lahm HW, Gentz R, Brockhaus M, Lesslauer W (1990) Two human TNF receptors have similar extracellular, but distinct intracellular, domain sequences. *Cytokine* 2: 231-237

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (1998) Empfehlungen zur bronchoskopischen Behandlung tracheobronchialer Verschlüsse, Stenosen und muraler maligner Tumoren. *Pneumologie* 52: 243-248

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (1994). Empfehlungen zur Diagnostik, Stadieneinteilung und operativen Therapie des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 48: 262-269

Di Girolamo N, Visvanathan N, Lloyd A, Wakefield D (1997) Expression of TNF- $\alpha$  by human plasma cells in chronic inflammation. *Journal of Leukocyte Biology* 61: 667-678

Dileto CL, Travis EL (1996) Fibroblast radiosensitivity in vitro and lung fibrosis in vivo: comparison between a fibrosis-prone and fibrosis-resistant mouse strain. *Radiation Research* 146: 61-67.

Doherty DG, Norris S, Madrigal-Estebas L, McEntee G, Traynor O, Hegarty JE, O'Farrelly C (1999) The human liver contains multiple populations of NK cells, T cells and CD3+CD56+natural T cells with distinct cytotoxic activities and Th1, Th2, and Th0 cytokine secretion patterns. *The Journal of Immunology* 163: 2314-2321

Douillard JY, Rosell R, Delena M, Legroumellec A, Torres A, Carpagnano (2005) Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. *Journal of Clinical Oncology* 23: 7013

Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 7: 719-727.

Duque JL, Ramos G, Castrodeza J, Cerezal J, Castanedo M, Yuste MG, Heras F (1997) Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. *The Annals of Thoracic Surgery* 63: 944-950

Eckardt JR, von Pawel J, Manikhas G, Papai Z, Tomova A, Tzekova V, Crofts T, Brannon S, Wissel P, Ross G (2005) Comparable activity with oral topotecan/cisplatin and iv etoposide/cisplatin (PE) as treatment for chemotherapy-naive patients (pts) with extensive disease small-cell lung cancer (ED-SCLC): Final results of a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings 23: 7003

Epperly MW, Bray JA, Kraeger S, Zwacka R, Engelhardt J, Travis E, Greenberger J (1998) Prevention of late effects of irradiation lung damage by MNSOD transgene therapy. *Gene Therapy* 5:196-208

Evans WA, Leucutia T (1925) Intrathoracic changes induced by heavy irradiation. *American Journal of Roentgenology* 13: 209-220

- Ezepchuk YV, Leung DY, Middleton MH, Bina P, Reiser R, Norris DA (1996) Staphylococcal toxins and protein A differentially induce cytotoxicity and release of tumor necrosis factor- $\alpha$  from human keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology* 107: 603-609
- Falconer JS, Fearon KC, Plester CE, Ross JA, Carter DC (1994) Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Annals of Surgery* 219:325-331
- Ferrigno D (1995) Clinical applications of serum markers for lung cancer. *Respiratory Medicine* 89: 587-597
- Finck BN, Johnson RW (2000) Tumor necrosis factor- $\alpha$  regulates secretion of the adipocyte-derived cytokine, leptin. *Microscopy Research and Technique* 50: 209-215
- Finkelstein JN, Johnston CJ, Baggs R, Rubin P (1994) Early alterations in extracellular matrix and transforming growth factor- $\beta$  gene expression in mouse lung indicative of late radiation fibrosis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 28: 621-631
- Franko AJ, Sharplin J, Ward W, Hinz JM (1991) The genetic basis of strain dependent differences in the early phase of radiation injury in mouse lung. *Radiation Research* 126: 349-356
- Franko AJ, Sharplin J (1994) Development of fibrosis after lung irradiation in relation to inflammation and lung function in a mouse strain prone to fibrosis. *Radiation Research* 140: 347-355
- Franko AJ, Sharplin J, Ghahary A, Barcellos-Hoff MH (1997) Immunohistochemical localization of transforming growth factor  $\beta$  and tumor necrosis factor  $\alpha$  in the lungs of fibrosis prone and "non fibrosing" mice during the latent period and early phase after irradiation. *Radiation Research* 147: 245-246
- Freitag L, Tekolf E, Stamatis G, Montag M, Greschuchna D (1994) Three years experience with a new balloon catheter for the management of hemoptysis. *European Respiratory Journal* 7: 2033-2037
- Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck FC, Hensing TA, Socinski MA (2004) Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 22: 4785-4793
- Georgoulas V, Ardavanis A, Tsiadaki X, Agelidou A, Mixalopoulou P, Anagnostopoulou O, Ziotopoulos P, Toubis M, Syrigos K, Samaras N, Polyzos A, Christou A, Kakolyris S, Kouroussis C, Androulakis N, Samonis G, Chatzidaki D (2005) Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 23: 2937-2945

Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, Thoamas P, Mountain CF, Deslauriers J, Fry WA, Butz RO, Goldberg M, Waters PF (1983) Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 86: 654-658

Gopal R, Ha CS, Tucker SL, Khouri IF, Giralt SA, Gajewski JL, Andersson BS, Cox JD, Champlin RE (2001) Compariso of two total body irradiation fractionation regimens with respect to acute and late pulmonary toxicity. *Cancer* 92: 1949-1958

Gould PM, Bonner JA, Sawyer TE, Deschamps C, Lange CM, Li H (1999) Patterns of failure and overall survival in patients with completely resected T3 N0 M0 non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 45: 91-95

Granone P, Trodella L, Margaritora S, Cesario A, Corbo GM, Mantini G, Balducci M, Fumagalli G (2000) Radiotherapy versus follow-up in the treatment of pathological stage Ia and Ib non-small cell lung cancer. Early stopped analysis of a randomised controlled study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 18:418-424.

Gregor A, Cull A, Stephens RJ, Kirkpatrick JA, Yarnold JR, Girling DJ, Macbeth FR, Stout R, Machin D (1997) Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small-cell lung cancer: Results of a multicentre randomised trial. *European Journal of Cancer* 33: 1752-1758

Grell M (1995-1996) Tumor necrosis factor (TNF) receptors in cellular signaling of soluble and membrane-expressed TNF. *Journal of Inflammation* 47: 8-17 Review

Gridelli C, Aapro M, Ardizzone A, Balducci L, De Marinis F, Kelly K, Le Chevalier T, Manegold C, Perrone F, Rosell R, Shepherd F, De Petris L, Di Maio M, Langer C (2005) Treatment of advanced non-small cell lung cancer in the elderly: Results of an International Expert Panel. *Journal of Clinical Oncology* 23: 3125-3137

Gridley DS, Bonnet RB, Bush DA, Franke C, Cheek GA, Slater JD, Slater JM (2004) Time course of serum cytokines in patients receiving proton or combined photon/proton beam radiation for resectable but medically inoperable non-small cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 60: 759-766

Hajeer AH, Hutchinson IV (2000) TNF-alpha gene polymorphism: clinical and biological implications. *Microscopy Research and Technique* 50: 216-228

Hakenjos L, Bamberg M, Rodemann HP (2000) TGF- $\beta$  mediated alterations of rat lung fiboblast differentiation resulting in the radiation induced fibrotic response. *International Journal of Radiation Biology* 76: 503-509

Hallahan DE, Spriggs DR, Beckett MA, Kufe DW, Weichselbaum RR (1989) Increased tumor necrosis factor- $\alpha$  mRNA after cellular exposure to ionising radiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 86: 10104-10107

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA Jr. (2004) Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 22: 1589-1579

Hanna N, Einhorn L, Sandler A, Langer C, Hariharan S, Ansari R, Ellis P, Byrne M, Wang B, Bunn P (2005) Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin (IP) with etoposide/cisplatin (EP) in patients (pts) with previously untreated, extensive-stage (ES) small cell lung cancer (SCLC). *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings 23: LBA7004

Hart JP, Broadwater G, Rabbani Z, Moeller BJ, Clough R, Huang D, Sempowski GA, Dewhirst M, Pizzo SV, Vujaskovic Z, Anscher MS (2005) Cytokine profiling for prediction of symptomatic radiation-induced lung injury. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 63; 1448-1454

Haston CK, Zhou X, Gumbiner-Russo L, Irani R, Dejournett R, Gu X, Weil M, Amos CI, Travis EL (2002) Universal and radiation-specific loci influence murine susceptibility to radiation-induced pulmonary fibrosis. *Cancer Research* 62: 3782-3788

Helms T, Boehm BO, Assad RJ, Trezza RP, Lehmann PV, Tary-Lehmann M (2000) Direct visualization of cytokine-producing recall antigen-specific CD4 memory T cells in healthy individuals and HIV patients. *The Journal of Immunology* 164: 3723-3740

Hentrich M, Hartenstein R (1997) Behandlung maligner Körperhöhlenergüsse. *Der Internist* 38: 794-804

Herrmann T, Knorr A (1995) Die radiogene Lungenreaktion. *Strahlentherapie und Onkologie* 171: 490-498

Hochrein J, Bashore TM, O'Laughin MP, Harrison K (1998) Percutaneous stenting of superior vena cava syndrome: a case report and review of the literature. *The American Journal of Medicine* 104: 87-84

Hoffmann PC, Mauer AM, Vokes EE (2000) Lung cancer. *The Lancet* 355: 479-485

Hong JH, Chiang CS, Tsao CY, Lin PY, McBride WH, Wu CJ (1999) Rapid induction of cytokine gene expression in the lung after single and fractionated doses of radiation. *International Journal of Radiation Biology* 75: 1421-1427

Hong JH, Jung SM, Tsao TC, Wu CJ, Lee CY, Chen FH, Hsu CH, McBride WH, Chiang CS (2003) Bronchoalveolar lavage and interstitial cells have different roles in radiation-induced lung injury. *International Journal of Radiation Biology* 79: 159-167

Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman J, Knight RD (1996) Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone marrow. *The New England Journal of Medicine* 335: 1785-1791

Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM (1995) Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation* 95: 2409-2415

Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M (2004) Addition of platinum compounds to a new agent in patients with advanced non-small cell lung cancer: a literature based meta-analysis of randomized trials. *Annals of Oncology* 15: 1782-1789

Huber RM, Theis A (2005) Multimodale Therapie des lokal fortgeschrittenen NSCLC. *Der Pneumologe* 2: 254-59

Huisman C, Postmus PE, Giaccone G, Smit EF (1999) Second-line chemotherapy and its evaluation in small-cell lung cancer. *Cancer treatment reviews* 25: 199-206

Idriss HT, Naismith JH (2000) TNF- $\alpha$  and the TNF receptor superfamily: structure function relationship(s). *Microscopy Research and Technique* 50: 184-195

International Union against Cancer (UICC) (1987) In: Hermanek P, Sobin LH (eds). TNM classification of malignant tumors. 4<sup>th</sup> edition. Berlin-Springer-Verlag 1987: 69-73

Ishisaka R, Sato N, Tanaka K, Takeshige T, Iwata H, Klostergaard J, Utsumi T (1999) A part of the transmembrane domain of pro-TNF can function as a cleavable signal sequence that generates a biologically active secretory form of TNF. *The Journal of Biochemistry* 126: 413-420

Janjan NA (1997) Radiation for bone metastases: conventional techniques and the role of systematic radiopharmaceuticals. *Cancer* 80: 1628-1645

Jenkins P, D'Amico, Benstead K, Elyan S (2003) Radiation pneumonitis following treatment of non-small cell lung cancer with continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 56: 360-366

Johnston CJ, Piedboeuf B, Baggs R, Rubin P, Finkelstein JN (1995) Differences in correlation of mRNA gene expression in mice sensitive and resistant to radiation-induced pulmonary fibrosis. *Radiation Research* 142: 197-203

Johnston CJ, Piedboeuf B, Rubin P, Williams JP, Baggs R, Finkelstein JN (1996) Early and persistent alterations in the expression of interleukin-1 $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  mRNA levels in fibrosis-resistant and -sensitive mice after thoracic irradiation. *Radiation Research* 145: 762-767

Jovanović DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, Jolicoeur FC, He Y, Zhang M, Mineau F, Pelletier JP (1998) IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL- $\beta$  and TNF- $\alpha$ , by human macrophages. *The Journal of Immunology* 160: 3513-3521

Jung HC, Eckmann L, Yang SK, Panja A, Fierer J, Morzycka-Wroblewska E, Kagnoff MF (1995) A distinct array of proinflammatory cytokines is expressed in human colon epithelial cells in response to bacterial invasion. *Journal of Clinical Investigation* 95: 55-65

Kaminska J, Kowalska M, Kotowicz B, Fuksiewicz M, glogski M, Wojcik E, Chechliska M, Steffen J (2006) Pretreatment serum levels of cytokines and cytokine receptors in patients with non-small cell lung cancer, and correlations with clinicopathological features and prognosis. *Oncology* 70: 115-125

Karnofsky DA, Abelmann WH (1948) The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1: 634-656

Katsumata N, Eguchi K, Fukuda M, Yamamoto N, Ohe Y, Oshita F, Tamura T, Shinkai T, Saijo N (1996) Serum levels of cytokines in patients with untreated primary lung cancer. *Clinical Cancer Research* 2: 553-559

Kimura K, Taguchi T, Urushizaki I, Ohno R, Abe O, Furue H, Hattori T, Ichihashi H, Inoguchi K, Majima H, et al. (1987) Phase I study of recombinant human tumor necrosis factor. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 20:223-229

Klages HT, Stuschke M. Postoperative Radiotherapie beim kurativ resezierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. *Strahlentherapie und Onkologie* 175: 134-138

Koc M, Polat Ü, Suma S (2002) Effects of tamoxifen on pulmonary fibrosis after cobalt-60 radiotherapy in breast cancer patients. *Radiotherapy and Oncology* 64:171-175

Kong F, Washington MK, Jirtle RL, Anscher MS (1996) Plasma transforming growth factor  $\beta$ 1 reflects disease status in patients with lung cancer after radiotherapy: a possible tumor marker. *Lung Cancer* 16: 47-59

Kong FM, Anscher MS, Sporn TA, Washington MK, Clough R, Barcellos-Hoff MH, Jirtle RL (2001) Loss of heterozygosity at the mannose 6-phosphate insulin-like growth factor 2 receptor (M6P/IGF2R) locus predisposes patients to radiation-induced lung injury. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 49: 35-41

Kriegler M, Paris C, DeFay K, Albert I, Lu SD (1988) A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF. *Cell* 53: 45-53

Kwa SL, Lebesque JV, Theuws JC, Marks LB, Munley MT, Bentel G, Oetzel D, Spahn U, Graham MV, Drzymala RE, Purdy JA, Lichter AS, Martel MK, Ten Haken RK (1998) Radiation pneumonitis as a function of mean dose: an analysis of pooled data of 540 patients- A concept of equivalent uniform dose. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 42: 1-9

Kwon B, Youn BS, Kwon BS (1999) Functions of newly identified members of the tumor necrosis factor receptor/ligand superfamilies in lymphocytes. *Current Opinion in Immunology* 11: 340-345

Lazdins JK, Grell M, Walker MR, Woods-Cook K, Scheurich P, Pfizenmaier K (1997) Membrane tumor necrosis factor (TNF) induced cooperative signaling of TNFR60 and TNFR80 favors induction of cell death rather than virus production in HIV-infected T cells. *The Journal of Experimental Medicine* 185: 81-90

Le Chevalier T (1996) Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Chest* 109: 107-109

Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C (2003) Mortality from major cancer sites in the European Union. 1955-1998. *Annals of Oncology* 14: 490-495

Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C (2004) Cancer mortality in Europe, 1995-1999, and an overview of trends since 1960. *International Journal of Cancer* 110: 155-169

Lingos TI, Recht A, Vicini F, Abner A, Silver B, Harris JR (1998) Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 21: 355-360

Loetscher H, Pan YC, Lahm HW, Gentz R, Brockhaus M, Tabuchi H, Lesshauer W (1990) Molecular cloning and expression of the 55 kd tumor necrosis factor receptor. *Cell* 61: 351-359

Lorentz A, Schwengberg A, Sellge G, Manns MP, Bischoff SC (2000) Human intestinal mast cells are capable of producing different cytokine profiles: role of IgE receptor cross-linking and IL-4. *The Journal of Immunology* 164: 43-48

Lorigan P, Well PJ, O'Brien MER, Ashcroft LF, Sampson MR, Thatcher N (2005) A randomised phase III trial of dose dense chemotherapy supported by haematopoietic progenitors in whole blood in better prognosis small-cell lung cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute* 97: 666-674

Luke W, Pearson FG, Todd TR, Patterson GA, Cooper JD (1986) Prospective evaluation of mediastinoscopy for assesment of carcinoma of the lung. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 91: 53-56

Macha HN, Becker KO, Kemmer HP (1994) Pattern of failure and survival in endobronchial laser resection: a matched pair study. *Chest* 105: 1668-1672

Machtay M, Lee JH, Shrager JB, Kaiser LR, Glatstein E (2001) Risk of death from intercurrent disease is not excessively increased by modern postoperative radiotherapy for high-risk resected non-small cell lung carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 19:3912-3917

Marks LB, Clough R, Fan M, Hollis D, Bowen MG, Lucas D, Pipergrass A, Bentel G, Hardenberg P, Anscher M, Prosnitz LR (2000) Radiation-induced pneumonitis following tangential breast/chest wall irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 48 (supplement): 294-295

Martin F, Santolaria F, Batista N, Milena A, Gonzales-Reimers E, Brito MJ and Oramas J (1998) Cytokine levels (IL-6 and IFN- $\gamma$ ), acute phase response and nutritional status as prognostic factors in lung cancer. *Cytokine* 11: 80-86

Massague J, Chen YG (2000) Controlling TGF- $\beta$  signalling. *Genes & Development* 14: 627-644

Matanić D, Beg-Zec Z, Stojanović D, Matakorić N, Flego V, Milevoj-Ribić F (2003) Cytokines in patients with lung cancer. *Scandinavian Journal of Immunology* 57: 173-178

McCarty MJ, Lillis P, Vukalja SJ (1996) Azathioprine as a steroid-sparing agent in radiation pneumonitis. *Chest* 109: 1397-1400

McDonald S, Rubin P, Phillips TL, Marks LB (1995) Injury of the lung from cancer therapy: clinical syndroms, measurable endpoints, and potential scoring systems. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 31: 1187-1203

Middleton MR, Thatcher N, Hopwood P, et al. (2000) Palliative chemotherapy. In Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH (eds): *Lung Cancer Principles and Practice*. JB Lippincott, Philadelphia: 995-1005

Mira JP, Cariou A, Grall F, Delclaux C, Losser MS, Heshmati F, Cheval C, Monchi M, Teboul JL, Leleu G, Arbibe L, Mignong A, Delpech M, Dhainaut JF (1999) Association of TNF2, a TNF- $\alpha$  promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *The Journal of the American Medical Association JAMA* 282: 562-568

Molls M, van Beuningen D (1991) Radiation injury of the lung: experimental study, observations after radiotherapy and total body irradiation prior to bone marrow transplantation. In: Scherer E, Streffer C, Tott KR (eds) *Radiopathology of organs and tissues*. Berlin: Springer 1991: 369-404

Moritz T, Niederle N, Baumann J, May D, Kurschel E, Osieka R, Kempeni J, Schlick E, Schmidt CG (1989) Phase I study of recombinant human tumor necrosis factor- $\alpha$  in advanced malignant disease. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 29: 144-150

Moss ML, Jin SL, Milla ME, Bickett DM, Burkhart W, Carter HL, Chen WJ, Clay WC, Didsbury JR, Hassler D, Hoffman CR, Kost TA, Lambert MH, Lessnitzer MA, McCauley P, McGeehan G, Mitchell J, Moyer M, Pahel G, Rocque W, Overton LK, Schoenen F, Seaton T, Su JL, Becherer JD, et al (1997) Cloning of a disintegrin metalloproteinase that processes precursor tumour-necrosis factor- $\alpha$ . *Nature* 385: 733-736

Mountain CF (1978) Clinical biology of small-cell carcinoma: relationship to surgical therapy. *Seminars in Oncology* 5: 272-279

Mountain CF (1997) Revision in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111: 1710-1717

Mountain CF, Dresler CM (1997) Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 111: 1718-1723

Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, Link CJ Jr. (1997) Pulmonary radiation injury. *Chest* 111:1061-1076

Muraoka T, Bandoh S, Fujita J, Horiike A, Ishii T, Tojo Y, Kubo A, Ishida T (2002) Corticosteroid refractory radiation pneumonitis that remarkably responded to cyclosporin A. *Internal Medicine* 41: 730-733

Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC, Payne D, Kostashuk EC, Evans WK, Dixon P (1993) Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 11: 336-344

National Institut for Clinical Excellence (NICE) (2005) Lung cancer. Clinical guideline 24, February 2005

Nestle U, Hellwig D, Fleckenstein J, Walter K, Ukena D, Rube C, Kirsch CM, Baumann M (2002) Comparison of early pulmonary changes in 18FDG-PET and CT after combined radiochemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a study in 15 patients. *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology* 37: 26-33

Nieder C, Price RE, Rivera B, Andratschke N, Ang KK (2003) Experimentelle Daten zum Einsatz von Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) und Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) zur Prävention einer Strahlenmyelopathie. *Strahlentherapie und Onkologie* 178: 147-152

Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, Fukuoka M, Mori K, Watanabe K, Tamura T, Yamamoto S, Saijo N; Japan Clinical Oncology Group (2002) Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine* 346: 85-91

Norgaard P, Damstrup L, Rygaard K, Koch T, Ziemann P, Spang-Thomsen M, Poulsen HS (1996) Acquired TGF- $\beta$ 1 sensitivity and TGF- $\beta$ 1 expression in cell lines established from a single small-cell lung cancer patient during clinical progression. *Lung Cancer* 14: 63-73

Oliff A, Defeo-Jones D, Boyer M, Martinez D, Kiefer D, Vuocolo G, Wolfe A, Socer SH (1987) Tumors secreting human TNF/cachectin induce cachexia in mice. *Cell* 50:555-563

Ooi GC, Kwong DL, Ho JC, Lock DT, Chan FL, Lam WK, Ngan H, Au G, Tsang KW (2001) Pulmonary sequelae of treatment for breast cancer: a prospective study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 50:411-419

Ostler PJ, Clarke DP, Watkinson AF, Gaze MN (1997) Superior vena cava obstruction: a modern management strategy. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 9: 83-89

Paludan SR (2000) Synergistic action of pro-inflammatory agents: cellular and molecular aspects. *Journal of Leukocyte Biology* 67: 18-25

Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryoscio RJ, Markesbery WR, McDonald JS, Young B (1990) A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *The New England Journal of Medicine* 322: 494-500

Patel JD: Lung cancer in women (2005) *Journal of Clinical Oncology* 23: 3212-3218

Paulson DL (1975) Carcinomas in the superior pulmonary sulcus. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 70: 1095-1104

Pearson FG, De Larue NC, Ilves R, Todd TR, Cooper JD (1982) Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 83: 1-11

Pennica D, Nedwin GE, Hayflick JS, Seeburg PH, Derynck R, Palladino MA, Kohr WJ, Aggarwal BB, Goeddel DV (1984-1985) Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature* 312: 724-9

Pennica D, Hayflick JS, Bringman TS, Palladino MA, Goeddel DV. Cloning and expression in *Escherichia coli* of the cDNA for murine tumor necrosis factor (1985) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 82: 6060-6064

Pinckard JK, Sheehan KC, Schreiber RD (1997) Ligand-induced formation of p55 and p75 tumor necrosis factor receptor heterocomplexes on intact cells. *Journal of Biological Chemistry* 272: 10784-10789

Pisters KMW, Le Chevalier T (2005) Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 23: 3270-3278

Pitz CC, Brustel-de IR, Elbers HR, Westermann CJ, van den Bosch J (1996) Surgical treatment of 125 patients with non-small cell lung cancer and chest wall involvement. *Thorax* 51: 846-850

PORT. Meta-analysis Trialists Group (1998) Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *The Lancet* 352: 257-263

Pujol JL, Daurès JP, Rivière A, Quoix E, Westeel V, Quantin X, Breton JL, Lemarié E, Poudenx A, Milleron B, Moron D, Debieuvre D, Le Chevalier T (2001) Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes Multicenter Phase III Randomized Study. *Journal of the National Cancer Institute* 93: 300-308

Pujol JL, Breton JL, Gervais R, Rebattu P, Depierre A, Morère JF, Milleron B, Debieuvre D, Castéra D, Souquet PJ, Moro-Sibilot D, Lemarié E, Kessler R, Janicot H, Braun D, Spaeth D, Quantin X, Clary C (2005) Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Annals of Oncology* 16: 602-610

Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, Schipani S, Cattaneo GM (2003) Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study. *Radiotherapy and Oncology* 67: 275-283

Reichle G, Freitag L, Kullmann HJ, Prenzel R, Macha H, Farin G (2000) Argon plasma coagulation in bronchology: a new method-alternative or complementary. *Journal of Bronchology* 7: 109-117

Roach M 3<sup>rd</sup>, Gandara DR, Yuo HS, Swift PS, Kroll S, Shrieve DC, Wara WM, Margolis L, Phillips TL (1995) Radiation pneumonitis following combined modality therapy for lung cancer: Analysis of prognostic factors. *Journal of Clinical Oncology* 13: 2606-2612

Rodemann HP, Peterson HP, Schwenke K, von Wangenheim KH (1991) Terminal differentiation of human fibroblasts is induced by radiation. *Scanning Microscopy* 5: 1135-1143

Rodemann HP, Bamberg M (1995) Cellular basis of radiation-induced fibrosis. *Radiotherapy and Oncology* 35: 83-90

Rodemann HP, Binder A, Burger A, Güven N, Löffler H, Bamberg M (1996) The underlying cellular mechanism of fibrosis. *Kidney International. Supplement* 54: 32-36

Rodriguez-Panadero F, Antony VB (1997) Pleurodesis: state of the art. *European Respiratory Journal* 10: 1648-1654

Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, Mate JL, Li S, Roig J, Olazabal A, Canela M, Ariza A, Skacel Z, Morera-Prat J, Abad A (1994) A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine* 330: 153-158

- Rosell R, de Lena M, Carpagnano F, et al. ANITA (2005) Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin versus observation in completely resected (stage I-III) non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 49: S3
- Roth J, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB, Lee LS, Dhingra H, De Caro L, Chasen M, McGavran M, et al. (1994) A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 86: 673-680
- Rubin P, Cassaret GW (1968) Respiratory system. *Clinical Radiation Pathology* 1: 423-470
- Rubin P, Constine LS, Fajardo LF, Phillips TL, Wassermann P, and TH (RTOG Late Effects Working Group) (1995) Overview: Late effects of normal tissues (LENT) scoring system. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 31: 1041-1042
- Ruby J, Bluethmann H, Peschon JJ (1997) Antiviral activity of tumor necrosis factor (TNF) is mediated via p55 and p75 TNF receptors. *Journal of Experimental Medicine* 186: 1591-1596
- Rübe C, Finke C, van Valen F, et al. (1997) Nachweis einer strahleninduzierten Produktion von Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  im Ewing Sarkom RM 82 in vitro und in vivo. *Strahlentherapie und Onkologie* 173: 407-414
- Rübe CE, Wilfert F, Uthe D, Schmid KW, Knoop R, Willich N, Schuck A, Rübe C (2002) Modulation of radiation-induced tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) expression in the lung tissue by pentoxifylline. *Radiotherapy and Oncology* 64: 177-187
- Rübe CE, van Valen F, Wilfert F, Palm J, Schuck A, Willich N, Winkelmann W, Jürgens H, Rübe C (2003) Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor cells produce large quantities of bioactive tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) following radiation exposure. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 56: 1414-1425
- Rübe CE, Uthe D, Wilfert F, Ludwig D, Yang K, König J, Palm J, Schuck A, Willich N, Remberger K, Rübe C (2005) The bronchiolar epithelium as a prominent source of pro-inflammatory cytokines after lung irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 61: 1482-1492
- Ryan GF, Ball DL, Smith JG (1995) Treatment of brain metastases from primary lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 31: 273-278
- Sagawa M, Sakurada A, Fujimara S, Sato M, Takahashi S, Usuda K, Kondo T, Tanita T, Handa M, Saito Y (1999) Five-year survivors with resected pN2 non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 85: 864-868
- Sandler AB (2003) Chemotherapy for small-cell lung cancer. *Seminars in Oncology* 30: 9-25

Sandler AB, Gray R, Brahmer J, Dowlati A, Schiller JH, Perry MC, Johnson DH (2005) Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC#704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial- E4599. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings 23: LBA4

Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Griffiths G, Parmar M (1999) Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radiotherapy and Oncology* 52: 137–148.

Schall TJ, Lewis M, Koller KJ, Lee A, Rice GC, Wong GH, Gatanaga T, Granger GA, Lentz R, Raab H, et al. (1990) Molecular cloning and expression of a receptor for human tumor necrosis factor. *Cell* 61: 361-370

Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Geyer SM, Hillman SL, Farr GH Jr., Tazelaar HD, Krook JR, Geoffrey FJ, Salim M, Arusell RM, Mailliard JA, Schaefer PL, Jett JR (2004) Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 59: 943-951

Schratter-Sehn AU, Schurawitzki H, Zach M, Schratter M (1993) High-resolution computed tomography of the lungs in irradiated breast cancer patients. *Radiotherapy and Oncology* 27:198-202

Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Amann K, Radespiel-Tröger M, Rödel F, Grabenbauer GG (2003) In vivo TGF- $\beta$ 3 expression during wound healing in irradiated tissue: an experimental study. *Strahlentherapie und Onkologie* 179: 410-416

Sedgwick JD, Holt PG (1983) A solid-phase immunoenzymatic technique for the enumeration of specific antibody-secreting cells. *Journal of Immunological Methods* 57: 301-309

Sedgwick JD, Riminton DS, Jason G, Cyster JG, Körner H (2000) Tumor necrosis factor: a master-regulator of leukocyte movement. *Immunology Today* 21: 110-113

Segawa Y, Takigawa M, Katoaka M, Takata I, Fujimoto N, Ueoka H (1997) Risk factors for development of radiation pneumonitis following radiation therapy with or without chemotherapy for lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*: 39: 91-98

Selby P, Hobb S, Viner C, Jackson E, Jones A, Newell D, Calver AH, McElwain T, Fearon K, Humphreys J, et al. (1987) Tumour necrosis factor in man: clinical and biological observations. *British Journal of Cancer* 56: 803-808

Senan S, Lagerwaard FJ (2005) The role of radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 16: ii223-ii228

Sharplin J, Franko AJ (1989) A quantitative histological study of strain dependent differences in the effects of irradiation on mouse lung during the early phase. *Radiation Research* 119: 1-14

Sharplin J, Franko AJ (1989) A quantitative histological study of strain dependent differences in the effects of irradiation on mouse lung during the intermediate and late phase. *Radiation Research* 119: 15-31

Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabárbara P, Seymour L; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (2005) Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 353: 123-132

Sigmund G, Slanina J, Hinkelbein W (1993) Diagnosis of radiation-pneumonitis. *Recent Results in Cancer Research* 130:123-131

Sime PJ, Marr RA, Gauldie D, Xing Z, Hewlett BR, Graham FL, Gauldie J (1998) Transfer of tumor necrosis factor- $\alpha$  to rat lung induces severe pulmonary inflammation and patchy interstitial fibrogenesis with induction of transforming growth factor- $\beta$ 1 and myofibroblasts. *The American Journal of Pathology* 153: 825-832

Smith CA, Davis T, Anderson D, Solam L, Beckmann MP, Jerzy R, Dower SK, Cosman D, Goodwin RG (1990) A receptor for tumor necrosis factor defines an unusual family of cellular and viral proteins. *Science* 248: 1019-1023

Soerensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH (1994) Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *European Journal of Cancer* 30A: 22-27

Soria J, Haddad V, Olaussen K, Fouret P, Dunant A, Filipits M, Popper HH, André F, Le Chevalier T, Brambilla E (2006) Immunohistochemical staining of the Excision Repair Cross-Complementing 1 (ERCC1) protein as predictor for benefit of adjuvant chemotherapy (CT) in the International Lung Cancer Trial (IALT). *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings 24: 7010

Staal-van den Brekel AJ, Dentener MA, Schols AMWJ, Buurman WA, Wouters EFM (1995) Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 13: 2600-2605

Stoll JF, Bettmann MA (1988) Bronchial artery embolization to control hemoptysis: a review. *CardioVascular and Interventional Radiology* 1988; 11: 263-269

Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL, Green MR (2004) Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small-cell lung cancer (NSCLC). Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Journal of Clinical Oncology* 2004 ASCO Annual Proceedings (Post-Meeting Edition) 22: 7019

Sullivan FJ (1996) Palliative radiotherapy for lung cancer. In Pas HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT (ed). Lung Cancer. Principles and Practice. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven, 1996: 775-789

Sutedja G, Bolliger C (2000) Endothelial electrocautery and argon plasma coagulation. In Bolliger CT, Mathur PN (eds). Interventional Bronchoscopy. Progress in Respiratory Research Basel: Karger 30: 120-132

Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Takahiko S, Akira Y, Soichiro Y, Yutaka N, Koshiro W, Kazumasa N, Tomohide T, Haruhiko F, Nagahiro S (2002) Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: Results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. Journal of Clinical Oncology 20: 3054-3060

Thatcher N, Anderson H, Burt P, Stout R (1995) The value of anatomic staging and other prognostic factors in small-cell lung cancer management: A view of European Studies. Seminars in Radiation Oncology 5: 19-26

Thatcher N, Faivre-Finn C, Lorigan P (2005) Management of small-cell lung cancer. Annals of Oncology 16: ii235-ii239

Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Glück S, Stewart JF, Costello S, Kennedy I, Simeone J, Seamann JJ, Knight RD, Mellars K, Heffernan M, Reitsma DJ, for the Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group (1999) Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Journal of Clinical Oncology 17: 846

Theuws JC, Kwa SLS, Wagenaar AC, Seppenwoolde Y, Boersma LJ, Damen EMF, Muller SH, Baas P, Lebesque JV (1998) Prediction of overall pulmonary function loss in relation to the 3-D dose distribution for patients with breast cancer and malignant lymphoma. Radiotherapy and Oncology 49:233-243

Theuws JC, Muller SH, Seppenwoolde Y, Kwa SLS, Boersma LJ, Hart GAM, Baas P, Lebesque JV (1999) Effect of radiotherapy and chemotherapy on pulmonary function after treatment for breast cancer and lymphoma: a follow up study. Journal of Clinical Oncology 17: 3091-3100

Thomas M., Gatzemeier U, Goerg R, Matthiessen W, Morr H, Schonfeld N, Ukena D, Stamatis G (2000) Empfehlung zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. Pneumologie 54: 361-371

Thomas M, Baumann M, Deppermann M, Freitag L, Gatzemeier U, Huber R, Passlick B, Serke M, Ukena D (2002) Empfehlungen zur Therapie des Bronchialkarzinoms. Pneumologie 56: 113-131

Torre-Amione G, Beauchamp RD, Koeppen H, Park BH, Schreiber H, Moses HL, Rowley DA (1990) A highly immunogenic tumor transfected with a murine transforming growth factor type- $\beta$ 1 cDNA escapes immune surveillance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87: 1486-1490

Trodella L, Granone P, Valente S, Valentini V, Balducci M, Mantini G, Turriziani A, Margaritora S, Cesario A, Ramella S, Corbo GM, D'Angelillo RM, Fontana A, Galetta D, Cellini N (2002) Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiotherapy and Oncology* 62:11-19

Turrisi AT, Kyungmann K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, Wagner H, Aisner S, Johnson DH (1999) Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *The New England Journal of Medicine* 340: 265-271

Van Meerbeek JP et al (2007) Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *Journal of National Cancer Institute* 99: 442-450

Vassalli P (1997) The Pathophysiology of Tumor Necrosis Factor. *Annual Review of Immunology* 10: 411-425

Von Pfeil A, Hakenjos L, Herskind L, Dittmann K, Weller M, Rodemann HP (2002) Irradiated homozygous TGF- $\beta$ 1 knockout fibroblasts show enhanced clonogenic survival as compared with TGF- $\beta$ 1 wild-type fibroblasts. *International Journal of Radiation Biology* 78: 331-339

Vujaskovic Z, Feng QF, Rabbani ZN, Anscher MS, Samulski TV, Brizel DM (2002) Radioprotection of lungs by amifostine is associated with reduction in profibrogenic cytokine activity. *Radiation Research* 157: 656-660

Waller DA, Morritt GN, Forty J (1995) Video-assisted thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. *Chest* 107: 1454-1456

Wang AM, Creasey AA, Ladner MB, Lin LS, Strickler J, Van Arsdell JN, Yamamoto R, Mark DF (1984) Molecular cloning of the complementary DNA for human tumor necrosis factor. *Science* 312: 724-729

Ward WF, Molteni A, Ts'ao CH (1989) Radiation-induced endothelial dysfunction and fibrosis in rat lung: modification by the angiotensin converting enzyme inhibitor CL242817. *Radiation Research* 117: 342-350

Warren WH, Faber LP (1994) Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma: Five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 107: 1087-1094

Winton TL, Livingston R, Johnson D et al (2005) A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine and cisplatin in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer. Intergroup JBR. The New England Journal of Medicine 352: 2589-97

Wolf M, Tebbe S, Fink T (2004) First-line chemotherapy in metastatic small-cell lung cancer (SCLC). Lung Cancer 45: 223-234

Wright G, Manser RL, Byrnes G, Hart D, Campbell DA (2006) Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Thorax 61: 597-603

Yanagawa H, Sone S, Takahashi Y, Yano S, Shinohara T, Ogura T (1995) Serum levels of Interleukin-6 in patients with lung cancer. British Journal of Cancer 71: 1095-1098

Yi ES, Bedoya A, Lee H, Chin E, Saunders W, Kim SJ, Danielpour D, Remick DG, Yin S, Ulich TR (1996) Radiation-induced lung injury in vivo: expression of transforming growth factor- $\beta$  precedes fibrosis. Inflammation 20: 339-352

Zhang JS, Cui ZP, Wang MQ, Yang L (1994) Bronchial arteriography and transcatheter embolization in the management of hemoptysis. CardioVascular and Interventional Radiology 17: 276-279

Zochbauer-Müller S, Pirker R, Huber H (1999) Treatment of small-cell lung cancer patients. Annals of Oncology 10: 83-91

## 7. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1**      [www.journalonko.de/aktuellview.php?id=391](http://www.journalonko.de/aktuellview.php?id=391)
- Abb. 2**      Eck MJ, Sprang SR (1989) The structure of tumor necrosis factor- $\alpha$  at 2.6 Å resolution. Implications for receptor binding. The Journal of Biological Chemistry 264: 17597-17605
- Abb. 3**      [www.im-focus-onkologie.de/archiv/2007/09/ifo0709\\_61.pdf](http://www.im-focus-onkologie.de/archiv/2007/09/ifo0709_61.pdf)

## **8. Danksagung**

Danken möchte ich zunächst Herrn Prof. Dr. Rube, Leiter der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikum des Saarlandes, sowie Frau PD Dr. Rube, Leiterin des strahlenbiologischen Labors des Universitätsklinikum des Saarlandes für die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Claudia Richter für ihre Unterstützung bei der Überarbeitung dieser Dissertation, insbesondere in computertechnischen Fragen, sowie Frau Dr. Kira Hillmann für die Korrektur der englischen Übersetzung.

Mein größter Dank allerdings gilt meinen Eltern, die mich in all den Jahren nicht nur finanziell unterstützten und selbst vieles entbehren mussten. Ich danke ihnen vor allem für ihre grenzenlose Liebe, die sie mir auch in den Zeiten, in denen es ihnen selbst nicht gut ging, entgegen brachten. Ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.

## 9. Lebenslauf

Katja Eggeling

Geboren am: 28.09.1977 in Merzig

Familienstand: ledig

1984-1988	Grundschule Perl
1988-1997	Peter-Wust-Gymnasium Merzig
Juni 1997	Abitur am Peter-Wust-Gymnasium Merzig
Oktober 1997-Oktober 2003	Studium der Humanmedizin-Universitätsklinikum des Saarlandes
September 1999	Physikum
September 2000	Erstes Staatsexamen
Oktober 2002	Zweites Staatsexamen
Oktober 2003	Drittes Staatsexamen
Februar 2004-September 2004	ÄiP Innere Medizin II-Universitätsklinikum des Saarlandes, Direktor: Prof. Dr. S. Zeuzem
Oktober 2004-Februar 2006	Assistenzärztin Innere Medizin II-Universitätsklinikum des Saarlandes, Direktor: Prof. Dr. S. Zeuzem
Seit März 2006	Assistenzärztin Innere Abteilung, St- Josef-Krankenhaus Zell/Mosel, Chefarzt: Prof. Dr. T. Marth, seit Oktober 2008 Chefarzt Dr. med. O. Fries