

**Aus dem Fachbereich Klinische Medizin, Fachrichtung Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
(Direktor: Prof. Dr. med. Ch. Rube)**

**TNF- α als potentieller Prognosefaktor der radiogenen
Pneumonitis**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2008

Vorgelegt von Katja Eggeling,
geb. am 28.09.1977 in Merzig

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzym
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ANITA	Adjuvant Navelbine International Trialist Association
AP	Alkalische Phosphatase
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
ca.	circa
cDNA	copy Desoxyribonukleinsäure
CEA	Carcinoembryonales Antigen
(C)HART	(Continuous) hyperfractionated accelerated radiotherapy
cm	Zentimeter
CO	Kohlenmonoxid
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CR	Komplette Remission
CT	Computertomographie
CYFRA 21-1	Cytokeratinfragment 21-1
d.h.	das heißt
DLCO	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
ED	Extensive Disease
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
engl.	englisch
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
Epid. Karzinom	epidermoidales Karzinom
et al.	et alii
etc.	et cetera
evtl.	eventuell
FEV1	forciertes expiratorisches Sekundenvolumen
FVC	forcierte Vitalkapazität
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor

GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRD	Gesamtreferenzdosis
Gy	Gray
HRCT	High Resolution Computertomographie
IFN- γ	Interferon-gamma
IL	Interleukin
J	Ja
PD	Progressive Disease
PDGF	Platelet-derived growth factor
kDa	Kilodalton
LD	Limited Disease
LDH	Lactatdehydrogenase
LENT-	Late Effects Of Normal Tissue-
SOMA	Subjective Objective Management Analytic
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
M1 (adr)	Nebennierenmetastase(n)
M1 (bra)	Hirnmetastase(n)
M1 (hep)	Lebermetastase(n)
M1 (mar)	Knochenmarkmetastase(n)
M1 (oss)	Knochenmetastase(n)
M1 (per)	Peritonealkarzinose
M1 (ple)	Pleurametastase(n)
M1 (pul)	Lungenmetastase(n)
M1 (ski)	Hautmetastase(n)
MeV	Mega-Elektronenvolt
MIP-1 β	Macrophage Inflammatory Protein-1 beta
MHC	Major Histocompatibility Complex
ml	Milliliter
MLD	Mittlere Lungendosis
MnSOD	Mangansuperoxiddismutase
MR	Minimale Remission
LTGF- β	Latent TGF- β
mRNA	messenger Ribonukleinsäure

MR	Minimale Remission
MRT	Magnetresonanztomographie
µl	Mikroliter
MÜZ	Mittlere Überlebenszeit
N	Nein
NC	No Change
nm	Nanometer
NSCLC	Non-small cell lung cancer
NSE	Neuron-spezifische-Enolase
pg	Pikogramm
PD	Progressive Disease
PEC	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben
PORT	Postoperative Radiotherapie
pPNET	peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor
PR	Partielle Remission
Prof.	Professor
PS	Performance Status
PTV	Planungszielvolumen
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCC	Squamous cell carcinoma antigen
SCLC	Small cell lung cancer
SNP's	„single nucleotide“ Polymorphismus
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
St.	Sankt
(s)TNF RI(II)	(soluble) TNF Rezeptor I(II)
TGF-β	Tumor growth factor beta
TACE	TNF-α Converting Enzym
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha
TNM	Tumor Node Metastasis
ÜLZ	Überlebenszeit
UICC	Union contre le cancer
VALG	Veterans Administration Lung Cancer Study Group

VATS	Videoassistierte Thoraskopie
V 30	Gesamtvolumen der Lunge, das mit ≥ 30 Gy bestrahlt wird
VEGF-moAK	Vascular Endothelial Growth Factor-monoklonaler Antikörper
V 20	Gesamtvolumen der Lunge, das mit ≥ 20 Gy bestrahlt wird
WHO	World Health Organisation

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
1.1 Deutsche Fassung	1
1.2 Englische Fassung (Summary)	2
2. Einleitung	4
2.1 Epidemiologie und Ätiologie des Bronchialkarzinoms	4
2.2 Klassifikation des Bronchialkarzinoms	5
2.2.1 Histologie und Grading	5
2.2.2 Stadieneinteilung	5
2.2.3 Metastasierung	7
2.3 Diagnostik des Bronchialkarzinoms	8
2.4 Therapie des Bronchialkarzinoms	9
2.4.1 Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms	9
2.4.1.1 Stadienverteilung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms	9
2.4.1.2 Stadienadaptierte Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms	9
2.4.1.3 Palliative Therapie bei Metastasen	12
2.4.2 Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms	13
2.4.2.1 Stadienverteilung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms	13
2.4.2.2 Stadienadaptierte Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms	13
2.5 Prognose des Bronchialkarzinoms	15
2.6 TNF- α	15
2.7 Pneumonitis und Lungenfibrose	17
2.7.1 Pathophysiologie und Histopathologie	18
2.7.2 Zytokine und ihre Rolle bei der Entwicklung der radiogenen Pneumopathie	19
2.7.3 Prognose der radiogenen Pneumopathie	21
2.7.4 Faktoren, welche die Reaktion auf die Bestrahlung	

beeinflussen	22
2.7.5 Diagnostik der radiogenen Pneumopathie	23
2.7.5.1 Lungenfunktion	23
2.7.5.2 Bildgebende Verfahren	23
2.7.5.3 Nuklearmedizin	24
2.7.6 Inzidenz der radiogenen Pneumopathie	25
2.7.7 Therapie der radiogenen Pneumopathie	25
2.8 Ziel dieser Untersuchung	27
3. Patienten und Methoden	28
3.1 Datengewinnung	28
3.2 Alter, Geschlecht und Karnofsky-Index	29
3.3 Tumorspezifische Charakteristika	29
3.4 Therapiespezifische Charakteristika	29
3.4.1 Bestrahlungsparameter und Strahlentherapiedauer	29
3.4.2 Operative Therapie	30
3.4.3 Chemotherapie	31
3.5 Radiogener Lungenschaden	31
3.5.1 Diagnose der radiogenen Pneumonitis	31
3.5.2 LENT-SOMA-Score	31
3.6 Therapieverlauf	35
3.6.1 Therapieansprechen	35
3.6.2 Überleben	35
3.7 Bestimmung von TNF- α	36
3.8 Statistische Analyse	36
4. Ergebnisse	37
4.1 Demographische Daten	37
4.2 Karnofsky-Index	38
4.3 Tumorbedingte Daten	38
4.3.1 Histologische Klassifizierung	38
4.3.2 Staging	39
4.3.3 Tumorlokalisation	39
4.4. Therapieassoziierte Daten	40
4.4.1 Strahlentherapie	40
4.4.1.1 Bestrahlungsvolumina, Dosis,	

Strahlentherapiedauer	40
4.4.1.2 Fraktionierung	42
4.4.2 Therapiekonzept	42
4.4.3 Resektionsergebnis	43
4.4.4 Therapieansprechen und Überleben	43
4.5 TNF- α Spiegel	43
5. Diskussion	46
5.1 Therapiebedingte Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer radiogenen Pneumonitis	46
5.2 Vergleich der TNF- α Spiegel der Patienten mit und ohne Entwicklung einer radiogenen Pneumonitis	46
5.3 Nachweis anderer Zytokine im peripheren Blut bei Auftreten einer radiogenen Pneumonitis	48
5.4 Zytokinproduktion bei malignen Erkrankungen	50
6. Literaturverzeichnis	54
7. Abbildungsverzeichnis	75
8. Danksagung	76
9. Lebenslauf	77