

# Ist die Hyponatriämie (HN) ein Prognosefaktor für das Gesamtüberleben der Patienten mit Lungenkarzinom?

## Is Hyponatremia a Prognostic Marker of Survival for Lung Cancer?

## Autoren

C. Petereit, O. Zaba, I. Teber, C. Grohé

## Institut

Evangelische Lungenklinik Berlin

eingereicht 15. 3. 2011  
akzeptiert nach Revision  
25. 5. 2011

## Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1256668>  
Online-Publikation: 11.08.2011  
Pneumologie 2011; 65: 565–571  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0934-8387

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Christian Grohé**  
Evangelische Lungenklinik  
Berlin – Klinik für Pneumologie  
Lindenberger Weg 27  
13125 Berlin  
[christian.grohe@elk-berlin.de](mailto:christian.grohe@elk-berlin.de)

## Zusammenfassung

Lungenkarzinompatienten entwickeln häufig eine Hyponatriämie (HN) im Rahmen eines Syndroms der inadäquaten ADH-Ausschüttung (SIADH). Die Elektrolytstörung geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. Ob sich die HN auf das Gesamtüberleben von Lungenkarzinompatienten auswirkt und möglicherweise als Prognosefaktor dienen kann, ist unklar und wurde in der vorliegenden monozentrischen, retrospektiven Analyse untersucht.

Ausgewertet wurden die Überlebensdaten von 2048 Lungenkarzinompatienten ohne und 97 mit einer dokumentierten HN.

Das Überleben der Lungenkarzinompatienten mit HN war gegenüber denen mit normwertigem Natrium reduziert ( $10,08 \pm 1,68$  vs.  $12,12 \pm 0,48$  Monate; Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) nach 2 Jahren:  $24,4\% \pm 5,8$  vs.  $30,8\% \pm 1,3$ ,  $p = 0,08$ ). Insbesondere Patienten mit einer schweren HN (Natriumwerte unter  $125 \text{ mmol/l}$ ) zeigten ein deutlich kürzeres Gesamtüberleben (OS (2 Jahre)  $11,8\% \pm 6,9$ ,  $p = 0,12$ ). Eine Normalisierung der Natriumwerte über  $138 \text{ mmol/l}$  führte zu einem verlängerten medianen Überleben ( $13,32 \pm 1,44$  Monate,  $p = 0,007$ ), während das mediane Überleben bei fehlender Korrektur der Natriumwerte über  $138 \text{ mmol/L}$  nur bei 5,16 Monaten lag ( $p = 0,007$ ). Die HN trat vor allem in fortgeschrittenen Tumorstadien (IIIb + IV nach UICC 7) auf.

Die Daten zeigen einen Einfluss der HN auf das Gesamtüberleben von Lungenkarzinompatienten. Sowohl das Ausmaß der HN (Natriumwerte  $< 125 \text{ mmol/l}$ ) als auch die Normalisierung der Natriumwerte im Krankheitsverlauf (Natriumwerte  $> 138 \text{ mmol/l}$ ) wirken sich auf das Überleben aus. Zusammenfassend wird belegt, dass der Natriumwert im Serum einen möglichen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben von Lungenkarzinompatienten darstellt.

## Abstract

Hyponatremia is frequently observed on the basis of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion (SIADH) in patients suffering from lung cancer. This electrolyte imbalance is associated with higher mortality and morbidity. If hyponatremia influences survival of lung cancer remains controversial. In the current study we retrospectively analysed if survival is directly impacted by hyponatremia and evaluated if hyponatremia is a prognostic marker for lung cancer. We analysed 2048 patients with lung cancer without and 97 (4.7%) with hyponatremia in a single center study (ELK Berlin/Tumor-Centre-Buch, Germany).

Median survival in lung cancer with hyponatremia was reduced compared to normonatremic median survival ( $10.08 \pm 1.68$  vs.  $12.12 \pm 0.48$  month, overall survival (OS) after 2 years was  $24.4\% \pm 5.8$  vs.  $30.8\% \pm 1.3$ ,  $p = 0.08$ ). Sodium levels below  $125 \text{ mmol/l}$  were associated with reduced survival (OS (2 years)  $11.8\% \pm 6.9$  vs.  $34.3\% \pm 8.5$ ,  $p = 0.12$ ). Correction of plasma sodium above  $138 \text{ mmol/l}$  was correlated to extended median survival ( $13.32 \pm 1.44$  month,  $p = 0.007$ ) while median survival was only 5.16 month ( $p = 0.007$ ) if plasma sodium could not be elevated above  $138 \text{ mmol/l}$ . The occurrence of hyponatremia was associated with advanced disease (tumor stage IIIb + IV, UICC version 7).

These data suggest that hyponatremia can influence survival of patients with lung cancer. The degree of hyponatremia (lowest plasma sodium) and its normalization (maximal plasma sodium) can modify median survival. In summary, the data indicate that plasma sodium could be a relevant prognostic marker of survival for lung cancer.

## Einleitung

Das Lungenkarzinom ist weltweit der häufigste solide Tumor [1], in Deutschland der zweithäufigste beim Mann und der dritthäufigste bei der Frau – es erkranken jedes Jahr ca. 48 000 Patienten [2]. Dabei ist das Lungenkarzinom die am häufigsten zum Tode führende Tumorerkrankung [1, 3]. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt in Deutschland etwa 15% für Männer und 18% für Frauen [2]. Der Häufigkeitsspitzen liegt zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr. Bei 13–18% liegt ein kleinzelliger Tumorsubtyp (SCLC) vor, bei den übrigen ein nichtkleinzelliger (NSCLC) [4]. Die wichtigsten Prognosefaktoren für das SCLC sind das Krankheitsstadium, der *performance status*, das Geschlecht [5, 6] und die Laktatdehydrogenase (LDH) [7, 8]. Die Prognose des NSCLC ist hauptsächlich vom Krankheitsstadium abhängig. Weiterhin ist ebenfalls der *performance status* ein wichtiger prädiktiver Marker, insbesondere im Hinblick auf eine chirurgische Tumorektomie [1]. Weitere relevante Prognosefaktoren konnten bisher nicht etabliert werden und somit nicht in den aktuellen S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und der Deutschen Krebsgesellschaft kommentiert werden. Vor allem SCLC-, aber auch NSCLC-Patienten entwickeln häufig eine Hyponatriämie (HN), verursacht durch eine inadäquate Sekretion des Hormons ADH (SIADH). Generell ist die HN eine häufige Elektrolytstörung, die bereits am Tag der Hospitalisierung bei 14,5% der Patienten diagnostiziert wird [9]. Die HN kann zu lebensbedrohlichen neurologischen Komplikationen führen und ist mit einer 60-fach erhöhten Morbidität und Mortalität der hospitalisierten Patienten assoziiert [10–12]. Bei Patienten mit Leberzirrhose, Herzinsuffizienz und neurologischen Störungen ist die HN ein etablierter prädiktiver Marker für die Mortalität. Bisher zeigten einige retrospektive Studien, dass die HN auch einen möglichen, signifikanten Prognosefaktor beim SCLC darstellt, während ein großer Teil der Studien dies nicht bestätigen konnte [13]. Die aktuelle S3-Leitlinie führt die HN nicht als Prognosefaktor für das Lungenkarzinom auf. In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurde untersucht, ob sich die HN auf das Gesamtüberleben des kleinzelligen und nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms auswirkt und einen Prognosefaktor dieser Krankheitsentitäten darstellt.

## Material und Methoden

Der Normbereich des Natriumwertes im Serum liegt bei 136–145 mmol/l. Eine schwere Hyponatriämie (HN) ist mit Natriumwerten unter 125 mmol/l definiert.

Es wurden die Überlebensdaten der Lungenkarzinompatienten mit einer dokumentierten HN, die sich von 2006–2009 in der Evangelischen Lungenklinik Berlin in Behandlung befanden, in Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum Buch ausgewertet und mit den Lungenkarzinomfällen ohne HN aus diesem Zeitraum verglichen.

Für diese Patienten wurden jeweils der niedrigste und der höchste Natriumwert bestimmt. Zudem wurden Daten zur Alters- und Geschlechtsverteilung, zur Tumorentität und zum Tumorstadium (TNM-Klassifikation nach UICC 7/IASLC 2009) erhoben.

Das Gesamtüberleben dieser Patienten wurde in Abhängigkeit des Geschlechts und des jeweiligen Tumorsubtyps (SCLC oder NSCLC) im Vergleich zur Normgruppe (normonatriämie Lungenkarzinome) dargestellt.

Zudem wurde der Einfluss der HN-Ausprägung untersucht. Dazu wurden das Gesamtüberleben der HN-Patienten mit einem niedrigsten Natriumwert unter 125 mmol/l mit dem Gesamtüberleben der HN-Patienten, deren niedrigster Natriumwert über 125 mmol/l lag, verglichen.

Weiterhin wurde die Auswirkung der HN-Korrektur auf das Gesamtüberleben untersucht. Dazu wurden Überlebensdaten der HN-Patienten, die im Krankheitsverlauf einen maximalen Natriumwert von 138 mmol/l und mehr erreichten, denen gegenübergestellt, bei denen keine Korrektur des Natriumwertes über 138 mmol/l erzielt wurde.

Die statistischen Datenanalysen erfolgten mit dem Programm PASW/SPSS 18.0. Die Berechnung der Überlebenskurven wurde mittels Kaplan-Meier-Überlebensfunktion und Gruppenvergleiche mittels Log-Rank-Test durchgeführt.

## Ergebnisse

Im Diagnosezeitraum 2006–2009 wurden vom Tumorzentrum Buch 2048 Lungenkarzinomfälle ohne Hyponatriämie (HN) und 97 (4,7%) Lungenkarzinompatienten mit einer dokumentierten HN erfasst. Diese unterteilen sich in 296 kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC) ohne HN und 49 SCLC mit HN sowie 1752 nichtkleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC) ohne HN und 48 NSCLC mit HN. Somit sind 14,2% der SCLC und 2,7% der NSCLC von der HN betroffen (Tab. 1).

Tab. 1 Hyponatriämiehäufigkeiten.

	keine HN (n)	HN (n)
SCLC	296	49 (14,2%)
NSCLC	1752	48 (2,7%)
Gesamt	2048	97 (4,7%)

HN: Hyponatriämie; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom (small cell lung cancer); NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (non small cell lung cancer); n: Anzahl der Patienten.

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung für das SCLC und das NSCLC jeweils mit und ohne HN auf das Geschlecht, das Alter und das Tumorstadium (Tab. 2).

Insgesamt wiesen die Lungenkarzinompatienten mit HN gegenüber denen mit normwertigem Natrium (Normgruppe) ein deutlich reduziertes Überleben auf (medianes Überleben  $10,08 \pm 1,68$  vs.  $12,12 \pm 0,48$  Monate, mit einem Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) nach 2 Jahren von  $24,4\% \pm 5,8$  vs.  $30,8\% \pm 1,3$ ;  $p = 0,08$ ) (Abb. 1).

Insbesondere Natriumwerte unter 125 mmol/l waren mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert (OS nach 2 Jahren:  $11,8\% \pm 6,9$  vs.  $34,3\% \pm 8,5$ ;  $p = 0,12$ ) (Abb. 2).

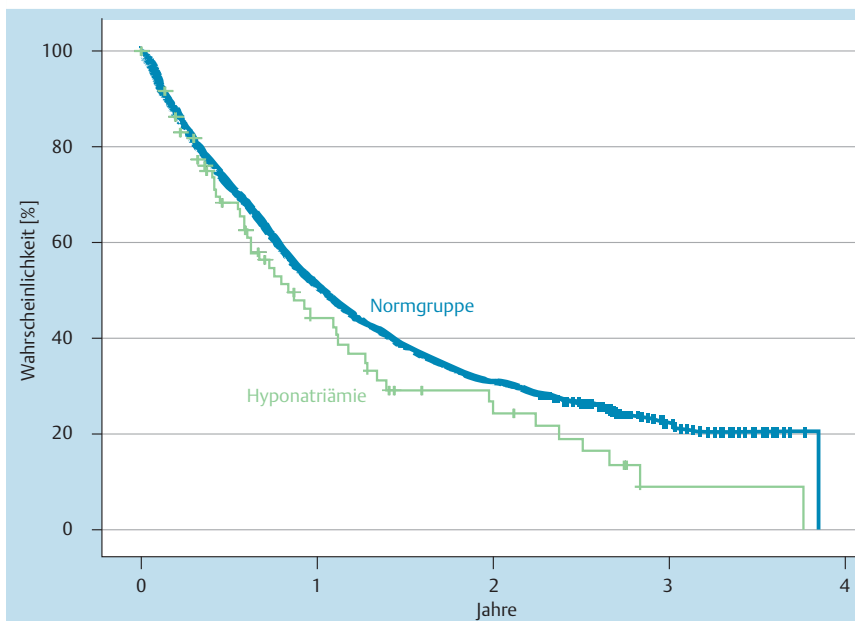
Dabei waren die niedrigsten Natriumwerte der HN-Patienten folgendermaßen verteilt: Bei 3 Patienten lag der niedrigste Natriumwert  $<110$  mmol/l, bei 12 Patienten zwischen 110–115 mmol/l, bei 9 Patienten zwischen 115–120 mmol/l, bei 21 Patienten zwischen 120–125 mmol/l, bei 36 Patienten zwischen 125–130 mmol/l und bei 16 Patienten zwischen 130–135 mmol/l.

Unabhängig von der Tumorentität zeigten NSCLC- und SCLC-Patienten mit HN ähnliche Überlebenskurven (OS nach 2 Jahren:  $25,2\% \pm 7,6$  für NSCLC vs.  $23,5\% \pm 8,5$  für SCLC;  $p = 0,82$ ; vs.  $30,8\% \pm 1,3$  für Lungenkarzinome mit normwertigem Natrium;  $p = 0,08$ ) (Abb. 3).

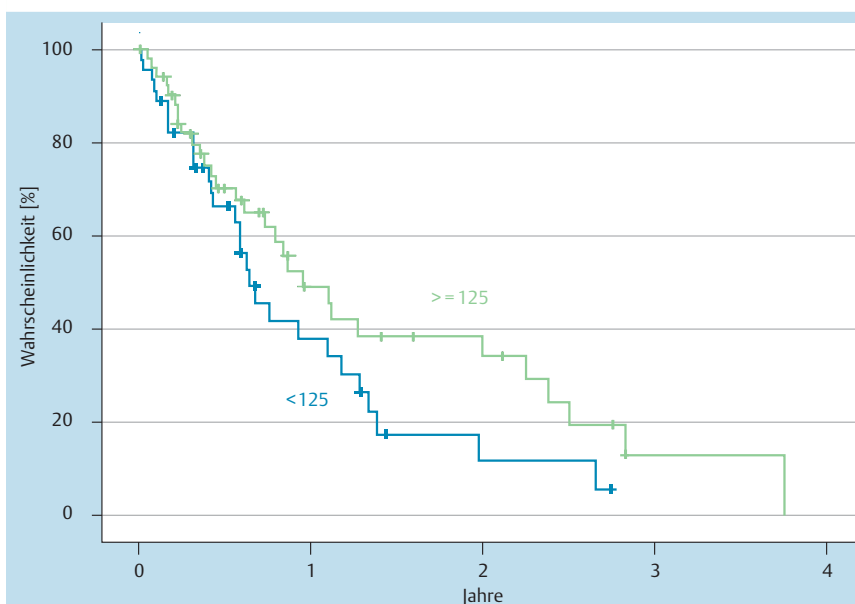
Tumorentität	SCLC (n)		NSCLC (n)	
	< 135	135+	< 135	135+
<b>Natriumwert (mmol/l)</b>				
männlich	33 (67,3%)	193 (65,2%)	30 (62,5%)	1242 (70,9%)
weiblich	16 (32,7%)	103 (34,8%)	18 (37,5%)	510 (29,1%)
< 60 J.	18 (36,7%)	92 (31,1%)	13 (27,1%)	399 (22,8%)
60–70 J.	13 (26,5%)	112 (37,8%)	15 (31,3%)	636 (36,3%)
>70 Jahre	18 (36,7%)	92 (31,1%)	20 (41,7%)	717 (40,9%)
Stadium I	0	13 (4,8%)	1 (2,2%)	362 (22,8%)
Stadium II	1 (2,0%)	5 (1,8%)	2 (4,4%)	132 (8,3%)
Stadium III	11 (22,4%)	63 (23,2%)	9 (20,0%)	374 (23,5%)
Stadium IV	37 (75,5%)	190 (69,3%)	33 (73,3%)	721 (45,1%)

**Tab. 2** Patientencharakteristika 2006–2009.

SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom (small cell lung cancer); NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (non small cell lung cancer); n: Anzahl der Patienten; Stadium I–IV nach TNM-Klassifikation UICC 7/IASLC 2009.



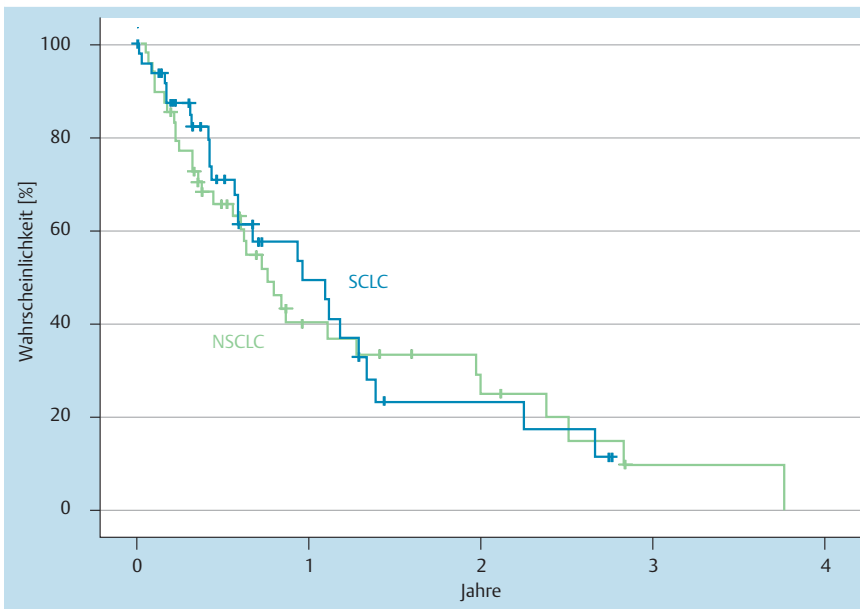
**Abb. 1** Überlebenskurven der Lungenkarzinompatienten (NSCLC + SCLC) ohne Hyponatriämie (Normgruppe) vs. Lungenkarzinompatienten mit Hyponatriämie; medianes Überleben 10,08 ± 1,68 vs. 12,12 ± 0,48 Monate; Gesamtüberleben nach 2 Jahren 24,4% ± 5,8 vs. 30,8% ± 1,3; p = 0,08.



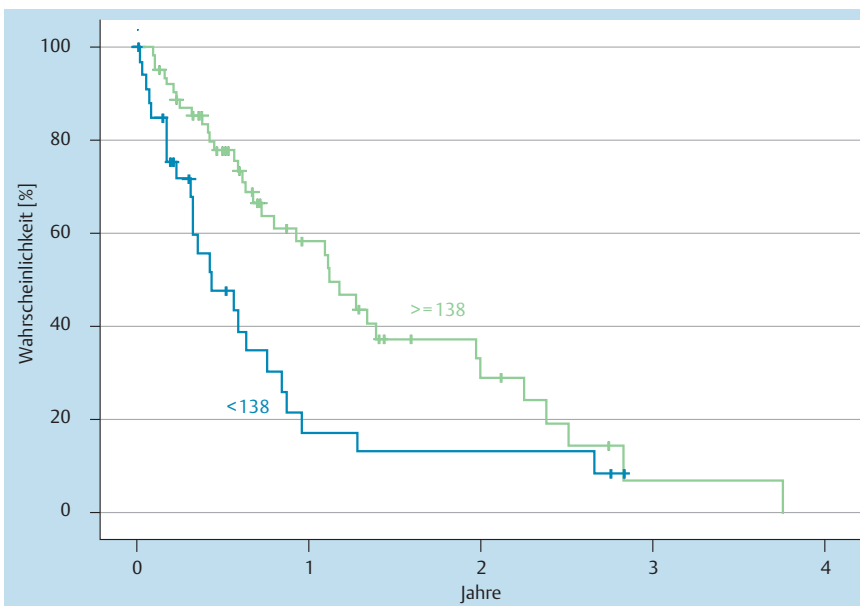
**Abb. 2** Überlebenskurven der Lungenkarzinompatienten mit Hyponatriämie mit niedrigstem Na-Wert <math>< 125\text{ mmol/L}</math>; Gesamtüberleben nach 2 Jahren 11,8% ± 6,9 vs. 34,3% ± 8,5; p = 0,12.

NSCLC mit HN wiesen ein medianes Überleben von 9 ± 1,44 Monaten und damit ein kürzeres Überleben auf als die Gruppe der NSCLC mit normwertigem Natrium (medianes Überleben: 12,96 ± 0,6 Monate) (OS nach 2 Jahren: 25,2% ± 7,8 vs. 33,2% ± 1,5) (p = 0,056).

Eine zwischenzeitliche Normalisierung der Natriumwerte über 138 mmol/l war sowohl bei SCLC- als auch bei NSCLC-Patienten mit einem verlängerten Überleben assoziiert. Für beide Entitäten fand sich hier ein medianes Überleben von 13,32 ± 1,44 Monaten (OS nach 2 Jahren: 29,3% ± 8,1; p = 0,007), während das mediane



**Abb. 3** Überlebenskurven der NSCLC- und SCLC-Patienten mit Hyponatriämie; Gesamtüberleben nach 2 Jahren  $25,2\% \pm 7,6$  für NSCLC vs.  $23,5\% \pm 8,5$  für SCLC;  $p = 0,82$ .



**Abb. 4** Überlebenskurven der Lungenkarzinompatienten mit Hyponatriämie mit maximalem Na-Wert  $\leq$  138 mmol/L;  $13,32 \pm 1,44$  vs.  $5,16 \pm 1,92$  Monate; Gesamtüberleben nach 2 Jahren  $29,3\% \pm 8,1$  vs.  $13,1\% \pm 6,9$   $p = 0,007$ . Lungenkarzinompatienten mit Hyponatriämie mit Natriumkorrektur über 138 mmol/l (grüne Kurve); Lungenkarzinompatienten mit Hyponatriämie ohne Natriumkorrektur über 138 mmol/l (blaue Kurve).

Überleben bei fehlender Korrektur der Natriumwerte über 138 mmol/l nur bei  $5,16 \pm 1,92$  Monaten lag (OS nach 2 Jahren:  $13,1\% \pm 6,9$ ;  $p = 0,007$ ) ( $6,6 \pm 2,64$  Monate,  $p = 0,017$  für das NSCLC und  $5,04 \pm 1,2$  Monate für das SCLC,  $p = 0,14$ ) (Abb. 4–6). Aus den Daten ging nicht hervor, ob die Korrektur der HN durch eine konkrete Intervention zur HN-Korrektur erfolgte oder ob es im Rahmen der antineoplastischen Therapie zur Normalisierung der Natriumwerte kam.

Die HN trat vor allem in den fortgeschrittenen Tumorstadien auf. 75,5% der SCLC und 73,3% der NSCLC mit HN wiesen Fernmetastasen entsprechend dem Tumorstadium IV (nach UICC Version 7) auf.

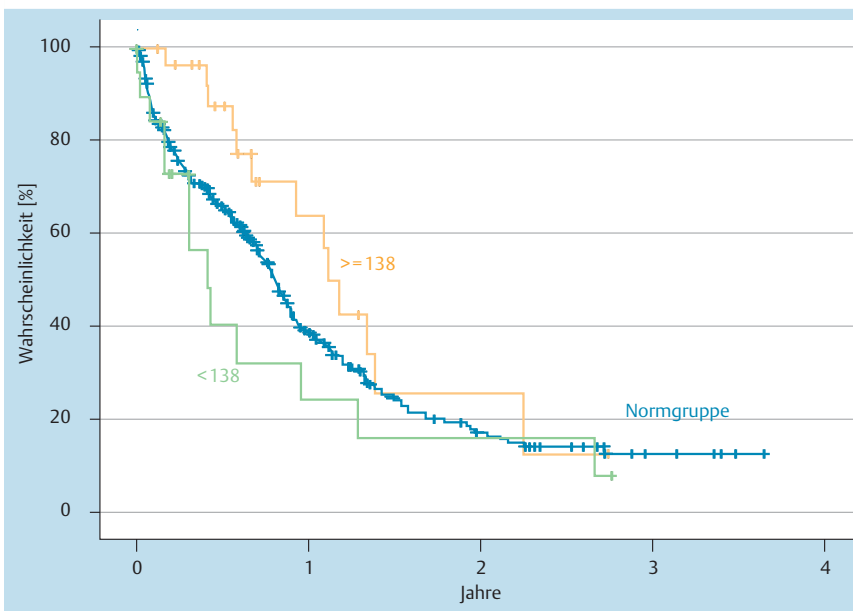
Es waren 63 männliche und 34 weibliche Lungenkarzinompatienten von der HN betroffen. Das Gesamtüberleben nach 2 Jahren betrug für Frauen  $9,9\% \pm 6,6$  und für Männer  $35,1\% \pm 7,6$  ( $p = 0,08$ ). Somit zeigten Frauen ein deutlich kürzeres Überleben als Männer, sind aber insgesamt seltener von der HN betroffen (Männer:Frauen 2:1) (Abb. 7).

Von einer schweren HN mit Natriumwerten unter 120 mmol/l waren Männer und Frauen ungefähr gleich häufig betroffen, während bei HN-Patienten mit Natriumwerten über 120 mmol/l sowie insgesamt Männer jeweils häufiger als die Frauen vertreten waren.

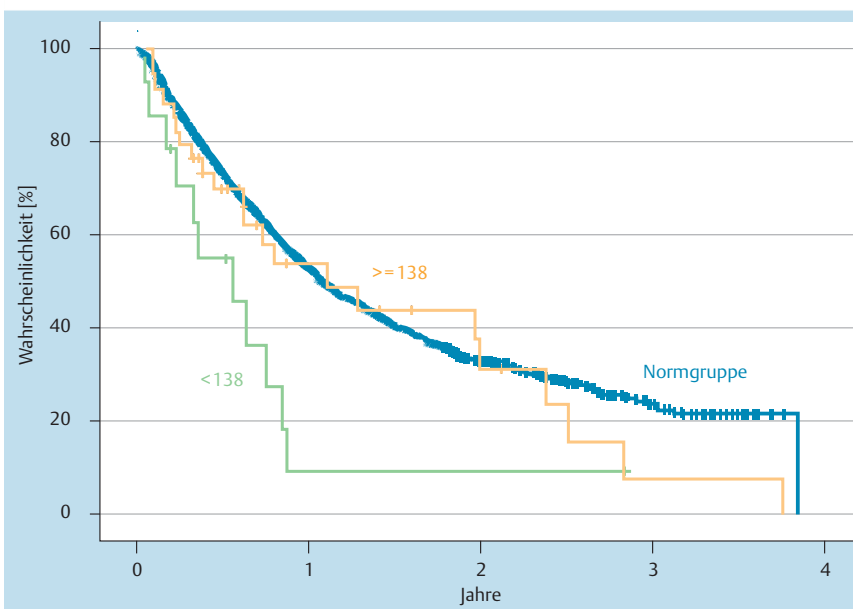
Das Alter der Lungenkarzinompatienten mit HN betrug bei Diagnosestellung im Mittelwert 64,6 Jahre, der Median lag bei 67,4 Jahren. Bei den Patienten mit einem Diagnosealter über 70 Jahre glich sich die Geschlechtsverteilung an, darunter waren die Männer häufiger vertreten (Abb. 8).

## Diskussion

Die Hyponatriämie (HN) ist ein häufiges Phänomen bei hospitalisierten Patienten und tritt besonders beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) vermehrt auf. Die vorliegende monozentrische, retrospektive Analyse umfasste 2048 Lungenkarzinomfälle ohne



**Abb. 5** Überlebenskurven SCLC ohne Hyponatriämie vs. SCLC mit Hyponatriämie mit maximalem Natrium  $\leq 138$  mmol/L; Gesamtüberleben nach 2 Jahren  $16,2\% \pm 10,4$  vs.  $25,7\% \pm 12,1$  (vs.  $17,4\% \pm 2,9$  für die Normgruppe);  $p = 0,14$ . Normgruppe: SCLC ohne Hyponatriämie (blaue Kurve); SCLC mit Hyponatriämie mit Natriumkorrektur über  $138$  mmol/l (orange Kurve); SCLC mit Hyponatriämie ohne Natriumkorrektur über  $138$  mmol/l (grüne Kurve).



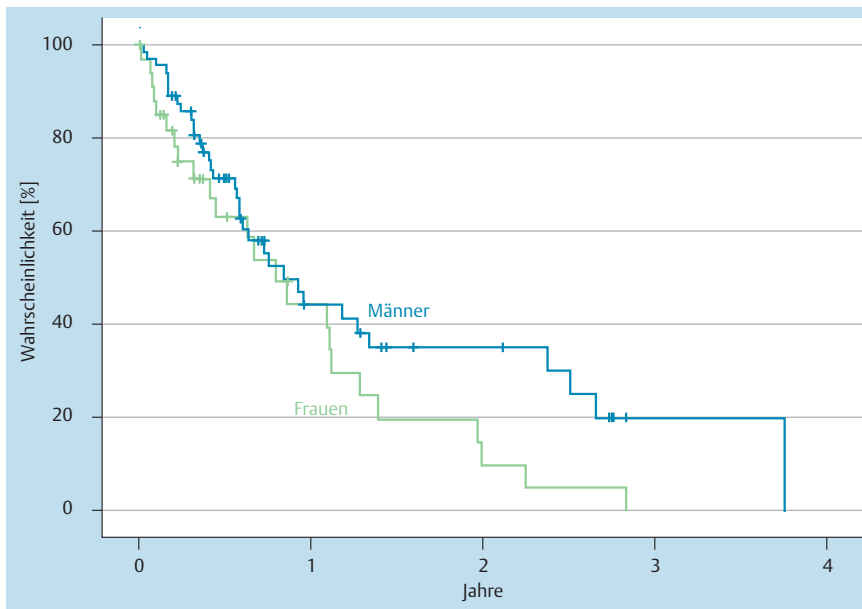
**Abb. 6** Überlebenskurven NSCLC ohne Hyponatriämie vs. NSCLC mit Hyponatriämie mit maximalem Natrium  $\leq 138$  mmol/L; Gesamtüberleben nach 2 Jahren  $9,2\% \pm 8,7$  vs.  $31,5\% \pm 10,3$  (vs.  $33,2\% \pm 1,5$  für die Normgruppe);  $p = 0,017$ . Normgruppe: NSCLC ohne Hyponatriämie (blaue Kurve); NSCLC mit Hyponatriämie mit Natriumkorrektur über  $138$  mmol/l (orange Kurve); NSCLC mit Hyponatriämie ohne Natriumkorrektur über  $138$  mmol/l (grüne Kurve).

HN und 97 mit HN. Somit lag der Anteil der HN-Patienten an allen Lungenkarzinomen bei 4,7%. 14,2% der SCLC und 2,7% der NSCLC waren von der HN betroffen. Diese Häufigkeiten sind vergleichbar mit Analysen anderer Arbeitsgruppen. Hier finden sich in der Literatur Berichte über 453 SCLC-Fälle mit einer HN-Häufigkeit von 44%, in einer anderen Gruppe von 350 SCLC wiesen 11% und von 428 NSCLC wiesen 1,6% eine HN auf [13, 14]. Die Analyse der SCLC- und NSCLC-Patienten mit HN zeigte ähnliche Überlebenskurven für beide Patientengruppen, nach 2 Jahren lebten noch 23,5% bzw. 25,2% der Patienten, das mediane Überleben betrug für SCLC und NSCLC zusammen 10,08 Monate. Diese Ergebnisse entsprechen den Überlebensdaten der metastasierten Tumorstadien (Stadium IV bzw. extensive disease) des Staging Projekts der International Association for the Study of Lung Cancer, welche die Daten von mehr als 5000 Lungenkarzinompatienten enthält [15, 16].

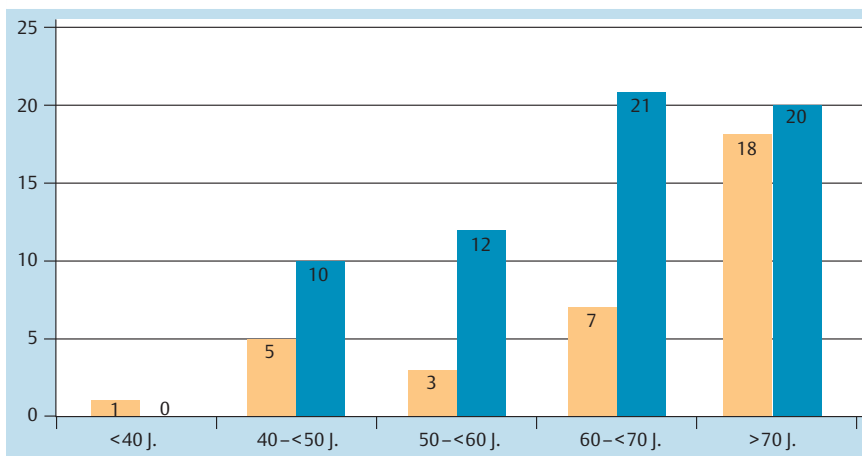
Die HN trat vor allem in den fortgeschrittenen Stadien auf. 75,5% der SCLC und 73,3% der NSCLC mit HN befanden sich im Tumorstadium IV. Daher stellt die HN vor allem für fortgeschrittene Tu-

morstadien einen möglichen Prognosefaktor dar. Weiterhin deutet dies auf einen Zusammenhang der HN mit einem metastasierten Stadium hin und lässt annehmen, dass die HN möglicherweise ein Maß für die Tumorlast darstellt. Eine Assoziation von niedrigen Natriumwerten mit der Tumorlast fand sich ebenfalls in der aktuellen Untersuchung von 453 Patienten mit SCLC der oben genannten Arbeitsgruppe [13].

Das mediane Überleben der Lungenkarzinompatienten mit normwertigem Natrium betrug 12,12 Monate gegenüber 10,08 Monaten bei hyponatriämischen Patienten. Nach 2 Jahren lebten noch 30,8% aller Lungenkarzinomfälle gegenüber 24,4% der HN-Gruppe. Damit weisen Lungenkarzinome mit HN ein deutlich kürzeres Überleben auf als Lungenkarzinome mit normalen Natriumwerten. Insbesondere Natriumwerte unter  $125$  mmol/l, wie sie bei 46% der HN-Patienten vorlagen, waren mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert, nach 2 Jahren lebten hier nur noch 11,8% der Patienten. SCLC-Patienten mit HN zeigten ein ähnliches Überleben wie NSCLC-Patienten mit HN. In der Literatur finden sich einige große retrospektive Studien, die die HN



**Abb. 7** Lungenkarzinompatienten mit HN nach Geschlecht; Gesamtüberleben nach 2 Jahren für Frauen 9,9% ± 6,6 vs. 35,1% ± 7,6 für Männer (p = 0,08).



**Abb. 8** Altersverteilung. Alter der Lungenkarzinompatienten mit HN bei Diagnosestellung; orange: weiblich; blau: männlich.

bei SCLC als statistisch signifikanten negativen Prognosefaktor zeigen [17, 18], während andere Analysen dies nicht bestätigen konnten [19, 20].

Längere Überlebenszeiten fanden sich bei Lungenkarzinompatienten mit HN, die im Krankheitsverlauf eine Normalisierung der Natriumwerte über 138 mmol/l erreichen. Vor allem bei SCLC-Patienten mit HN führte eine zwischenzeitliche Korrektur der Natriumwerte über 138 mmol/l zu einem deutlich verlängerten Gesamtüberleben. Die aktuelle Studie zur HN bei SCLC bestätigt, dass die Patienten, bei denen sich die Natriumwerte zwischenzeitlich normalisierten, eine bessere Prognose aufwiesen als die mit dauerhafter HN [13]. Es ist jedoch nicht geklärt, ob die Korrektur der HN durch Flüssigkeitsrestriktion und NaCl-Gabe oder durch die antineoplastische Therapie einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben der Lungenkarzinompatienten mit SIADH nimmt. Da die Ergebnisse dieser und anderer Studien [13] darauf hinweisen, dass sich die HN-Korrektur positiv auf die Prognose der Lungenkarzinome auswirkt und eine antineoplastische Therapie nicht bei allen Lungenkarzinompatienten mit SIADH zu einem Ansteigen der Natriumwerte im Serum führt, ist eine gezielte Maßnahme zur HN-Korrektur zu empfehlen.

Insgesamt zeigten die Daten, dass die HN, und im Speziellen der jeweils niedrigste und der jeweils höchste Natriumwert, einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Es besteht ein Zusammen-

hang des Gesamtüberlebens mit der Höhe des Natriumwertes, das Überleben ist umso länger, je höher jeder Natriumwert ist. Weiterhin zeigten unsere Untersuchungen, dass die männlichen Lungenkarzinompatienten fast doppelt so häufig von der HN betroffen waren wie die weiblichen, aber ungefähr dreifach längere Überlebenszeiten aufwiesen. Dagegen beschrieben weitere groß angelegte HN-Studien an hospitalisierten Patienten mit verschiedenen malignen und benignen Grunderkrankungen eine Gleichverteilung der HN zwischen beiden Geschlechtern [9] ohne Assoziation des Geschlechts mit Störungen der Natriumkonzentration im Serum [21]. Es ist nicht klar, ob die HN bei Frauen zu einer schlechteren Prognose führt oder andere Faktoren zur erhöhten Mortalität beitragen. Für Lungenkarzinome allgemein erweist sich das männliche Geschlecht als nachteilig [22] und Frauen weisen in allen Untergruppen, aber besonders beim SCLC, eine bessere Prognose auf [5, 6]. Weitere Untersuchungen sind hier nötig.



**Tab. 3** Häufigkeit und Gesamtüberleben nach 2 Jahren (OS: 2 J.) für verschiedene Lungenkarzinompatientengruppen mit und ohne HN.

	Patienten- zahl (n)	OS: 2 J. [%]	p-Wert
Männer	63	35,1 ± 7,6	p = 0,08
Frauen	34	9,9 ± 6,6	
NSCLC+SCLC ohne HN	2048	30,8	p = 0,08
NSCLC+SCLC mit HN	97	24,4	
NSCLC ohne HN	1752	33,2 ± 1,5	p = 0,056
NSCLC mit HN	48	25,2 ± 7,8	
SCLC mit HN	49	23,5 ± 8,5	p = 0,45
HN-Patienten mit niedrigstem Natrium < 125 mmol/l	45	11,8 ± 6,9	p = 0,12
HN-Patienten mit niedrigstem Natrium > 125 mmol/l	52	34,3 ± 8,5	
HN-Patienten mit maximalem Natrium < 138 mmol/l	34	13,1 ± 6,9	p = 0,007
HN-Patienten mit maximalem Natrium > 138 mmol/l	63	29,3 ± 8,1	
SCLC mit HN mit maximalem Natrium < 138 mmol/l	20	16,2 ± 10,4	p = 0,14
SCLC mit HN mit maximalem Natrium > 138 mmol/l	29	25,7 ± 12,1	
NSCLC mit HN mit maximalem Natrium < 138 mmol/l	14	9,2 ± 8,7	p = 0,017
NSCLC mit HN mit maximalem Natrium > 138 mmol/l	34	31,5 ± 10,3	

### Schlussfolgerung

Unsere Daten konnten zeigen, dass die Hyponatriämie (HN) nicht nur für Herzinsuffizienz und Leberzirrhose, sondern ebenfalls sowohl für das kleinzellige als auch für das nichtkleinzellige Lungenkarzinom einen Prognosefaktor darstellen kann und deutlich mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert ist. Der Natriumwert sollte immer bestimmt und als Prognoseparameter im Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf genutzt werden. Ein entscheidendes Kriterium für eine bessere Prognose insbesondere beim SCLC stellt die Normalisierung der Natriumwerte im Verlauf dar. Da sich die Korrektur der HN möglicherweise entscheidend auf den Krankheitsverlauf auswirkt, ist eine Hyponatriämiebehandlung zu empfehlen.

Es bleibt zu evaluieren, ob sich dabei vor allem verschiedene Therapieregime zur HN-Korrektur (Wasserrestriktion, NaCl-Substitution, Vasopressin-Antagonisten) positiv auf den Krankheitsverlauf und das Gesamtüberleben auswirken oder ob letztendlich die antineoplastische Therapie den entscheidenden Beitrag zur HN-Korrektur liefert.

Da eine Assoziation der HN mit der Tumorlast anzunehmen ist, stellt sich die Frage, ob alle HN-Patienten gleichermaßen zu behandeln sind oder Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium einer aggressiveren HN-Therapie bedürfen. Nähere Untersuchungen zum Risikoprofil sind diesbezüglich notwendig.

### Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Danksagung

Wir bedanken uns bei Fr. Dipl. Phys. H. Lüders und Hr. F. Schönball für die detaillierte Datenerfassung und statistische Analyse.

Unser besonderer Dank gilt allen Patienten und unserem Team an der ELK.

### Literatur

- Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 2010; 64: e1 – e164
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends. 6. Aufl. Saarbrücken: GEKID; 2008
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71 – 96
- Govindan R, Page N, Morgensztern D et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4539 – 4544
- Wolf M, Holle R, Hans K et al. Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): the role of sex as a predictor for survival. *Br J Cancer* 1991; 63: 986 – 992
- Singh S, Parulekar W, Murray N et al. Influence of sex on toxicity and treatment outcome in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 850 – 856
- Johnson PW, Joel SP, Love S et al. Tumour markers for prediction of survival and monitoring of remission in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1993; 67: 760 – 766
- Hermes A, Gatzemeier U, Waschki B et al. Lactate dehydrogenase as prognostic factor in limited and extensive disease stage small cell lung cancer – a retrospective single institution analysis. *Respir Med* 2010; 104: 1937 – 1942
- Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009; 122: 857 – 865
- Reddy P, Mooradian AD. Diagnosis and management of hyponatremia in hospitalised patients. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1494 – 1508
- Anderson RJ, Chung HM, Kluge R et al. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985; 102: 164 – 168
- Callahan MA, Do HT, Caplan DW et al. Economic impact of hyponatremia in hospitalized patients: a retrospective cohort study. *Postgrad Med* 2009; 121: 186 – 191
- Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer* 2010; 68: 111 – 114
- List AF, Hainsworth JD, Davis BW et al. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1191 – 1198
- Vallières E, Shepherd FA, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1049 – 1059
- Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 792 – 801
- Cerny T, Blair V, Anderson H, Bramwell V et al. Pretreatment prognostic factors and scoring system in 407 small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 1987; 39: 146 – 149
- Souhami RL, Bradbury I, Geddes DM et al. Prognostic significance of laboratory parameters measured at diagnosis in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1985; 45: 2878 – 2882
- Sagman U, Maki E, Evans WK et al. Small-cell carcinoma of the lung: derivation of a prognostic staging system. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1639 – 1649
- Tai P, Yu E, Jones K et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in patients with limited stage small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006; 53: 211 – 215
- Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta* 2003; 337: 169 – 172
- Ries L, Emswiler M, Kosary C. Cancer statistics review 1975 – 2002. Bethesda: MD National Cancer Institute; 2005: