

Aus der Medizinischen Klinik–Innenstadt
Der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke
Abteilung für Pneumologie: Leiter Prof. Dr. R.M.Huber

**Patienten mit inoperablem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom im
Stadium IIIA oder IIIB nach Induktionschemotherapie:
Ein Vergleich der Lebensqualität anhand alleiniger Radiotherapie
versus simultaner Radio- und Chemotherapie**

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

vorgelegt von
Tanja Hüsch
aus
Frankfurt am Main
2008

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. R.M. Huber

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Dühmke

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. Kurt Ulm

Dekan: Prof. Dr. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 08.05.2008

Widmung

meinen Eltern Henning und Vera
für die immer währende Unterstützung

meinem lieben Bruder Sascha

Danksagung

Prof. Dr. R.M. Huber für die Doktorarbeit in der Pneumologie der Medizinischen
Klinik Innenstadt

Prof. Dr. Kurt Ulm für die geduldige und nette Betreuung während der gesamten Zeit

Stephan Hartmann für die großzügige Hilfe in L^AT_EX

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom	1
1.2	Lebensqualität	3
2	Methodik	6
2.1	Patientengut	6
2.1.1	Einschlusskriterien	6
2.1.2	Ausschlusskriterien	7
2.1.3	Weitere Untersuchungen	10
2.2	Studiendesign	10
2.2.1	Baseline	11
2.2.2	Zwischenstaging	13
2.2.3	Therapie	13
2.2.4	Nachsorge	15
2.2.5	Abbruchkriterien	15
2.3	EORTC QLQ-C30	16
2.3.1	Aufbau des EORTC QLQ-C30	17
2.3.2	Auswertung des Fragebogens	18
2.3.3	Interpretation des EORTC QLQ-C30	21
2.3.4	Abgabezeitpunkt des Fragebogens in der Studie	21
2.4	Statistische Methoden	23
2.5	Ethikvotum	23
2.6	Veröffentlichung	24
3	Ergebnisse	25
3.1	Patientencharakteristik	25
3.1.1	Geschlechterverteilung	25
3.1.2	Altersverteilung	25

Inhaltsverzeichnis

3.1.3	Anthropometrische Bestimmung	25
3.1.4	Tumorstadium	26
3.1.5	Karnofsky-Index	26
3.2	Rücklauf des Fragebogens	27
3.3	Ergebnisse der Baseline	27
3.3.1	Response nach Baseline	28
3.3.2	Änderungen in den QLQ-C30 Kategorien nach Baseline	28
3.3.3	Korrelation zwischen Response und QLQ-C30 nach der Baseline	31
3.3.4	Referenz zu Patienten mit lokalem oder lokoregionalem NSCLC	31
3.4	Ergebnisse der Therapie	38
3.4.1	Response nach Therapie	40
3.4.2	Vergleich der Behandlungsarme A und B	42
3.4.3	Korrelation zwischen Response und QLQ-C30 nach der Therapie	47
3.4.4	Mittelwerte des QLQ-C30 nach Gesamttherapie	50
3.5	Korrelation der Lebensqualität mit Karnofsky, Alter und BMI	57
3.5.1	Korrelation zwischen Lebensqualität und dem Karnofsky-Index	57
3.5.2	Korrelation zwischen der Lebensqualität mit dem Alter	57
3.5.3	Korrelation zwischen der Lebensqualität mit dem BMI	57
4	Diskussion	59
4.1	Das Konstrukt der Lebensqualität	59
4.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	60
4.3	Paradoxe Lebensqualität	62
4.4	Anforderungen an einen Fragebogen – kritische Betrachtung des QLQ-C30	64
4.5	Ergebnisbeurteilung der Baseline	67
4.6	Ergebnisbeurteilung der Therapie	70
4.7	Beurteilung der Korrelation zwischen Lebensqualität mit Karnofsky, Alter, BMI	73
5	Zusammenfassung	75
5.1	Fazit	76
A	Anhang	77
	Literaturverzeichnis	79

Abbildungsverzeichnis

1	Verlauf der Studie	12
2	Abgabezeitpunkte des EORTC QLQ-C30	22
3	Anzahl der ausgefüllten Fragebögen zu den Abgabezeitpunkten des QLQ-C30	27
4	Studienpopulation im Verlauf der Studie	29
5	Zwischenstaging: gesamtes Patientengut	30
6	Zwischenstaging: Patienten mit abgegebenen Fragebogen	30
7	Signifikante Änderungen nach der Baseline	32
8	Vergleich der Mittelwerte der Items des QLQ-C30 vor und nach Baseline (Graphische Darstellung: „profiles“ nach EORTC Vorschlag)	34
9	Signifikante Korrelationen zwischen der Response und den Schmerzen, sowie der kognitiven Funktion nach der Baseline	36
10	Vergleich der Mittelwerte der Referenzpopulation und dem Patientengut zu den Zeitpunkten vor und nach der Baseline	40
11	Anzahl der abgegebenen Fragebögen in beiden Therapiearmen	41
12	Abschlussstaging: gesamtes Patientengut	41
13	Abschlussstaging: Patienten mit abgegebenen Fragebogen	42
14	Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nach der Gesamttherapie	45
15	Korrelation zwischen den Schlafstörungen und den Behandlungsarmen während der Therapie	48
16	Signifikante Korrelationen der Response mit Müdigkeit, Rollen- und kognitiven Funktion nach der Gesamttherapie: Simultane Radio- und Chemotherapie	52
17	Vergleich der Mittelwerte des QLQ-C30 von alleiniger Radiotherapie vs. simultaner Radio- und Chemotherapie vs. Referenzwerte nach der Therapie	54

Abbildungsverzeichnis

18	Vergleich der Behandlungsarme A und B mit Ergebnissen vor der Baseline	55
19	Signifikante Korrelation zwischen der Lebensqualität und dem Karnofsky vor der Baseline	57
20	Korrelation zwischen Lebensqualität und Alter nach Therapie	58
21	Korrelation zwischen Lebensqualität und BMI vor Therapie	58

Tabellenverzeichnis

1	TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms	8
2	Stadieneinteilung des NSCLC gemäß UICC	9
3	Laborparameter mit Referenzbereich für die Studie	9
4	Remissionskriterien	14
5	Übersicht des EORTC QLQ-C30	19
6	Geschlechter-, Alters-, BMI-Verteilung und Tumorstadium der Studienpopulation	26
7	Karnofsky-Index	26
8	Signifikante Änderungen im QLQ-C30 nach Baseline	33
9	Vergleich der Mittelwerte vor und nach Baseline	35
10	Signifikante Korrelation zwischen dem QLQ-C30 und der Response nach Baseline	37
11	Mittelwerte der Referenzgruppe im Vergleich zum Patientengut der Studie	39
12	Signifikante Unterschiede zwischen beiden Therapiearmen nach Gesamttherapie	46
13	Signifikante Korrelation zwischen Response und QLQ-C30 nach Gesamttherapie: alleinige Radiatio	49
14	Signifikante Korrelation zwischen Response und QLQ-C30 nach Gesamttherapie: simultane Radio- und Chemotherapie	51
15	Mittelwerte der Referenzgruppe des EORTC und der Studienpopulation nach der Gesamttherapie	53
16	Mittelwerte der Behandlungsarme A und B und vor Baseline	56

Abkürzungsverzeichnis

ANZ	Absolute Neutrophilenzahl, inkl. segment- und stabkernige
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body Mass Index
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CR	Complete Remission
CT	Computertomographie
DNA	Desoxy Nucleic Acid
EKG	Elektrokardiographie
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EU	Europäische Union
FEV ₁	Einsekundenkapazität
Gy	Gray
HRQL	Health-Related Quality of Life
i. v.	intravenös
KM	Kontrastmittel
LQ	Lebensqualität
MeV	Mega Elektronen-Volt
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
NYHA	New York Heart Association
p. a.	posterior – anterior
PD	Progressive Disease
PR	Partial Remission
QoL	Quality of Life
SCLC	Small Cell Lung Cancer
SD	Stabel Disease
SEIQoL	Schedule for Evaluation of Individual Quality of Life
SGOT	Serum Glutamat-Oxalat-Transaminase

Tabellenverzeichnis

SGPT	Serum Glutamat-Pyruvat-Transaminase
TNM	Tumor Node Metastasis
UICC	Union Internationale Contre Cancer
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

Das Ziel dieser Dissertation ist die Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, die sich im inoperablen Stadium IIIA oder IIIB befinden und zwei unterschiedlichen Therapiekonzepten zugewiesen werden. Die Studienteilnehmer werden nach einer Induktionschemotherapie randomisiert einer alleinigen Radiotherapie oder einer simultanen Radio- und Chemotherapie zugeteilt. Es soll in dieser Arbeit evaluiert werden, wie die Lebensqualität durch die Gesamttherapie beeinflusst wird und ob Unterschiede in der Lebensqualität zwischen den beiden Therapievarianten bestehen.

1.1 Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

Das Lungenkarzinom ist die häufigste Todesursache bei bösartigen Neubildungen und die fünfthäufigste Todesursache überhaupt bei Männern. Bei den Frauen steht das Lungenkarzinom nach dem Mamma- und Kolonkarzinom auf Platz drei der malignen Neubildungen [STATISTISCHES BUNDESAMT, 2004]. Seit 2002 ist es mittlerweile auf Platz sieben der häufigsten Todesursachen bei Frauen gerückt. Im Jahr davor war das Lungenkarzinom noch auf Platz zehn. In Deutschland sind im Jahr 2002 allein 39.105 Sterbefälle durch ein Lungenkarzinom registriert worden [STATISTISCHES BUNDESAMT, 2004]. Tendenziell sind Männer seit den Achtzigern bei den Neuerkrankungen auf einem leichten Abwärtstrend. Bei den Frauen ist jedoch seit Jahren ein kontinuierlicher Aufstieg zu verzeichnen [ALBERG u. SAMET, 2003; ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2004]. Die Inzidenz für Lungenkrebs in Deutschland liegt im EU-Vergleich für Männer und Frauen im mittleren Bereich [ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2004]. Die Prognose für das Lungenkarzinom ist ungünstig. Das 5-Jahre-Überleben liegt für Männer bei 13% und für Frauen bei 14% [ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2004]. Einer der Gründe liegt in der späten Diagnosestellung, da Symptome erst sehr spät auftreten und zudem sehr unspezifisch sind. Deswegen können die Patienten häufig nicht mehr operiert werden und die Therapie bleibt überwiegend palliativ auf Radio- und Chemotherapie beschränkt.

Die Ursachen für das Lungenkarzinom sind weitgehend aufgeklärt. Die primäre Ursache ist der Zigarettenkonsum. [AUSTOKER et al., 1994]. Bis zu 90% der Lungenkarzinome bei Männern und bis zu 60% bei Frauen können darauf zurückgeführt werden [ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2004]. Das Risiko für die Erkrankung an Lungenkrebs steigt mit der Dauer der Exposition, der Anzahl der Zigaretten und der Inhalationstiefe [ALBERG U. SAMET, 2003]. Hauptverantwortlich sind Karzinogene in Form von polyzyklischen Kohlenwasserstoffen und Nitrosaminen im Zigarettenkondensat. Allein in Deutschland wurden im Jahr 2002 pro Tag 386 Millionen Zigaretten geraucht [STATISTISCHES BUNDESAMT, 2002]. Rein rechnerisch entfallen damit auf jeden Einwohner in Deutschland – ob Raucher oder Nichtraucher, Erwachsener oder Kind – knapp fünf Zigaretten pro Tag und jeden zehnten Tag eine Zigarre oder ein Zigarillo [STATISTISCHES BUNDESAMT, 2002]. Schätzungen ergeben, dass 47–52% aller Männer, sowie 10–12% aller Frauen rauchen [SPIRO u. PORTER, 2002].

Bei kaum einer anderen malignen Neubildung könnten mehr Todesfälle durch wirksame Prävention vermieden werden. Raucher haben ein 20-fach höheres Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken [ALBERG u. SAMET., 2003]. Zwar sind auch andere Noxen wie Asbest, radioaktive Strahlung oder Silikate bekannt, sie verursachen jedoch weniger als 1% aller Lungenkarzinome. Die berufsbedingte Exposition mit Asbest steht hier im Vordergrund [BAUR et al., 1994]. Nachweislich gehören auch das Passivrauchen und die Schadstoffbelastungen der Luft zu den Risikofaktoren [ALBERG u. SAMET, 2003]. Ebenso werden Erbfaktoren diskutiert [NOWAK, 1994]. Trotz allem nimmt die Summe dieser Risikofaktoren nicht den Stellenwert des Tabakrauches ein.

Das Lungenkarzinom hat verschiedene histologische Erscheinungsformen. Die wichtigste Unterscheidung ist zwischen kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) ist keine einheitliche Tumorkategorie, sondern ein Konglomerat aus überwiegend Plattenepithel- und Adenokarzinomen, sowie großzelligen Karzinomen. Die Bezeichnung „nicht-kleinzelliges“ bezieht sich somit auf die mikroskopische Darstellung des Tumors. Das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) besteht aus anaplastischen, zytoplasmaarmen Zellen, welche Reste einer neuroendokrinen Differenzierung aufweisen.

Für die Prognose und Therapie des Lungenkarzinoms ist die histologische Einteilung in kleinzelliges und nicht-kleinzelliges von großer Bedeutung. Das kleinzellige Lungenkarzinom tritt bei ca. 20% der Patienten auf, den weit größeren Anteil von 80% macht jedoch das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom aus. Das SCLC unterscheidet sich vom NSCLC in

einer früheren hämatogenen Metastasierungstendenz, der Assoziation mit paraneoplastischen Syndromen, sowie einer höheren Chemosensibilität [KURUP u. HANNA 2004]. Die frühe hämatogene Metastasierung hat jedoch zur Folge, dass ein Großteil der Patienten mit SCLC bei Diagnosestellung bereits im fortgeschrittenen Stadium sind [KURUP u. HANNA, 2004].

Das Überleben von Patienten mit einem Lungenkarzinom hängt wesentlich von der Behandlung ab. Die Erfolgchancen auf eine komplette Remission nach einer chirurgischen Resektion bei Patienten mit lokoregionaler Tumorausbreitung (Stadien I-IIIa) betragen bis zu 70%. Jedoch befinden sich 85% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits im fortgeschrittenen Krankheitsstadium und können nicht mehr operiert werden [PASIC et al., 2004].

Die Therapie des Lungenkarzinoms hängt nicht nur von der histologischen Einteilung, sondern auch wesentlich von dem Staging nach der TNM- und UICC-Klassifikation ab. Wenn ein operativer Eingriff nicht mehr möglich ist, bleiben zur Therapie die Radio- und Chemotherapie.

Diese Studie bezieht sich auf Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium IIIa oder IIIB. Ziel der Therapie ist eine komplette Remission des Tumors, ein möglichst langes rezidivfreies Intervall zu erreichen, sowie die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

1.2 Lebensqualität

Im Laufe der letzten beiden Jahrzehnte ist das Interesse an der Lebensqualität von Patienten deutlich gestiegen. In der Medizin hat sie Einzug im Rahmen interdisziplinärer Grundlagenforschung und als Evaluationskriterium bei klinischen Studien gefunden. Sie ist Bestandteil des Qualitätsmanagements und der Gesundheitsökonomie [HERSCHBACH, 2002].

Von besonderem Interesse ist die Betrachtung der Lebensqualität in der Palliativmedizin. Im Rahmen der kurativen Medizin scheint die Beobachtung der Lebensqualität dagegen nur von untergeordnetem Interesse zu sein [GUNNARS et al., 2001; MORRIS et al., 1998]. Das Auftreten von schweren Nebenwirkungen und Einschränkungen in der Lebensqualität werden als akzeptabler Preis geduldet, wenn Aussicht auf Heilung besteht. Anders verhält es sich in der Palliativmedizin oder auch bei dem Vergleich zweier

als gleichwertig angesehener kurativer Eingriffe. Sofern keine Heilung möglich ist, rückt das Interesse an der Lebensqualität des Patienten an die erste Stelle. Schwere Nebenwirkungen und einschneidende medizinische Eingriffe werden nicht akzeptiert, sofern die Lebensqualität darunter leidet [DE HAES u. VAN KNIPPENBERG, 1985; GUNNARS et al., 2001].

Bei vielen palliativen Therapien von Mamma-, Bronchial- und gastrointestinalen Karzinomen resultiert aus den Behandlungen eine Steigerung des Wohlbefindens und der Lebensqualität der Patienten, obwohl nur eine sehr geringe oder keine Steigerung der Überlebensrate zu verzeichnen ist [GUNNARS et al., 2001]. Die steigende Anzahl an chronischen Erkrankungen, bei denen die Erfolgskriterien wie Laborwerte, Heilungsraten oder Überlebenszeiten nicht mehr im Vordergrund stehen, begründet das Interesse an der Lebensqualität der Patienten [HERSCHBACH, 1999].

Daher ist es notwendig, ein Gleichgewicht zwischen optimaler Lebensqualität und einer möglichst effektiven Therapie zu finden. Insbesondere in der palliativen Chemotherapie ist die Aufrechterhaltung der Lebensqualität von großer Bedeutung. Die Nebenwirkungen sollten nie die positiven Effekte der Therapie überwiegen. Kleine Erfolge müssen gegen schwere Nebenwirkungen abgewogen werden, um die Therapie zu rechtfertigen [GUNNARS et al., 2001].

Doch was ist Lebensqualität? Die Lebensqualität ist ein individuelles, komplexes, multidimensionales psychologisches Konstrukt, über deren Definition sich viele Gelehrte noch uneinig sind [GUNNARS et al., 2001; BUCCHERI et al., 1995]. Es gibt beinahe so viele Definitionen der Lebensqualität wie auch Literatur darüber existiert [JOYCE, 1994]. Wahrscheinlich liegt das Problem an der Komplexität des Themas. In einer Studie von GILL und FEINSTEIN [1994], in der 75 publizierte Artikel betreffend der Messung von Lebensqualität analysiert wurden, zeigte sich, dass gerade mal in 15% dieser Artikel überhaupt definiert wurde, was unter dem Begriff der Lebensqualität begrifflich verstanden wurde.

Gegenstand dieser Dissertation ist die Unterscheidung der Lebensqualität von Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium IIIA und IIIB. Die Patienten werden randomisiert zwei unterschiedlichen Therapien, alleinige Radiotherapie oder simultane Radio- und Chemotherapie, zugeteilt. Wie bereits im Kapitel 1.1 dargestellt, ist das Überleben vieler dieser Patienten auf wenige Monate oder Jahre beschränkt. Obwohl die Therapie einen primär kurativen Ansatz hat, wird überwiegend keine Vollremission des Tumors erreicht. Deshalb wird ein besonderes Augenmerk auf

folgende Fragestellungen zur Lebensqualität dieser Patienten gelegt:

Wie wirken sich die beiden Therapien auf die Lebensqualität der Patienten aus:

1. Profitieren die Teilnehmer der simultanen Radio- und Chemotherapie und/oder alleinigen Radiatio von einer verbesserten Lebensqualität nach der Therapie?
2. Analyse der Lebensqualität vor, während und nach der Induktionsphase.
3. Sind Unterschiede bezüglich der Lebensqualität zwischen beiden Behandlungsarmen während und/oder nach der Therapie zu verzeichnen?

Um diese Fragen zu beantworten, wurde in der vorliegenden Arbeit der evaluierte Lebensqualität-Fragebogen QLQ-C30 Version 1.0 des EORTC eingesetzt. Er misst die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Tumorpatienten.

Leider wird die Erfassung der Lebensqualität in der Medizin, insbesondere im klinischen Alltag, zu Unrecht vernachlässigt. Die klinischen erhobenen Daten stehen im Vordergrund und die psychosoziale Befindlichkeit des Patienten wird wenig berücksichtigt [SARTORIUS, 1987]. Wird jeder Patient unter dem heutigen Zeitdruck noch als „Mensch“ betrachtet oder als „Krankheit“ die er verkörpert? JOYCE [1994] spricht sogar von der Dehumanisierung in der Medizin, in der die mentale Gesundheit und Funktion des Patienten kaum noch Beachtung findet. In der Forschung werden jedoch zunehmend Gemeinsamkeiten zwischen somatischen und psychosozialen Fächern entdeckt. Es wird immer offensichtlicher, dass die Persönlichkeit eines Menschen und dessen Umfeld, Erfahrung, Einstellung und auch die Arzt-Patienten-Beziehung wesentlich zum Therapieerfolg beitragen [JOYCE, 1994; GILL u. FEINSTEIN, 1994]. Auch wenn die psychosomatische Medizin oder die Erfassung der Lebensqualität oft wenig Beachtung findet, so leistet sie doch einen wesentlichen Beitrag in der Medizin, dessen Ausmaß oftmals unterschätzt wird. Mit anderen Worten, wie HERSCHBACH [1999] erklärt:

„Wenn wir uns als Ärzte für die Lebensqualität unserer Patienten interessieren und bereit sind, diese mit zu einem Erfolgskriterium unseres Handelns zu machen, dann hat das Einflüsse auf die Arzt-Patient-Beziehung und die Sensibilität für den psychosozialen Lebenskontext des Patienten. Der letztlich entscheidende Gewinn ist, dass der subjektiven Wahrnehmung des Patienten der Respekt eingeräumt wird, der ihr zusteht.“

2 Methodik

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit einer detaillierten Darstellung des Studiendesigns. Weiterhin folgt eine Beschreibung des Fragebogens QLQ-C30, sowie der statistisch verwendeten Methoden.

2.1 Patientengut

Die Studienpopulation setzte sich aus 303 Patienten zusammen, die konsekutiv in 31 verschiedenen Zentren in Deutschland im Zeitraum vom 30. 07. 1997 bis 15. 08. 2002 rekrutiert wurden. Die Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war das nachgewiesene, inoperable, lokal fortgeschrittene NSCLC im Stadium IIIA oder IIIB.

2.1.1 Einschlusskriterien

Damit die Homogenität der Studienpopulation gewährleistet werden konnte, wurden folgende Einschlusskriterien definiert:

- Messbare und/oder evaluierbare Tumorerläsion
- Altersbegrenzung gemäß dem Kriterium: Alter ≥ 18 und ≤ 75 Jahre
- NSCLC im Stadium IIIA oder IIIB
TNM-Klassifikation (Tabelle 1) und Stadieneinteilung gemäß der UICC (Tabelle 2)
- Lebenserwartung ≥ 12 Wochen
- Allgemeinzustand gemäß Karnofsky-Index $\geq 70\%$
Karnofsky = 70%
Unfähigkeit zur normalen Aktivität und Arbeit; versorgt sich jedoch selbständig
Karnofsky = 80%
Normale Aktivität nur mit Anstrengung; einige Krankheitssymptome
Karnofsky = 90%

Geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit, geringe Krankheitssymptome

Karnofsky = 100%

Normale körperliche Aktivität; keine Beschwerden, keine Krankheitszeichen

- Angemessene hämatologische und hepatische Funktion gemäß der Kriterien in Tabelle 3
- Patientenaufklärung, sowie Einholung der Zustimmung des Patienten

2.1.2 Ausschlusskriterien

Sollte eines der folgenden Kriterien zutreffen, so konnte der Patient trotz zutreffender Einschlusskriterien nicht an der Studie teilnehmen.

- Vorangegangene Radio- und/oder Chemotherapie
- Mehr als geringfügige Polyneuropathie (\geq WHO °2)
Ausnahme: paraneoplastisch bedingt
- Zweitmalignom
Ausnahme: nicht-melanomatöser Hautkrebs oder kurativ behandeltes Karzinoma in situ der Zervix
- Vorbehandlung mit Paclitaxel oder einem anderen Taxan-Analogon
- Anamnese mit atrialen oder ventrikulären Arrhythmien, sowie Herzinsuffizienz gemäß NYHA-Stadium Grad III/IV
Ausnahme: medikamentös stabilisiertes permanentes Vorhofflimmern
- Dokumentierter Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor Aufnahme in die Studie
- Kompletter Darmverschluss
- Aktive Infektion oder eine andere bestehende gravierende medizinische Beeinträchtigung, die die Fähigkeit des Patienten, die protokollgerechte Therapie zu erhalten, beeinträchtigen könnte, einschließlich vorheriger allergischer Reaktion auf Medikamente die Chremophor enthalten
Ausnahme: Patienten mit einer Retentionspneumonie; Aufnahme in die Studie erfolgt nach Ermessen des Arztes
- Schwangerschaft oder Stillzeit

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms

T	Primärtumor
TX	Positive Zytologie; bronchoskopisch/radiologisch nicht erfassbar
T0	Keine Evidenz für Primärtumor
T1	Tumordurchmesser $\leq 3\text{cm}$ ohne Infiltration proximal eines Lappenbronchus ohne Invasion von viszeraler Pleura
T2	Tumordurchmesser $\geq 3\text{cm}$ Ausbreitung in Hilusregion Invasion von viszeraler Pleura Partielle Atelektase Ausdehnung $\geq 2\text{cm}$ distal der Karina
T3	Jede Größe mit Infiltration der Brustwand, Zwerchfell, mediastinaler Pleura und parietales Perikard Ausdehnung $\leq 2\text{cm}$ distal der Karina Totale Atelektase
T4	Beteiligung von Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina Maligner Pleuraerguss
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Minimalerfordernisse zur Beurteilung der regionären Lymphknoten liegen nicht vor
N0	Keine Evidenz für einen Befall der regionären Lymphknoten
N1	Peribronchiale/ipsilaterale hiläre Lymphknoten
N2	Ipsilaterale mediastinale subkarinale Lymphknoten
N3	Kontralaterale mediastinale subkarinale Lymphknoten
M	Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	nicht nachweisbar
M1	nachweisbar

Tabelle 2: Stadieneinteilung des NSCLC gemäß UICC

Stadium	Tumor	Nodus	Metastasen
I A	T1	N0	M0
I B	T2	N0	M0
II A	T1	N1	M0
II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III A	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0–N2	M0
III B	T1–T4	N3	M0
	T4	N0–N3	M0
IV	T1–T4	N0–N3	M1

Tabelle 3: Laborparameter mit Referenzbereich für die Studie

Laborparameter	Referenz
ANZ	$\geq 1,5 \cdot 10^9/1$
Leukozytenzahl	$\geq 3,0 \cdot 10^9/1$
Thrombozyten	$\geq 150 \cdot 10^9/1$
Gesamtbilirubin	$\leq 1,25$ -faches der oberen Grenze des Normbereichs
Kreatinin	$\leq 1,25$ -faches der oberen Grenze des Normbereichs
Kreatinin-Clearance	≥ 60 ml/min
SGOT	≤ 3 -faches der oberen Grenze des Normbereichs
SGPT	≤ 3 -faches der oberen Grenze des Normbereichs

- Psychiatrische Erkrankung
- Einschränkung der Lungenfunktion mit $FEV_1 < 1,5l$
Nach Amendment kann das vorgeschriebene $FEV_1 \geq 1,5l$ in Einzelfällen mit individueller Begründung unterschritten werden.
- Sonstige schwerwiegende Erkrankung, die die Durchführung einer Radiochemotherapie beeinträchtigen würde

2.1.3 Weitere Untersuchungen

Um die Ausgangsdaten der Patienten, sowie die Tumorparameter und deren Fortschritte beurteilen zu können, sollten folgende Untersuchungen vom jeweiligen Prüfzentrum durchgeführt werden:

- Anamnese, inkl. neurologische Untersuchung
- Sonographie des Abdomens, inkl. der Nebennierenregion
- CT des Thorax mit KM, inkl. Nebennierenregion
- Skelettszintigraphie
- EKG
- Körpergröße, Gewicht, klinische Untersuchung
- Differentialblutbild, Serumchemie
- Lungenfunktion, inkl. Diffusionskapazität
- Tumormessung
- Röntgen Thorax p. a. und seitlich

2.2 Studiendesign

Es handelte sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte Phase III Studie, die in zwei Abschnitte aufgeteilt war.

Der erste Abschnitt bestand aus einer Induktionstherapie (siehe Abschnitt 2.2.1). Jeder Patient durchlief eine sechswöchige Chemotherapie, die in zwei Zyklen gegliedert war. Mit dem Ende der Baseline erfolgte ein Zwischenstaging. Wurde eine Progression des Tumors festgestellt oder war eine operative Entfernung des Tumors nun möglich,

schied der Patient aus der Studie aus. Darauf folgte der zweite Abschnitt. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip dem Behandlungsarm A, alleinige Radiotherapie, oder dem Behandlungsarm B, simultane Radio- und Chemotherapie zugeordnet. Die Therapie dauerte ebenfalls sechs bis sieben Wochen.

Das Abschlussstaging erfolgte drei Monate nach Beendigung der Gesamttherapie. Im Abstand von drei Monaten stellten sich die Patienten zur Nachsorge vor (Follow-up).

Die Abbildung 1 zeigt eine Übersicht über den Studienverlauf.

2.2.1 Baseline

Die sechswöchige Induktionstherapie bestand aus einer Chemotherapie mit TAXOL[®] und CARBOPLAT[®]. Die Effizienz dieser Kombinationstherapie war aus mehreren Studien bekannt [BUNN, 1996; LANGER et al., 1995; SPLINTER, 1996].

Die Prämedikation 30 Minuten vor Paclitaxel-Gabe bestand aus:

- Dexamethason 20 mg i. v.
- Clemastin 2 mg i. v.
- Cimetidin 300 mg i. v.

Die Dosis für Paclitaxel (TAXOL[®]) betrug für jeden Zyklus 200 mg/m². Die Applikation erfolgte über 3 Stunden als kontinuierliche i. v. Infusion. Die Dosis für Carboplatin (CARBOPLAT[®]) wurde nach der Formel von Calvert und Mitarbeiter berechnet, um eine AUC = 6 zu erhalten. Die Applikation erfolgte i. v. als Kurzinfusion über 15–60 min.

Der Wirkstoff Paclitaxel (TAXOL[®]) ist ein antineoplastisch wirksamer Naturstoff und wird bevorzugt beim Mammakarzinom [HOLMES et al., 1991] und beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom [CHANG et al., 1993; MURPHY et al., 1993] eingesetzt. Er wird aus der Rinde, Blättern oder Holz der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnen. Die Substanz kann neuerdings auch partialsynthetisch aus den nachwachsenden Nadeln der gemeinen Eibe (*Taxus baccata*) aus den heimischen Wäldern Mittel- und Südeuropas hergestellt werden [ROWINSKY et al., 1990]. Der Wirkstoff Paclitaxel entfaltet seine Wirksamkeit auf zellulärer Ebene, indem er durch Bindung an die Mikrotubuli diese stabilisiert und die normale dynamische Reorganisation des mikrotubulären Netzwerks hemmt [SPENCER u. FAULDS, 1994].

Davon ist nicht nur der mitotische Spindelapparat betroffen, sondern auch viele vitale Interphase-Funktionen wie z. B. die Motilität oder der intrazelluläre Transport [RO-

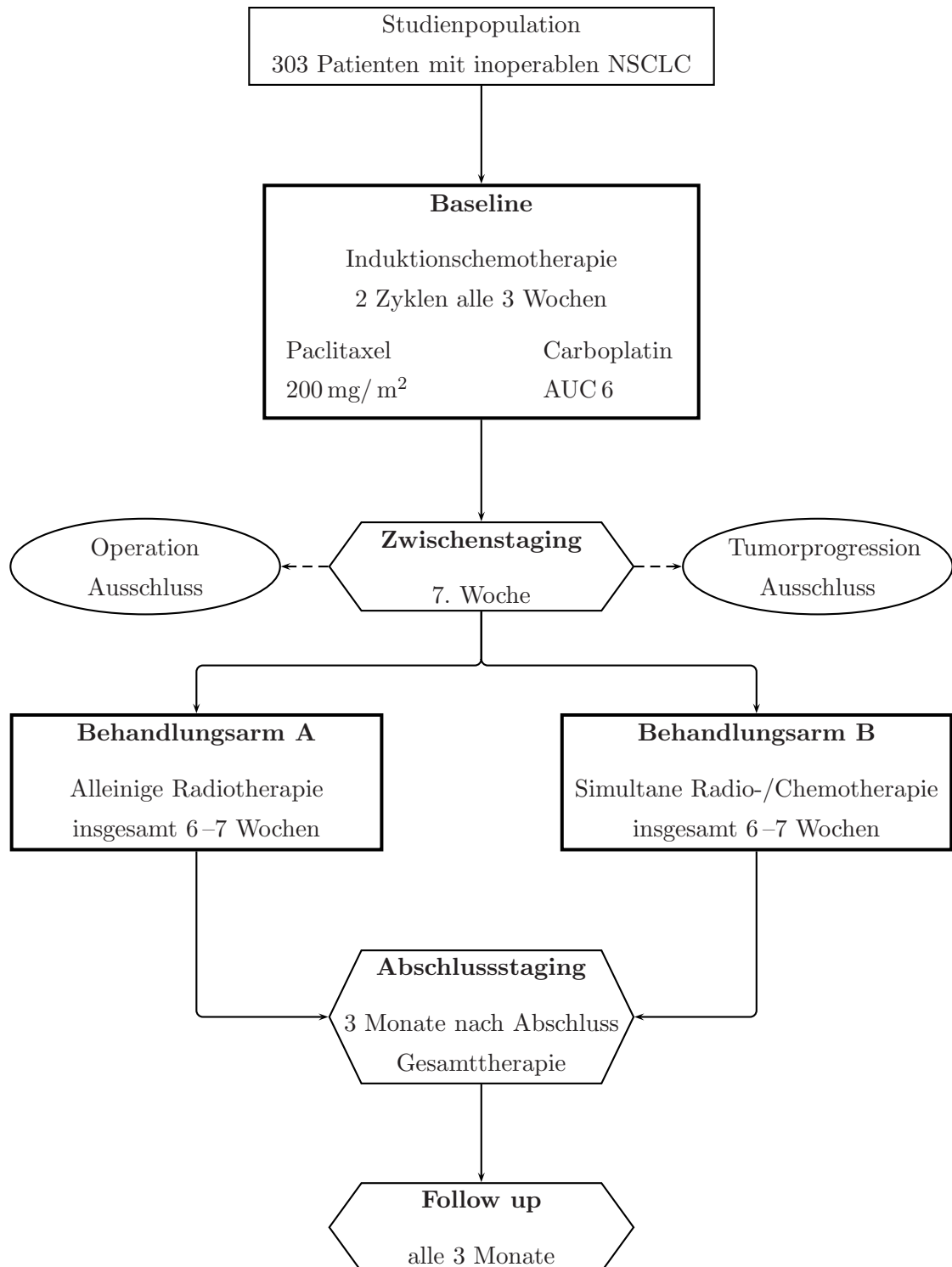


Abbildung 1: Verlauf der Studie

WINSKY et al., 1990].

Carboplatin (CARBOPLAT[®]) ist ein Platinderivat aus der Reihe der Schwermetallkomplexe mit antineoplastischer Wirkung. Carboplatin entfaltet seine antineoplastische Wirkung, indem es kovalent an die DNA bindet [KNOX et al., 1986]. Dadurch wird der DNA-Stoffwechsel beeinträchtigt, was den zytotoxischen Effekt zur Folge hat.

Die Baseline umfasste zwei Zyklen. Paclitaxel wurde als 3-h-Infusion appliziert. Daraufhin folgte unmittelbar eine Kurzinfusion mit Carboplatin. Diese Prozedur wurde 22 Tage später wiederholt. Die Baseline war somit nach sechs Wochen abgeschlossen.

Die Baseline besitzt eine strahlensensibilisierende Wirkung [MOTE et al., 1996; LEONARD et al., 1996] und fungiert somit als Vorbereitung auf die nachfolgende Strahlentherapie. Eine mögliche Ursache für diese Wirkung soll sein, dass die mit Paclitaxel behandelten Zellen in den Zellzyklusphasen G2 und M geschädigt bzw. arretiert werden. In diesen Phasen sind die Zellen besonders strahlensensibel [MOTE et al., 1996]. Dadurch kann die Effizienz der Strahlentherapie gesteigert werden.

2.2.2 Zwischenstaging

In der siebten Woche nach der Baseline erfolgte ein Zwischenstaging. Alle Patienten mit kompletter und partieller Remission (CR und PR), sowie Patienten mit einer stabilen Erkrankung (SD) wurden randomisiert und innerhalb der Studie dem Behandlungsarm A oder B zugewiesen. Patienten mit sehr guten Remissionsbeurteilungen, die ebenfalls vor Beginn der Baseline als grenzwertig operabel eingestuft worden waren, wurden erneut dem Thoraxchirurgen zur Einschätzung der Operabilität vorgestellt. Konnte der Patient einer Operation zugeführt werden, schied er aus der Studie aus. Patienten mit Tumorprogression (PD) wurden für die weitere Therapie im Rahmen der Studie ausgeschlossen. Die Tabelle 4 gibt die Remissionskriterien wieder.

2.2.3 Therapie

Die Patienten wurden randomisiert einer alleinigen Radiatio oder simultanen Radio- und Chemotherapie zugeführt.

Tabelle 4: Remissionskriterien

Stadieneinteilung	Tumorkriterien
CR (Complete Remission) Komplette Remission	Verschwinden aller Tumorzeichen
PR (Partial Remission) Partielle Remission	Eine geschätzte Abnahme der Tumorgröße um $\geq 50\%$ –99%. Die Bedingungen für diese Kategorie sind nur erfüllt, wenn keine neuen Läsionen auftreten.
SD (Stable Disease) Stabile Erkrankung	Keine signifikante Veränderungen. Eine geschätzte Abnahme um weniger als 50% sowie eine geschätzte Zunahme der Läsionen um weniger als 25%. Es dürfen keine neuen Läsionen auftreten
PD (Progressive Disease) Progression	Auftreten neuer, vorher nicht identifizierter Läsionen oder eine geschätzte Zunahme der vorhandenen Läsionen um 25% oder mehr.

Randomisierung

Die simultane Radio- und Chemotherapie oder alleinige Radiatio erfolgte ab der siebten bis maximal achten Woche nach Beendigung der Baseline über einen Zeitraum von sechs bis sieben Wochen. Die Patienten wurden randomisiert den Behandlungsarm A (alleinige Radiotherapie) oder Behandlungsarm B (simultane Radio- und Chemotherapie) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Prüfzentrum in Form von computergenerierten Listen. Es wurde eine Blockrandomisierung mit variabler Blockgröße durchgeführt.

Strahlentherapie

Insgesamt sollte eine effektive Dosis von 60–66 Gy im Bereich des Primärtumors, sowie der makroskopisch befallenen Lymphknotenstationen appliziert werden. Die potentiell oder nur mikroskopisch befallenen Lymphabflussgebiete erhielten eine Gesamtdosis von 50 Gy. Die Bestrahlung wurde in zwei Serien aufgeteilt. Die Photoenergie betrug mindestens 6 MeV.

Das Zielvolumen der ersten Serie umfasste den makroskopisch sichtbaren Primärtumor mit einem Sicherheitsabstand von 1–2 cm, die ipsilateralen hiliären Lymphknoten und

das gesamte beidseitige mediastinale Lymphabflussgebiet des Tumors mit einem Sicherheitssaum von 1 cm. Die Bestrahlung erfolgte fünf Wochen lang normfraktioniert mit Einzeldosen von 2,0 Gy. Die Gesamtdosis betrug 50 Gy.

Das Zielvolumen der zweiten Serie beschränkte sich auf den makroskopisch sichtbaren Primärtumor und die makroskopisch befallenen Lymphknotenstationen. Sie schloss unmittelbar an die erste Serie an. Innerhalb einer Woche wurde eine Gesamtdosis von 10 Gy durch Einzeldosen von 2,0 Gy in insgesamt fünf Tagen appliziert.

Simultane Radio-/Chemotherapie

Die Patienten im Behandlungsarm B erhielten zusätzlich zu der eben beschriebenen Radiotherapie noch eine Chemotherapie mit Paclitaxel. Diese wurde an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 als 1-h-Infusion bis zu sechs Stunden vor der Radiotherapie infundiert. Die Dosis und Prämedikation erfolgte wie bei der Baseline (siehe Kapitel 2.2.1).

2.2.4 Nachsorge

In der vierten Woche nach Beendigung der Therapie wurde eine Röntgenaufnahme des Thorax durchgeführt, um eine möglicherweise entwickelte Strahlenpneumonitis auszuschließen. Drei Monate nach Beendigung der Therapie erfolgte das Abschlussstaging gemäß der Kriterien in Tabelle 4 zur Remissionsbeurteilung. Um die Remissionsdauer bestimmen zu können, wurde eine Nachsorge alle drei Monate fortgeführt (Follow-up).

2.2.5 Abbruchkriterien

Es stand im Ermessen des behandelnden Arztes im jeweiligen Prüfzentrum die Studie zu jedem Zeitpunkt abubrechen, wenn ihm die auftretende Begleittoxizität für den Patienten nicht mehr zumutbar erschien. Die folgenden Ereignisse wurden als ausreichende Begründung für einen Studienabbruch angesehen:

- Schwere Nebenwirkungen als Folge der Therapie; kategorisiert gemäß den WHO-Kriterien
- Umstände, die eine therapeutische Intervention erforderten, die durch den Behandlungsplan nicht zugelassen waren
- Tumorprogression unter Therapie

- Individueller Wunsch des Patienten
- Interkurrierende neu aufgetretene schwere Erkrankung, bei der die Fortsetzung der Behandlung den Patienten gefährden würde.

2.3 EORTC QLQ-C30

Seit dem letzten Jahrzehnt war das Interesse an der Abschätzung der Lebensqualität von Tumorpatienten stark angestiegen. Die Schwierigkeit bestand jedoch in der Entwicklung eines standardisierten, validen und reliablen Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität. Der Fragebogen sollte zwei wichtige Indikatoren berücksichtigen. Zum einen ursächliche Indikatoren, da ihr Vorhandensein eine Änderung in der Lebensqualität hervorrufen kann. Zum Beispiel Schmerzen oder Müdigkeit. Zum anderen Effekt-Indikatoren wie Angst oder Depression, die den Level der Lebensqualität widerspiegeln [FAYERS et al., 1997].

Die EORTC begann 1986 mit dem Entwurf eines solchen Fragebogens [AARONSON et al., 1993]. Bereits 1987 wurde die erste Generation des Fragebogens, der EORTC QLQ-C36, veröffentlicht. Er bestand aus 36 Fragen und war ein multidimensionales Konstrukt für die Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten, konnte vom Patienten schnell und einfach ausgefüllt werden, und war in viele Sprachen übersetzbar, um in internationalen Studien Anwendung zu finden [AARONSON et al., 1993].

Trotzdem war es notwendig, den Fragebogen weiter zu verbessern. Bei den meisten Überarbeitungen handelte es sich nur um kleine Änderungen des Wortlautes in den jeweiligen Fragestellungen. Sechs Punkte stellten sich aber als nicht informativ heraus und wurden aus den Fragebogen entfernt. Dies führte zu der zweiten Generation des Fragebogens: dem EORTC QLQ-C30 [FAYERS et al., 1999]. Die psychometrischen Eigenschaften des Fragebogens wurden in mehreren internationalen Studien getestet. Die Anwendung des QLQ-C30 als validen, sensitiven und reliablen Test zur Bewertung der Lebensqualität bei Tumorpatienten wurde damit bestätigt [AARONSON et al., 1993; FAYERS et al., 1998; OSOBA et al., 1994; KAASA et al., 1995]. Er gibt insbesondere Einsicht in die physischen Aspekte der Lebensqualität und hilft Symptome zu identifizieren, die effektiv die Lebensqualität von Tumorpatienten senken. Wegen dieser Betonung auf den physischen und funktionellen Aspekt der Lebensqualität ist der EORTC QLQ-C30 ein gutes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität während und unmittelbar nach einer Tumorbehandlung [KOPP et al., 2000].

Mittlerweile ist der Fragenbogen in 46 Sprachen verfügbar und wurde bisher in mehr als 3000 Studien weltweit angewandt [FAYERS et al., 1999]. Im Vergleich zu anderen Fragebögen wurde er in Kombination mit dem Lungenkarzinom-spezifischen Fragebogen QLQ-LC13 als bester zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit Lungenkarzinom befunden [MONTAZERI et al., 1998].

Die Anlage A zeigt den QLQ-C30.

2.3.1 Aufbau des EORTC QLQ-C30

Der Fragebogen besteht aus insgesamt 30 Fragen und setzt sich aus Gutman-Skalen (Ja/Nein-Antworten), sowie vier- und sieben-Punkte-Likert-Skalen zusammen. Die vier Punkte Likert-Skala reicht von der Antwortmöglichkeit „überhaupt nicht“ bis „sehr“. Die sieben-Punkte-Likert-Skala umfasst eine Reichweite von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“ [Aaronson et al., 1993; Fayers et al., 1999].

Weiterhin wird der Fragebogen in verschiedene Kategorien eingeteilt, die die Multidimensionalität des Bogens widerspiegeln. Der QLQ-C30 setzt sich aus den *functional scales* (Funktionsskala), *symptom scales* (Symptomskala), sowie der *global quality of life* (Lebensqualität) mit jeweiligen Unterpunkten zusammen. Hinzu kommen noch *single items* (Einzelfragen) nach dem Auftreten von Symptomen, die für gewöhnlich bei Tumorkranken zu beobachten sind [AARONSON et al., 1993; FAYERS et al., 1999; BLAZEBY et al., 2001].

Die Funktionsskala beinhalten fünf Fragen (Items), die sich auf die momentane Lebenssituation des Patienten beziehen und sein Umgang mit Alltagssituationen.

Die Unterpunkte sind:

- *physical functioning* (physische Funktion)
körperliche Bewältigung von Alltagssituationen wie z. B. dem Spazierengehen oder dem Einkauf
- *role functioning* (Rollenfunktion)
Einschränkungen im Beruf und/oder Haushalt
- *cognitive functioning* (kognitive Funktion)
Konzentrationschwächen und/oder Schwierigkeiten im Erinnerungsvermögen
- *emotional functioning* (emotionale Funktion)
Reizbarkeit und Niedergeschlagenheit

- *social functioning* (soziale Funktion)
Beeinträchtigung des Familienlebens und/oder der Aktivität mit anderen Menschen

Die *symptom scales* (Symptomskala) beziehen sich auf die Fragen nach Ermüdungsercheinungen, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen.

Die übrigen Punkte der *single items* (Einzelfragen) sind Fragen nach Symptomen, die häufig von Tumorpatienten berichtet werden. Darunter fallen Dyspnoe, Appetitverlust, Konstipation, Schlafstörungen, finanzielle Schwierigkeiten und Diarrhoe.

Die Fragen der Kategorie *global quality of life* (Lebensqualität) beziehen sich auf die subjektive Einschätzung des Patienten zu seinem physischen Zustand, sowie der Lebensqualität.

Die Tabelle 5 gibt eine Aufstellung der Skalen und deren Unterpunkte.

Die verfügbaren Versionen 1.0 bis 3.0 unterscheiden sich nur in der Skalierung der Fragen eins bis sieben. In der Version 3.0 sind die Fragen eins bis sieben in eine vier Punkte Likert-Skala überführt worden, in Version 2.0 waren es nur die Fragen sechs und sieben. In der Version 1.0 sind die Fragen eins bis sieben noch in einer Gutman-Skala verfasst [FAYERS et al., 1999].

2.3.2 Auswertung des Fragebogens

Zur Erleichterung der Interpretation werden alle Daten linear in eine Skala von 0 bis 100 transformiert [FAYERS et al., 1999; AARONSON et al., 1993; KOPP et al., 2000]. Die manuelle Auswertung erfolgt über folgende Formeln:

Zunächst wird der *Raw Score* gebildet

$$\text{Raw Score} = RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n)/n$$

Jedem Unterpunkt einer Skala sind bestimmte Fragen (Items) aus dem EORTC QLQ-C30 zugeordnet. In der Funktionsskala sind es die Fragen 1 bis 5 (siehe Tabelle 5). Um den Mittelwert eines Unterpunktes zu ermitteln, werden die Antworten der Patienten zu den jeweiligen Items, die je nach Likert Skala zwischen 1 und max. 7 liegen, addiert und durch die Anzahl der Items dividiert [FAYERS et al., 1999]. Welche Items zu welchem Unterpunkt gehören, sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Übersicht des EORTC QLQ-C30

Vers. 1.0			
EORTC QLQ-C30	Anzahl der Fragen	Reichweite*	Nr. der Frage (Item)
Global quality of life			
Global health status/QoL	2	6	29, 30
Functional scales			
Physical functioning	5	1	1–5
Role functioning	2	1	6, 7
Cognitive functioning	2	3	20, 25
Emotional functioning	4	3	21–24
Social functioning	2	3	26, 27
Symptom scales			
Fatigue	3	3	10, 12, 18
Pain	2	3	9, 19
Nausea and Vomiting	2	3	14, 15
Single items			
Dyspnoe	1	3	8
Appetit loss	1	3	13
Insomnia	1	3	11
Constipation	1	3	16
Diarrhoe	1	3	17
Financial difficulties	1	3	28

*Reichweite beschreibt die Differenz zwischen den max. und min. auswählbaren Wert

Beispiel: vier Punkte Likert Skala: $4 - 1 = 3$

Die lineare Transformation des Raw Score ergibt den *Scale Score* (S):

Für die Funktionsskala wurde folgende Formel zur Umrechnung benutzt

$$S = \left(1 - \frac{RS - 1}{range}\right) \cdot 100$$

Für die weiteren Skalen wird folgende Formel verwandt

Lebensqualität/Symptomskala/Einzelfragen

$$S = \left(\frac{RS - 1}{range}\right) \cdot 100$$

range = Reichweite; beschreibt die Differenz zwischen den max. und min. auswählbaren Wert;
Bsp. vier Punkte Likert Skala: $\max 4 - \min 1 = 3$

Ein hoher Punktwert in den Funktionsskala spiegelt einen hohen Grad an Funktion wider.

Ein hoher Punktwert in der Lebensqualität zeugt von einem hohen Maß an Lebensqualität.

Ein hoher Punktwert in der Symptomskala und den Einzelfragen repräsentiert ein hohes Level an Symptomatik [FAYERS et al., 1999].

Die Auswertung in eine lineare Skala ist bereits in einem SAS Modul programmiert und von dem EORTC Institut in Belgien unentgeltlich beziehbar.

In der zugrunde liegenden Studie wurden die Antworten aus dem Bogen manuell in das Tabellenkalkulationsprogramm EXCEL 2002[®] der Firma Microsoft Corporation übertragen. Zusätzlich erfolgte eine Sortierung nach den Abgabezeitpunkten des Bogens für jeden Patienten (siehe Abbildung 2).

Diese Excel-Datei wurde in SAS moduliert und die Antworten der Patienten in eine lineare Skala zwischen 0 und 100 Score-Punkte zu transformiert.

2.3.3 Interpretation des EORTC QLQ-C30

Signifikante Unterschiede in der Änderung der Lebensqualität sowie den Items des Fragebogens können in kleine, moderate und große klinisch relevante Veränderungen eingeteilt werden. Kleine Verbesserungen, bzw. Verschlechterungen variieren im Mittel zwischen 5 und 10 Score-Punkte, moderate zwischen 10 und 20 Score-Punkte und große weisen einen Unterschied von mehr als 20 Score-Punkten auf [OSOBA et al., 1998].

Zudem steht eine Reihe an publizierten Referenz-Werten zur Verfügung. Eine große Zusammenstellung bietet das EORTC QLQ-C30 Reference Value Manual [FAYERS et al., 1998], dessen Referenz-Werte mittlerweile in einem Programm für den Computer zu erhalten sind. Die Referenz-Werte wurden in epidemiologischen Studien aus Skandinavien zusammengetragen [FAYERS et al., 1998]. In dieser Dissertation dienen Patienten mit lokalem oder lokoregionalem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom als Referenzgruppe des EORTC. Diese haben den QLQ-C30 vor ihrer Therapie ausgefüllt. Das Patientengut des EORTC umfasst 352 Patienten. Davon waren 79% Männer und 21% Frauen. Bei 46 Patienten sind die Angaben zum Geschlecht nicht vorhanden [FAYERS et al., 1998].

Um die beobachteten Scores der einzelnen Items innerhalb der Studienpopulation und im Bezug zur EORTC-Referenzgruppe zu vergleichen, wird nach EORTC-Vorschlag die graphische Darstellung im sog. „Quality-of-Life profile“ vorgenommen (siehe beispielsweise Abbildung 8). Hierfür wird der Mittelwert aus den Scores für jede Skala errechnet. Die ersten sechs dargestellten Items entsprechen der Funktionsskala und Lebensqualität. Die darauf folgenden Items gehören zur Symptomskala und den Einzelfragen [FAYERS et al., 1998].

2.3.4 Abgabezeitpunkt des Fragebogens in der Studie

Der QLQ-C30 sollte jeweils vor Beginn der Zyklen ausgefüllt werden, d. h. der Fragebogen sollte jeweils vor dem ersten (vor Beginn der Baseline) und zweiten Zyklus der Induktionstherapie, sowie vor Beginn der alleinigen Radio- oder simultanen Radio- und Chemotherapie ausgefüllt werden (im Zwischenstaging). Um einen Vergleich vor und nach der Therapie ziehen zu können, wurde der Fragebogen zusätzlich zum Abschlussstaging, sowie in Abständen von drei Monaten zum Follow-up den Patienten vorgelegt (siehe Abbildung 2).

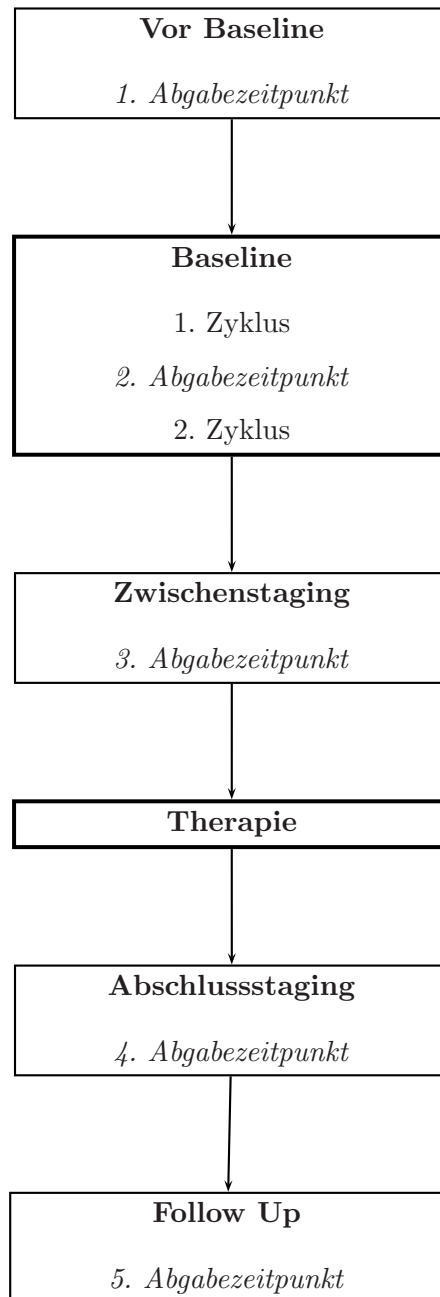


Abbildung 2: Abgabezeitpunkte des EORTC QLQ-C30

2.4 Statistische Methoden

Die Statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows, Release 11.5.0 SPSS Inc.®

Die Ergebnisse wurden in Form von Häufigkeiten, Mittelwerten, Minimal- und Maximalwerten, sowie in Standardabweichungen dargestellt.

Zur Ermittlung einer Korrelation zwischen Alter und Lebensqualität sowie zwischen BMI und Lebensqualität wurde der Spearman-Korrelationskoeffizienten berechnet.

Um Veränderungen der einzelnen Skalen des Fragebogens vor und nach der Baseline zu betrachten, wurde der Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben angewandt. Die Patienten wurden zunächst nach den Abgabezeitpunkten des Fragebogens sortiert. Danach konnten äquivalente Skalen zu verschiedenen Zeitpunkten miteinander verglichen werden. Ausgewertet wurden nur Patienten, die zu den zwei jeweiligen Zeitpunkten einen Fragebogen ausgefüllt hatten.

Die Prüfung, ob das Kollektiv mit abgegebenen Fragebogen repräsentativ für das gesamte Studienkollektiv war, erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test.

Unterschiede zwischen beiden Therapiearmen wurden mit dem Mann-Whitney U-Test für unabhängige Stichproben festgestellt. Dafür wurden alle Patienten, die an der Therapie teilnehmen konnten, anhand des Abgabezeitpunkts des Fragebogens und der erhaltenen Therapie sortiert.

Zur Betrachtung einer Korrelation zwischen dem Response und der Lebensqualität, sowie Korrelation zwischen Karnofsky-Index und der Lebensqualität, wurde der Kruskal-Wallis H-Test für k ($k \geq 3$) unabhängige Stichproben durchgeführt.

Das Signifikanzniveau lag für alle Tests bei $p \leq 0,05$.

2.5 Ethikvotum

Es wurde ein Ethikvotum des Fachbereichs Medizin der Ludwig-Maximilian-Universität eingeholt, welches die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit der Studie bestätigte.

2.6 Veröffentlichung

Die Studie wurde von der Fachzeitschrift *Journal of Clinical Oncology* angenommen und im September 2006 veröffentlicht. Die Ergebnisse umfassen vor allem den Vergleich des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens anhand der alleinigen Radiotherapie und simultanen Radio- und Chemotherapie.

3 Ergebnisse

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit der Darstellung der Patientencharakteristik der Studie, sowie der erhobenen Ergebnisse der Gesamttherapie.

3.1 Patientencharakteristik

Insgesamt wurden 303 Patienten mit inoperablen NSCLC gemäß der Einschlusskriterien in die Studie eingeschlossen.

3.1.1 Geschlechterverteilung

Männlichen Geschlechts waren 257 (84,8%) Patienten, weiblichen 46 (15,2%) (siehe Tabelle 6).

3.1.2 Altersverteilung

Eingeschlossen waren Patienten mit einem Alter von 34 bis 77 Jahren. Der Mittelwert lag bei 61,5 mit einer Standardabweichung von $\pm 9,14$ Jahren (siehe Tabelle 6). Fünf Patienten überschritten das vorgeschriebene Höchstalter von 75 Jahren. Die Entscheidung der Aufnahme dieser Patienten lag im Ermessen des behandelnden Arztes.

3.1.3 Anthropometrische Bestimmung

Die Messungen der Körpergröße und Gewicht wurden zur Errechnung des BMI verwendet. Die Werte der BMI-Indexe lagen zwischen 15,6 und 37. Der Mittelwert lag bei 24,9 mit einer Standardabweichung von $\pm 4,0$ (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Geschlechter-, Alters-, BMI-Verteilung und Tumorstadium der Studienpopulation

Geschlecht	%	n	Tumorstadium	%	n
Männlich	84,8	257	IIIA	12,9	39
Weiblich	15,2	46	IIIB	87,1	264

Alter		BMI	
Mittelwert	61,5	Mittelwert	24,9
Standardabweichung	9,1	Standardabweichung	4,0
Median	62,4	Median	24,5

Tabelle 7: Karnofsky-Index

Karnofsky	%	n
70%	5,9	18
80%	22,1	67
90%	47,5	144
100%	23,8	72

3.1.4 Tumorstadium

Es befanden sich 39 (12,9%) Patienten im Stadium IIIA und 264 (87,1%) im Stadium IIIB (siehe Tabelle 6)

3.1.5 Karnofsky-Index

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde gemäß dem Karnofsky-Index beurteilt. Die Verteilung des Patientenguts ist in Tabelle 7 wiedergegeben.

Der Mittelwert des Karnofsky-Indexes lag bei 89 mit einer Standardabweichung von $\pm 8,3$.

Bei zwei Patienten (0,7%) wurden keine genaueren Angaben zum Karnofsky-Index gemacht. Sie erreichten aber einen Karnofsky von $\geq 70\%$.

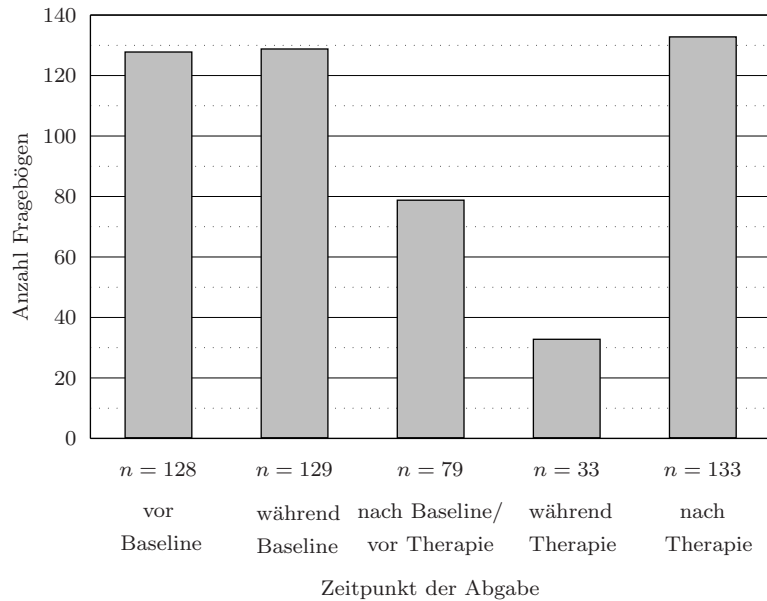


Abbildung 3: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen zu den Abgabezeitpunkten des QLQ-C30

3.2 Rücklauf des Fragebogens

Es gab einen Rücklauf von insgesamt 502 ausgefüllten EORTC-Bögen. Da nicht jeder Patient zu allen Zeitpunkten einen Bogen ausgefüllt hatte, ergibt sich die in Abbildung 3 dargestellte Verteilung der Fragebögen zu den verschiedenen Zeitpunkten.

Nach der Baseline wurden 79 Fragebögen von insgesamt 77 Patienten ausgefüllt, da zwei Patienten zwei Fragebögen ausgefüllt hatten.

Es wurden insgesamt 133 Fragebögen von 72 Patienten nach der Gesamttherapie und dem Follow-up abgegeben. Es konnten aber nur 125 Fragebögen von 66 Patienten ausgewertet werden, da sechs Patienten vorzeitig aus der Studie ausgeschieden waren und trotzdem Wochen später einen oder mehrere Fragebögen ausgefüllt hatten. Gründe für den Ausschluss dieser Patienten waren Tumorprogression nach der Chemotherapie, chirurgische Intervention und Anaphylaxie nach Taxol-Infundierung.

3.3 Ergebnisse der Baseline

Es konnten 269 Patienten (88,8%) nach der Baseline beurteilt werden. Es verließen 34 Patienten (11,2%) während der Baseline und 50 Patienten (24,8%) nach dem Zwi-

schenstaging die Studie. Ein Ausschluss erfolge gemäß der Ausschlusskriterien, sowie Tumorprogression oder Operabilität nach der Baseline.

Die folgende Abbildung 4 zeigt die Anzahl der Patienten, die nach der Baseline ausgeschlossen wurden, sowie die Anzahl der Patienten, die den jeweiligen Therapiearmen zugeordnet wurden.

3.3.1 Response nach Baseline

Insgesamt wurden 269 (88,8%) Patienten nach der Baseline beurteilt. Bei 3 (1,0%) Patienten wurde bereits eine komplette Remission des Tumors nach der Induktionstherapie beobachtet. Eine partielle Remission war bei 108 (35,6%) Patienten nachweisbar, eine stabile Erkrankung bei 116 (38,3%) Patienten. Eine Tumorprogression zeigten 42 (13,9%) Patienten (siehe Abbildung 5).

Response nach Baseline – Patientengut mit abgegebenen Fragebogen

Die Abbildung 6 zeigt die Remissionsbeurteilung des Patientenguts mit abgegebenen Fragebogen nach der Baseline im Zwischenstaging. Insgesamt hatten 77 Patienten einen Bogen nach der Induktionstherapie abgegeben. Bei der Remissionsbeurteilung wurde bei 28 (36,4%) Patienten eine partielle Remission, bei 38 (49,4%) Patienten eine stabile Erkrankung und bei 11 (14,3%) Patienten eine Tumorprogression festgestellt.

Der Chi-Quadrat-Test ergab, dass kein signifikanter Unterschied zwischen dem Studienkollektiv mit abgegebenen Fragebogen und der gesamten Studienpopulation bestand.

3.3.2 Änderungen in den QLQ-C30 Kategorien nach Baseline

Es wurde von 37 Personen (12,2%) ein Fragebogen vor und nach der Baseline abgegeben. Ein Patient hatte einen Bogen abgegeben, aber die Frage nach der emotionalen Funktion nicht beantwortet. Daher konnten in diesem Fall nur 36 Patienten ausgewertet werden.

Es bestand ein signifikanter Unterschied in den Bereichen emotionale Funktion, Schmerzen und Schlafstörungen im Vergleich der Kategorien vor und nach der Baseline.

Die emotionale Funktion hatte sich nach der Baseline verbessert ($p = 0,030$). Die Schmerzen ($p = 0,032$), sowie auch die Schlafstörungen ($p = 0,02$) hatten nach der Baseline zugenommen (siehe Abbildung 7).

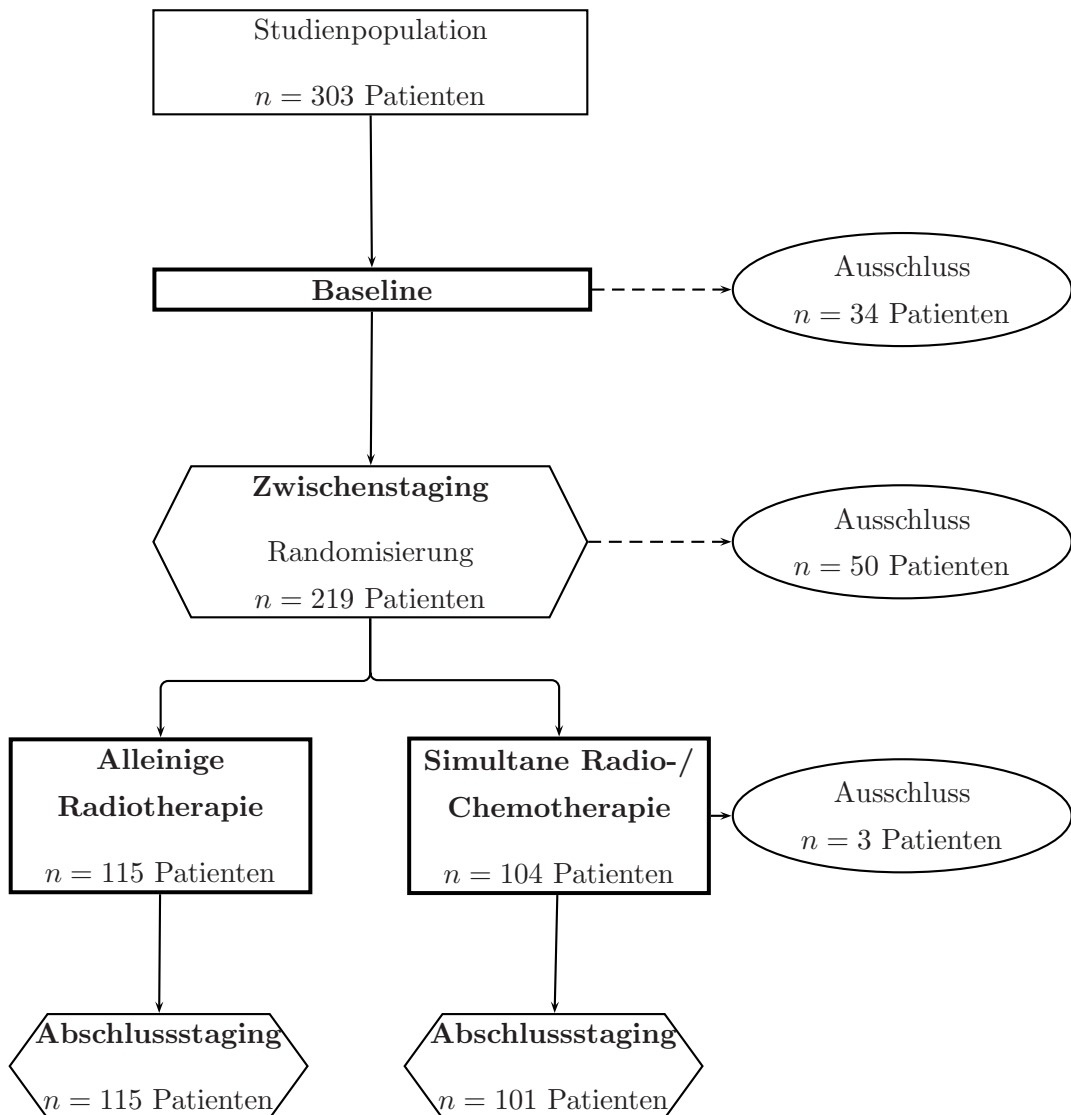


Abbildung 4: Studienpopulation im Verlauf der Studie

3 Ergebnisse

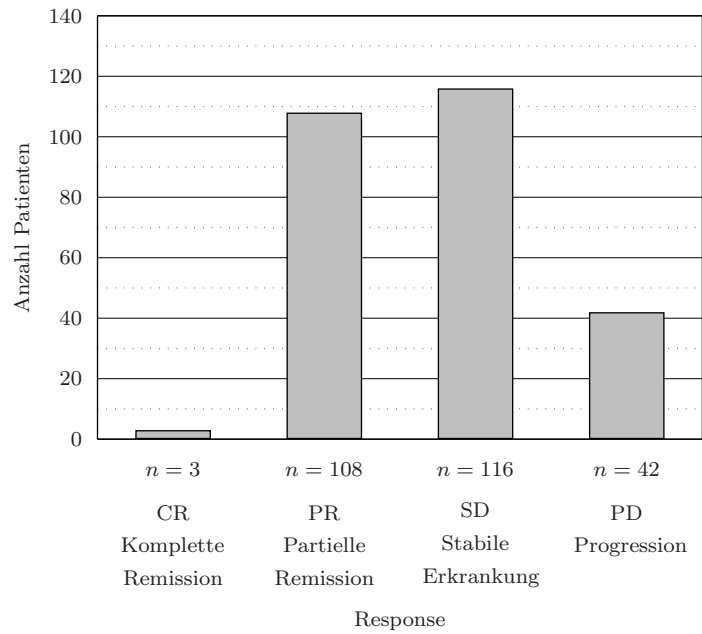


Abbildung 5: Zwischenstaging: gesamtes Patientengut

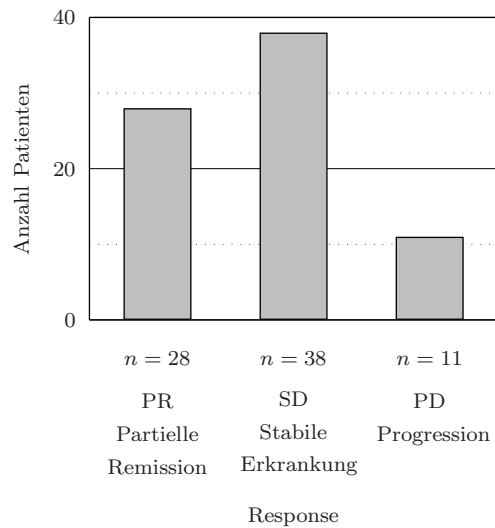


Abbildung 6: Zwischenstaging: Patienten mit abgegebenen Fragebogen

Die restlichen Punkte der Kategorien Lebensqualität, Funktions- und Symptomskala, sowie die Einzelfragen wiesen keinen signifikanten Unterschied auf (siehe Tabelle 8).

Im Vergleich der Mittelwerte der Scores vor und nach der Baseline zeigten sich klinisch Relevante kleine Unterschiede in den Bereichen der Rollenfunktion (+6 Punkte), den finanziellen Schwierigkeiten (+7,1 Punkte) und der emotionellen Funktion (+6,5 Punkte). Ein moderater Unterschied im Gegensatz zu Beginn der Baseline bestand in dem Item Schlafstörungen. Sie hatten nach der Baseline um 11,9 Punkte zugenommen (siehe Abbildung 8 und Tabelle 9).

In den verbleibenden Kategorien gab es keine weiteren klinisch relevanten Unterschiede bei Betrachtung der Mittelwerte.

3.3.3 Korrelation zwischen Response und QLQ-C30 nach der Baseline

Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Response und der Stärke der Schmerzen. Je schlechter die Remissionsbeurteilung war, desto stärker waren die Schmerzen ($p = 0,039$) (siehe Abbildung 9).

Ein grenzwertig signifikanter Zusammenhang ($p = 0,05$) ließ sich bei dem Vergleich der Response mit der kognitiven Funktion beobachten. Wie in Abbildung 9 dargestellt, wurde sie bei Progression des Tumors am besten beurteilt. Patienten mit stabiler Erkrankung beurteilten ihre kognitive Funktion im Vergleich am schlechtesten. Dazwischen lagen Patienten mit partieller Remission.

Es gab keine weiteren signifikanten Korrelationen zwischen dem Response und den Skalen (Tabelle 10).

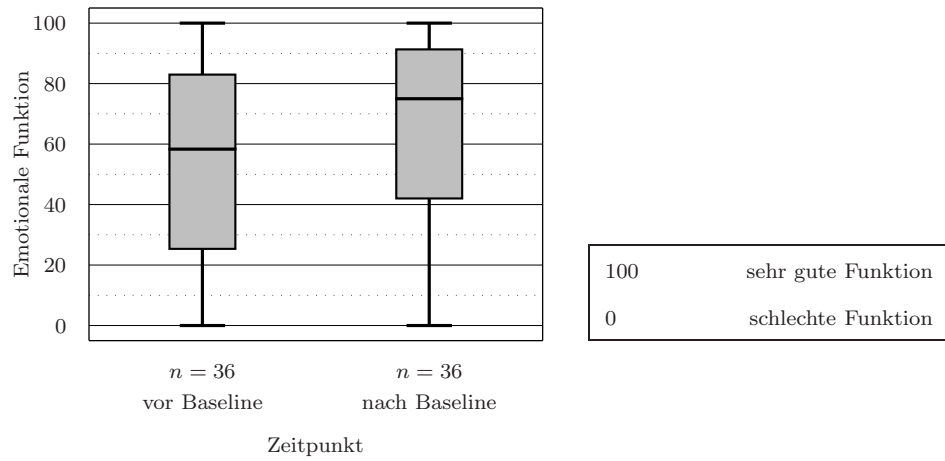
Die Lebensqualität zeigte zwar keine signifikante Korrelation auf, die Abbildung 9 soll aber die Tendenz der Lebensqualität in Hinsicht auf die Remissionsbeurteilung zeigen. Es zeigte sich eine Rangfolge der Patienten mit partieller Remission, Tumorprogression und stabiler Erkrankung in absteigender Reihenfolge.

3.3.4 Referenz zu Patienten mit lokalem oder lokoregionalem NSCLC

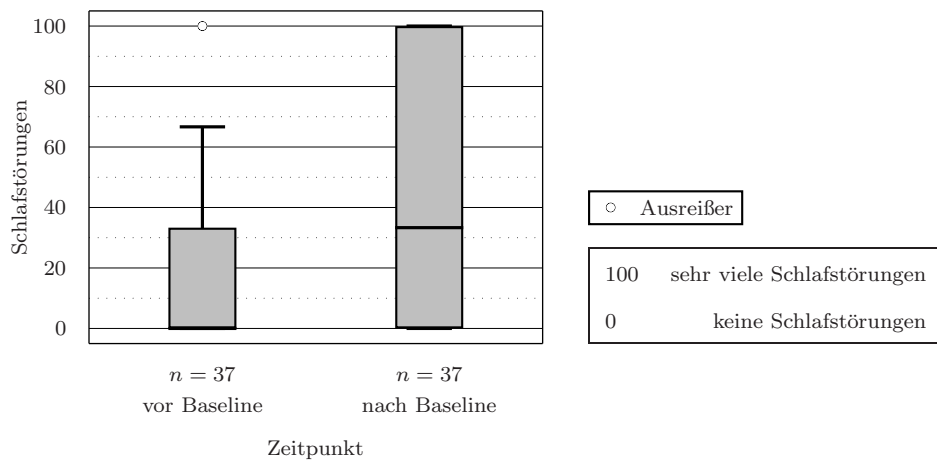
Es gab keine Differenz zwischen den Mittelwerten des Scores zwischen der Referenzgruppe der EORTC [FAYERS et al., 1998] und dem vorliegendem Patientengut vor der Baseline. Die Lebensqualität zeigte weder einen statistischen noch klinisch relevanten Unterschied (+0,5 Score-Punkte) im Vergleich der Referenzgruppe der EORTC [FAYERS

3 Ergebnisse

a) Emotionale Funktion:



b) Schlafstörungen:



c) Schmerzen:

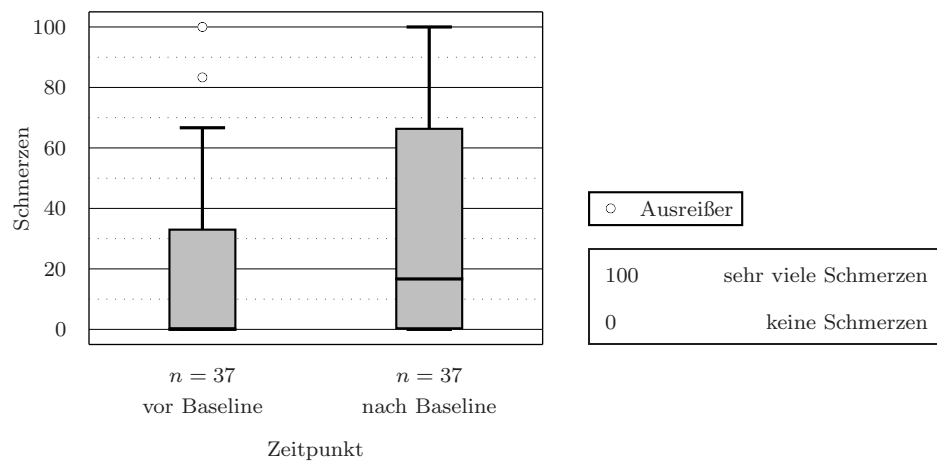


Abbildung 7: Signifikante Änderungen nach der Baseline

Tabelle 8: Signifikante Änderungen im QLQ-C30 nach Baseline

Kategorie	Signifikanz
Global quality of life	
Global health status/QoL	0,192
Functional scales	
Physical functioning	0,870
Role functioning	0,816
Cognitive functioning	0,702
Emotional functioning	0,030*
Social functioning	0,564
Symptom scales	
Fatigue	0,196
Pain	0,032*
Nausea and Vomiting	0,276
Single items	
Dyspnoe	0,859
Appetit loss	0,854
Insomnia	0,020*
Constipation	0,085
Diarrhoe	0,180
Financial difficulties	0,057

*signifikant bei $p \leq 0,05$

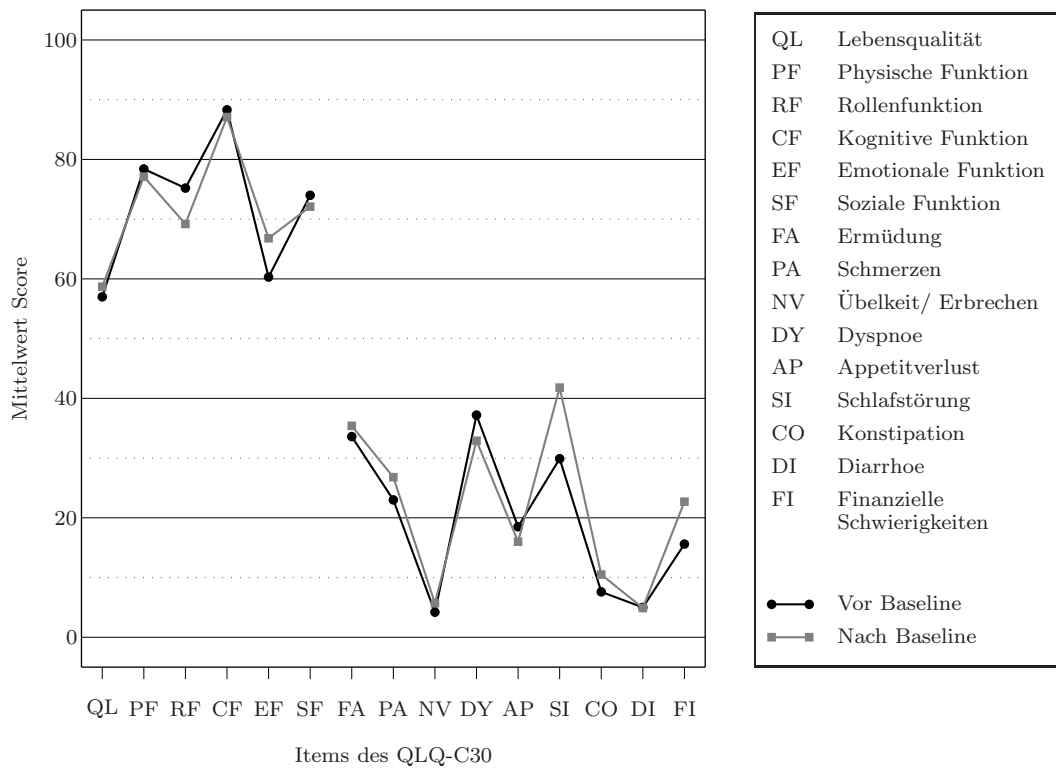


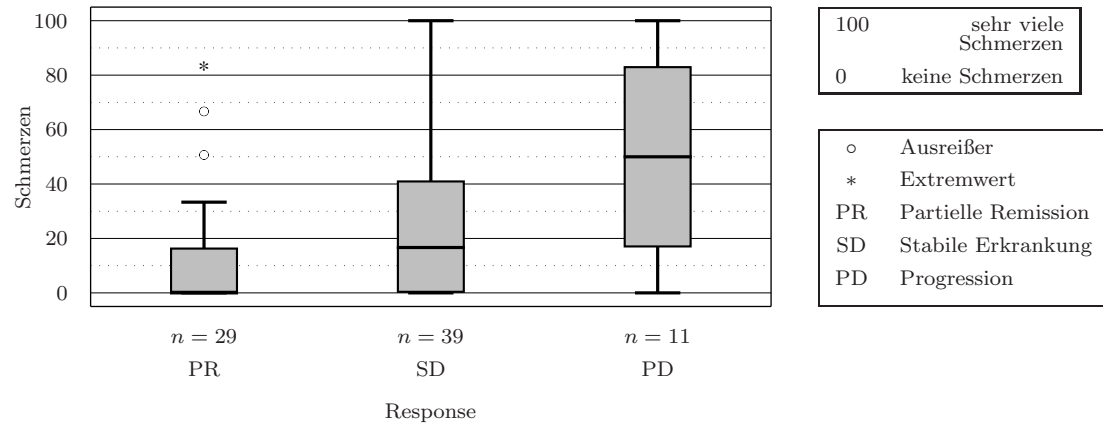
Abbildung 8: Vergleich der Mittelwerte der Items des QLQ-C30 vor und nach Baseline (Graphische Darstellung: „profiles“ nach EORTC Vorschlag)

Tabelle 9: Vergleich der Mittelwerte vor und nach Baseline

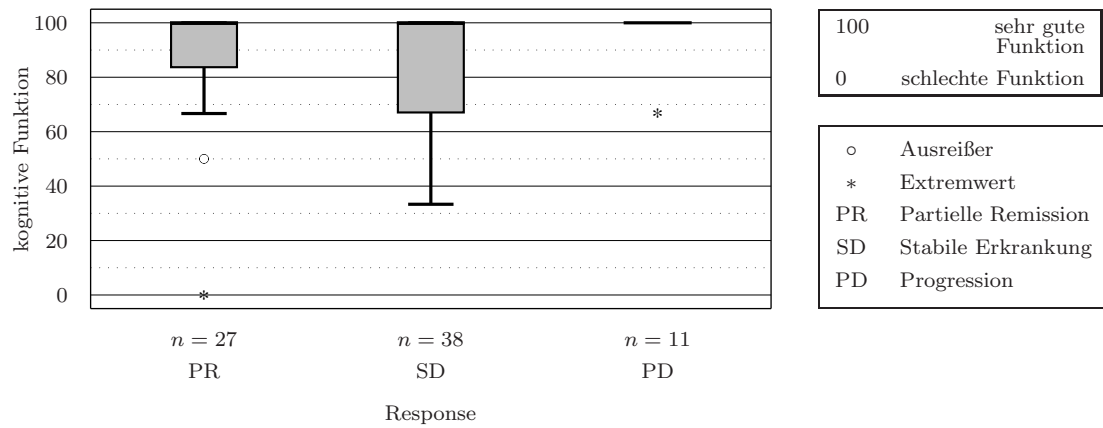
Kategorie	Abkürzung	Patientengut	
		vor Induktion	nach Induktion
Global quality of life			
Global health status/QoL	QoL	57,0	58,7
Functional scales			
Physical functioning	PF	78,4	77,1
Role functioning	RF	75,2	69,2
Cognitive functioning	CF	88,3	87,1
Emotional functioning	EF	60,3	66,8
Social functioning	SF	74,0	72,1
Symptom scales			
Fatigue	FA	33,6	35,4
Pain	PA	23,0	26,8
Nausea and Vomiting	NV	4,2	5,7
Single items			
Dyspnoe	DY	37,2	32,9
Appetit loss	AP	18,5	16,0
Insomnia	SI	29,9	41,8
Constipation	CO	7,6	10,5
Diarrhoe	DI	5,0	4,9
Financial difficulties	FI	15,6	22,7

3 Ergebnisse

a) Schmerzen:



b) Kognitive Funktion:



c) Lebensqualität:

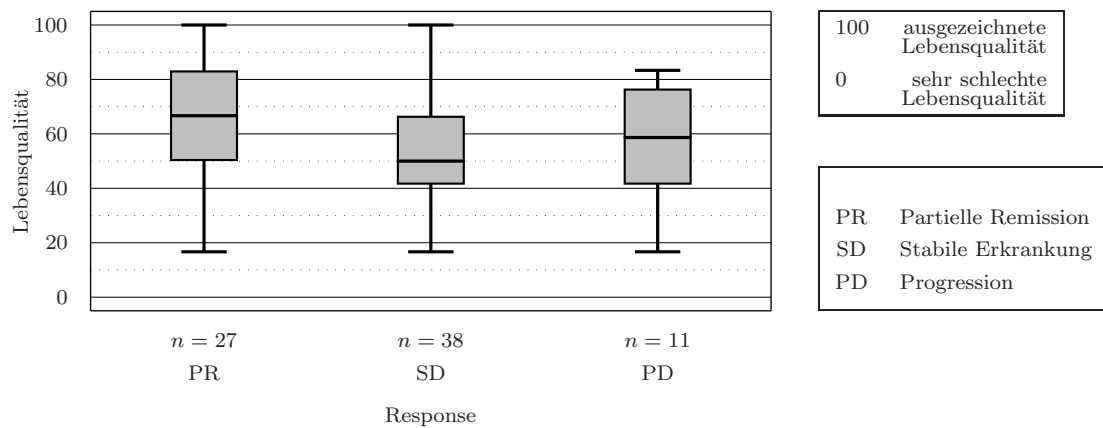


Abbildung 9: Signifikante Korrelationen zwischen der Response und den Schmerzen, sowie der kognitiven Funktion nach der Baseline

Tabelle 10: Signifikante Korrelation zwischen dem QLQ-C30 und der Response nach Baseline

Kategorie	Signifikanz
Global quality of life	
Global health status/QoL	0,358
Functional scales	
Physical functioning	0,331
Role functioning	0,110
Cognitive functioning	0,050*
Emotional functioning	0,263
Social functioning	0,154
Symptom scales	
Fatigue	0,350
Pain	0,039*
Nausea and Vomiting	0,925
Single items	
Dyspnoe	0,185
Appetit loss	0,927
Insomnia	0,594
Constipation	0,487
Diarrhoe	0,412
Financial difficulties	0,487

*signifikant bei $p \leq 0,05$

et al., 1998] und dem vorliegendem Patientengut vor der Baseline. In der Funktionsskala wurden die Rollenfunktion (+15,5 Punkte), physische Funktion (+11,6 Punkte) im Patientengut der hiesigen Studie moderat besser bewertet als in der Referenzgruppe. Eine kleine Verschlechterung war nur in der emotionalen Funktion (-9,5 Punkte) zu beobachten.

In der Symptomskala waren weniger Beschwerden bei den Patienten der vorliegenden Studie vor der Baseline zu verzeichnen. Wenig besser und klinisch relevant waren Ermüdung (-5,6 Punkte), Schmerzen (-5,4 Punkte), Erbrechen und Übelkeit (-5,8 Punkte), Appetitverlust (-5,4 Punkte). Ausnahmen bildeten nur Dyspnoe, Konstipation, Diarrhoe und Schlafstörungen, die in beiden Gruppen beinahe gleich bewertet wurden und keine klinisch relevanten Unterschied vorwiesen. Die finanziellen Schwierigkeiten wurden in dieser Studie wenig größer (+7,2 Punkte) als in der Referenzgruppe der EORTC bewertet.

Tendenziell verhielt sich dieser Unterschied zwischen der Referenzgruppe der EORTC und hiesigem Patientengut nach der Baseline genauso. In den meisten Fällen hatten sich die Items mehr der Referenzgruppe angeglichen. Einzige Ausnahme bestand bei den Schlafstörungen. Sie hatten nach der Therapie um +11,9 Scorepunkte zugenommen.

Die Tabelle 11 sowie die Abbildung 10 spiegeln die Referenzwerte der EORTC im Vergleich zum Studienkollektiv der vorliegenden Studie wieder.

3.4 Ergebnisse der Therapie

Es wurden 219 Patienten der Therapie zugeführt. An der alleinigen Radiatio (Behandlungsarm A) nahmen 115 Patienten teil, an der simultanen Radio- und Chemotherapie (Behandlungsarm B) 104 Patienten. Drei Patienten schieden während der simultanen Radio- und Chemotherapie vorzeitig aus der Studie aus.

Es wurden 125 auswertbare Fragebögen nach der Therapie von insgesamt 66 Patienten (30%) abgegeben, da im Laufe der Nachsorge mehrere Fragebögen von den jeweiligen Patienten ausgefüllt wurden. Von 66 Patienten waren 31 (47%) Patienten dem Behandlungsarm A (alleinige Radiotherapie) und 35 (53%) dem Behandlungsarm B (simultane Radio- und Chemotherapie) zugewiesen (siehe Abbildung 11).

Tabelle 11: Mittelwerte der Referenzgruppe im Vergleich zum Patientengut der Studie

Kategorie	Abkürzung	Referenz	Patientengut	
			vor Induktion	nach Induktion
Global quality of life				
Global health status/QoL	QoL	56,7	57,0	58,7
Functional scales				
Physical functioning	PF	66,8	78,4	77,1
Role functioning	RF	59,7	75,2	69,2
Cognitive functioning	CF	84,1	88,3	87,1
Emotional functioning	EF	69,8	60,3	66,8
Social functioning	SF	75,3	74,0	72,1
Symptom scales				
Fatigue	FA	39,2	33,6	35,4
Pain	PA	28,4	23,0	26,8
Nausea and Vomiting	NV	10,0	4,2	5,7
Single items				
Dyspnoe	DY	36,9	37,2	32,9
Appetit loss	AP	23,9	18,5	16,0
Insomnia	SI	30,7	29,9	41,8
Constipation	CO	12,5	7,6	10,5
Diarrhoe	DI	5,3	5,0	4,9
Financial difficulties	FI	8,4	15,6	22,7

Referenz: Referenzpopulation der EORTC mit lokalem oder lokoregionalem NSCLC

3 Ergebnisse

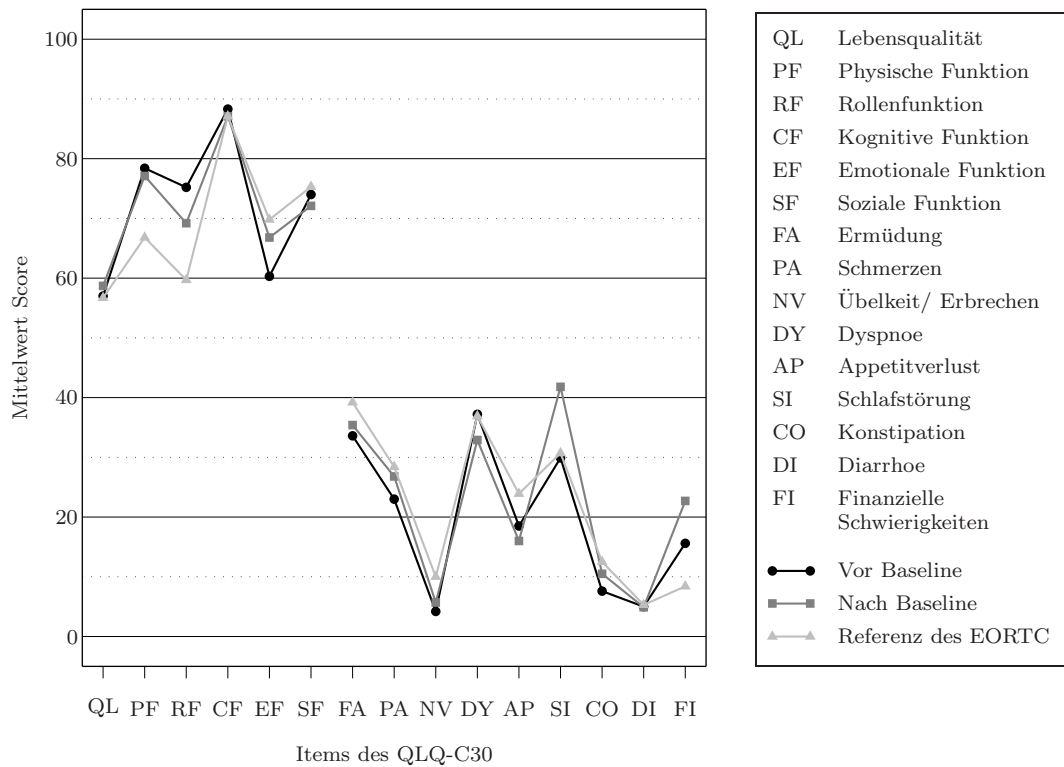


Abbildung 10: Vergleich der Mittelwerte der Referenzpopulation und dem Patientengut zu den Zeitpunkten vor und nach der Baseline

3.4.1 Response nach Therapie

Von 219 Patienten, die an der Gesamttherapie komplett teilgenommen hatten – drei Patienten schieden während der Therapie im Behandlungsarm B aus – konnten 198 Patienten nach der Therapie im Abschlussstaging beurteilt werden. In der Abbildung 12 ist das Ergebnis des Abschlussstagings ersichtlich. Zusätzlich wurden die Behandlungsarme A und B in der Darstellung berücksichtigt. Von den beurteilbaren Patienten waren 109 (55,1%) Patienten der alleinigen Radiotherapie (Behandlungsarm A) zugeordnet, 89 (44,9%) Patienten der simultanen Radio- und Chemotherapie (Behandlungsarm B).

Die simultane Radio- und Chemotherapie erzielte bessere Remissionsergebnisse als die alleinige Radiotherapie. Tumorprogressionen waren deutlich häufiger bei der alleinigen Radiotherapie.

In Abbildung 13 ist das Abschlussstaging der Patienten mit ausgefüllten Fragebogen dargestellt. Es war tendenziell die gleiche Remissionsbeurteilung wie bei Einschluss aller Patienten erkennbar.

3 Ergebnisse

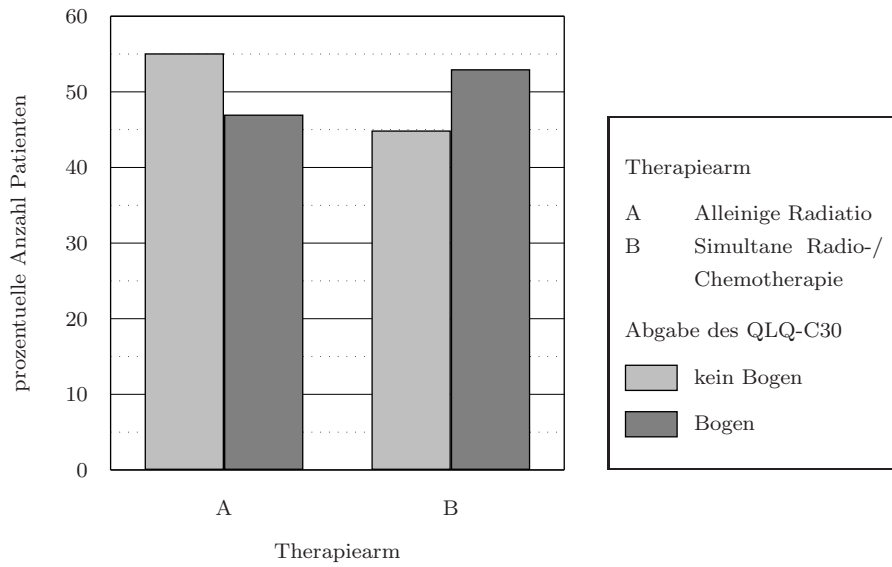


Abbildung 11: Anzahl der abgegebenen Fragebögen in beiden Therapiearmen

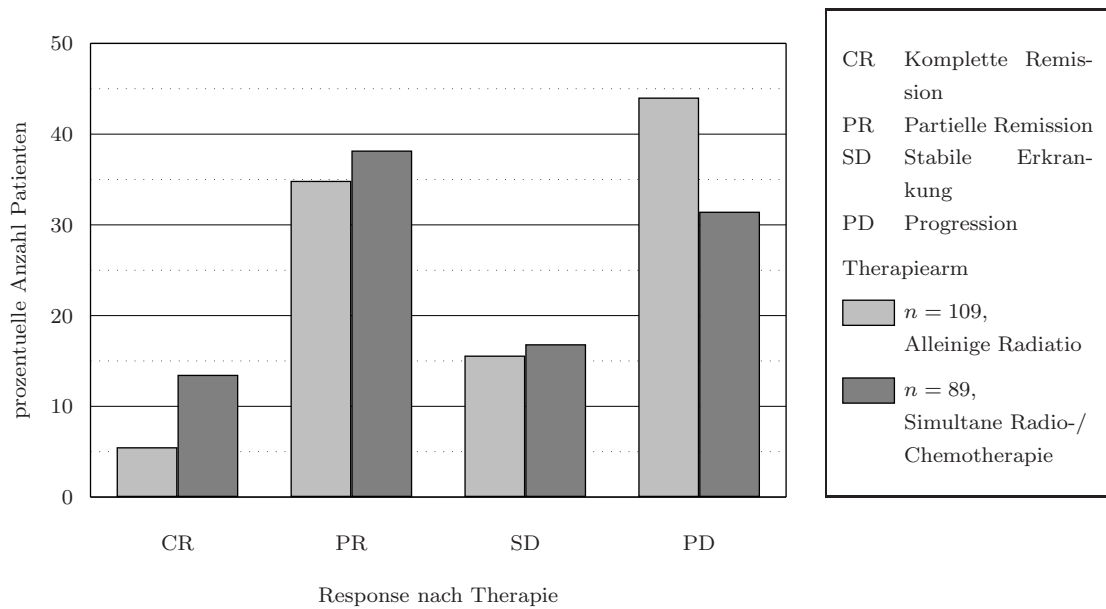


Abbildung 12: Abschlussstaging; gesamtes Patientengut

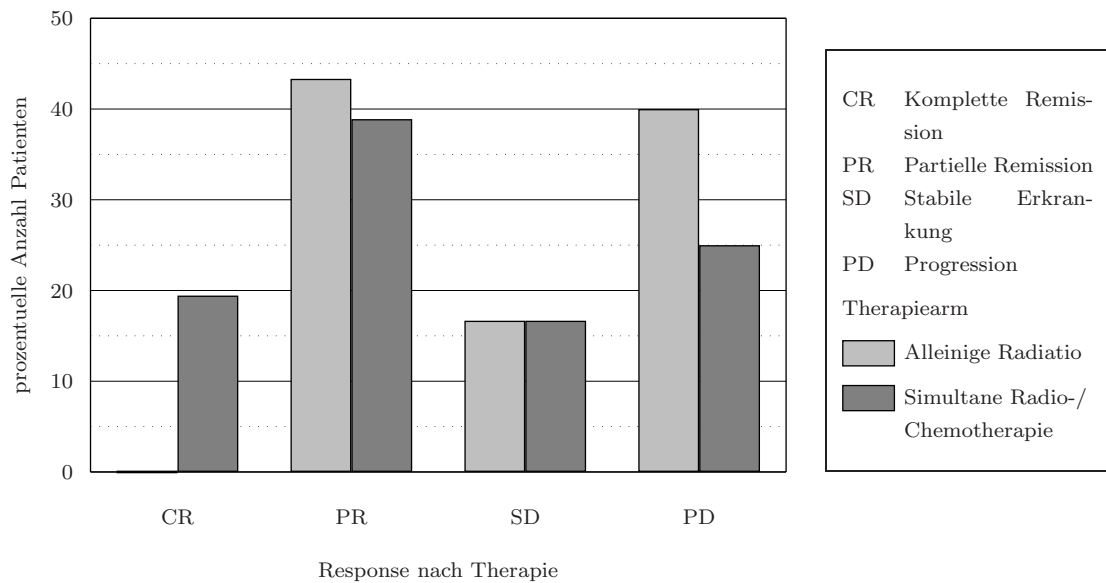


Abbildung 13: Abschlussstaging: Patienten mit abgegebenen Fragebogen

3.4.2 Vergleich der Behandlungsarme A und B

Es bestand ein signifikanter Unterschied in der Beurteilung der Lebensqualität zwischen den Behandlungsgruppen nach abgeschlossener Gesamttherapie ($p = 0,016$).

Die Patienten im Behandlungsarm der simultanen Radio- und Chemotherapie beurteilten ihre Lebensqualität besser (Median= 66,7) als Patienten, die der alleinigen Radiotherapie zugewiesen waren (Median= 50,0).

Weiterhin unterschieden sich signifikant die Rollenfunktion ($p = 0,019$), emotionale ($p = 0,001$) und soziale Funktion ($p = 0,013$). Sie waren ebenfalls bei der simultanen Radio- und Chemotherapie besser beurteilt.

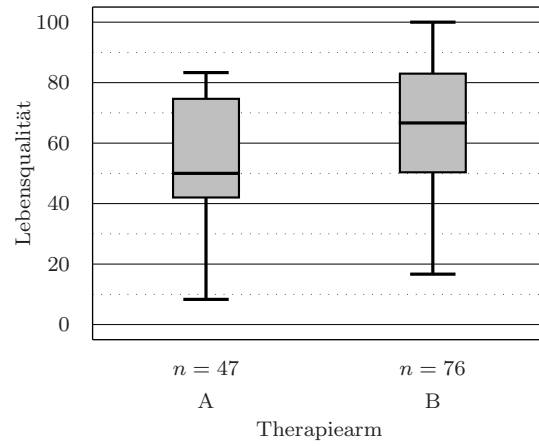
In der Symptomskala sowie den Einzelfragen unterschieden sich signifikant die Schmerzen ($p = 0,035$), Diarrhoe ($p = 0,020$) und die finanziellen Schwierigkeiten ($p = 0,007$). Die Symptome und die finanziellen Schwierigkeiten traten häufiger bei der alleinigen Radiatio auf.

Die Abbildung 14 und Tabelle 12 zeigen die signifikanten Unterschiede der beiden Behandlungsarme.

Während oder vor der Therapie gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

3 Ergebnisse

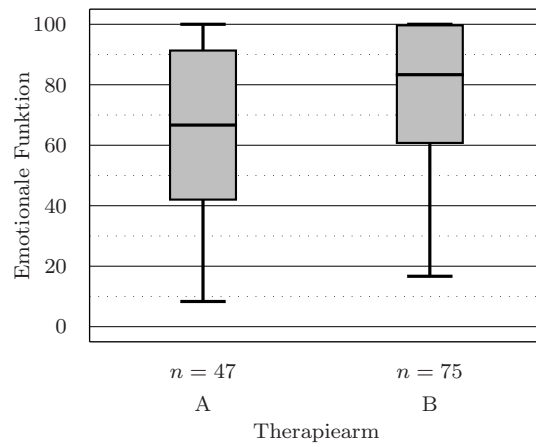
a) Lebensqualität:



100 ausgezeichnete Lebensqualität
0 sehr schlechte Lebensqualität

Therapiearm
A Alleinige Radiatio
B Simultane Radio-/ Chemotherapie

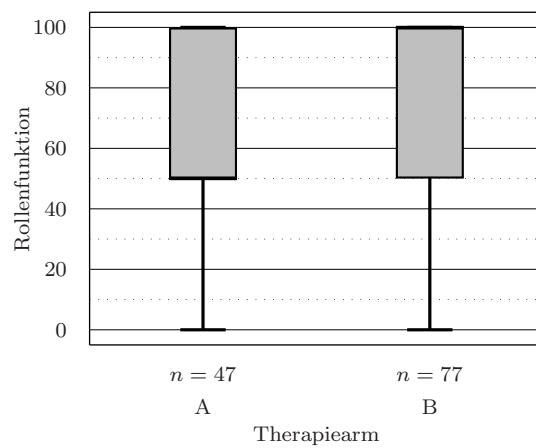
b) Emotionale Funktion:



100 sehr gute Funktion
0 schlechte Funktion

Therapiearm
A Alleinige Radiatio
B Simultane Radio-/ Chemotherapie

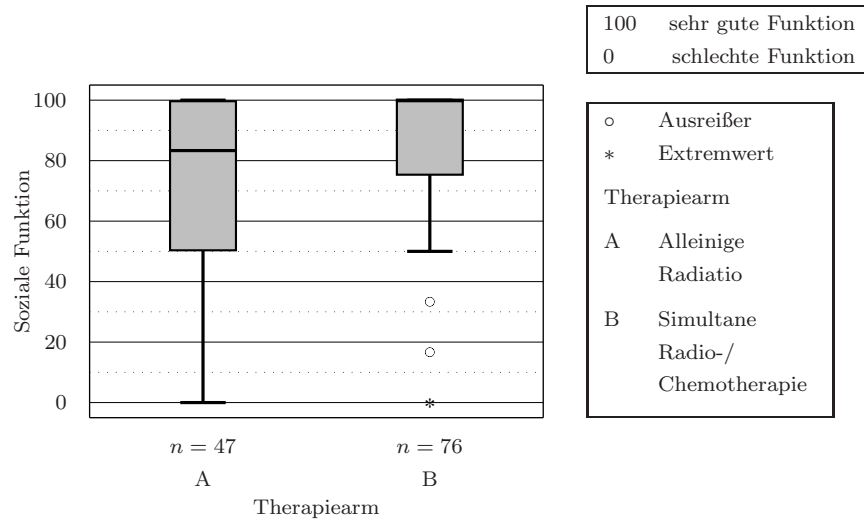
c) Rollenfunktion:



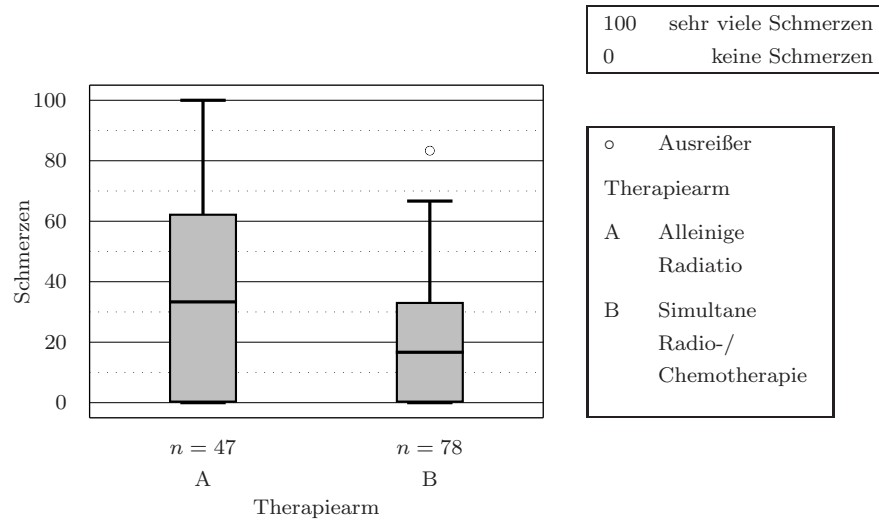
100 sehr gute Funktion
0 schlechte Funktion

Therapiearm
A Alleinige Radiatio
B Simultane Radio-/ Chemotherapie

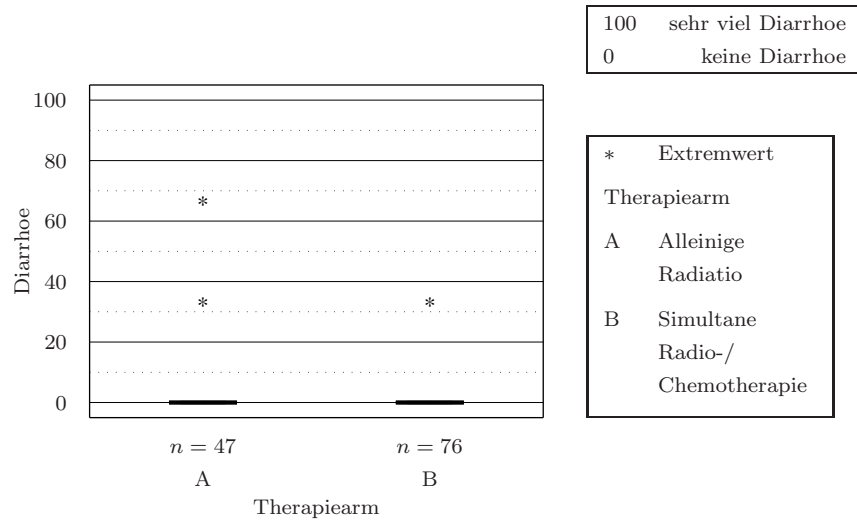
d) Soziale Funktion:



e) Schmerzen:



f) Diarrhoe:



g) Finanzielle Schwierigkeiten:

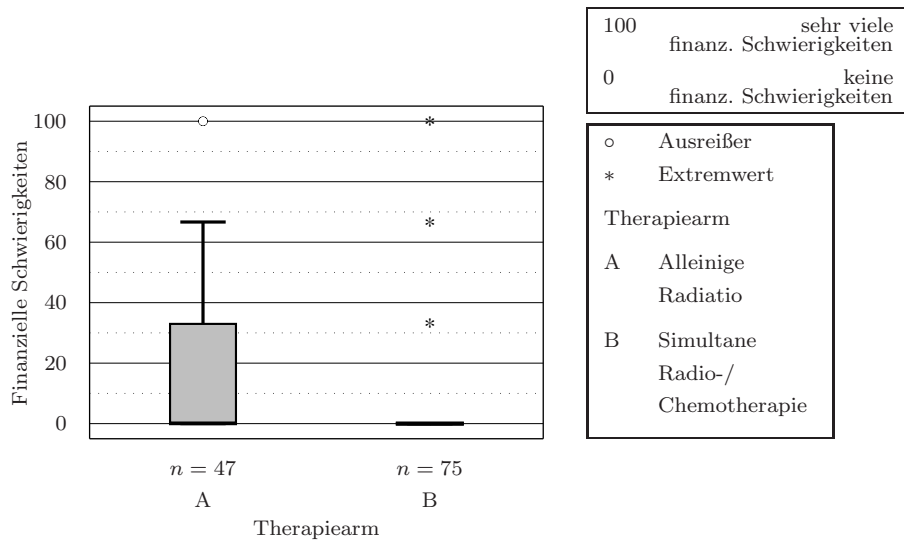


Abbildung 14: Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nach der Gesamttherapie

Tabelle 12: Signifikante Unterschiede zwischen beiden Therapiearmen nach Gesamttherapie

Kategorie	Signifikanz
Global quality of life	
Global health status/QoL	0,016*
Functional scales	
Physical functioning	0,151
Role functioning	0,019*
Cognitive functioning	0,837
Emotional functioning	0,001*
Social functioning	0,013*
Symptom scales	
Fatigue	0,146
Pain	0,035*
Nausea and Vomiting	0,176
Single items	
Dyspnoe	0,258
Appetit loss	0,082
Insomnia	0,111
Constipation	0,389
Diarrhoe	0,020*
Financial difficulties	0,007*

*signifikant bei $p \leq 0,05$

Die einzige Ausnahme bildete die Kategorie „Schlafstörungen“. Auf einem Signifikanzniveau von $p = 0,041$ war während der Therapie ein Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen erkennbar. Die Schlafstörungen waren bei der simultanen Radio- und Chemotherapie häufiger vertreten (Mean = 66,7) als bei der alleinigen Radiotherapie (Mean = 33,3). Dieser Unterschied hob sich jedoch nach der Therapie wieder auf. Es gab keinen signifikanten Unterschied mehr bezüglich der Schlafstörungen. Tendenziell waren aber nach der Therapie mehr Schlafstörungen beim Behandlungsarm A, alleinige Radiotherapie, zu verzeichnen (Abbildung 15).

3.4.3 Korrelation zwischen Response und QLQ-C30 nach der Therapie

Es wurde untersucht, ob die Response nach der Gesamttherapie mit der Lebensqualität und den restlichen Items des QLQ-C30 abhängig vom Behandlungsarm korreliert.

Alleinige Radiotherapie

Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen dem Tumorstaging und den Items des QLQ-C30 nach der Therapie (Tabelle 13).

Simultane Radio- und Chemotherapie

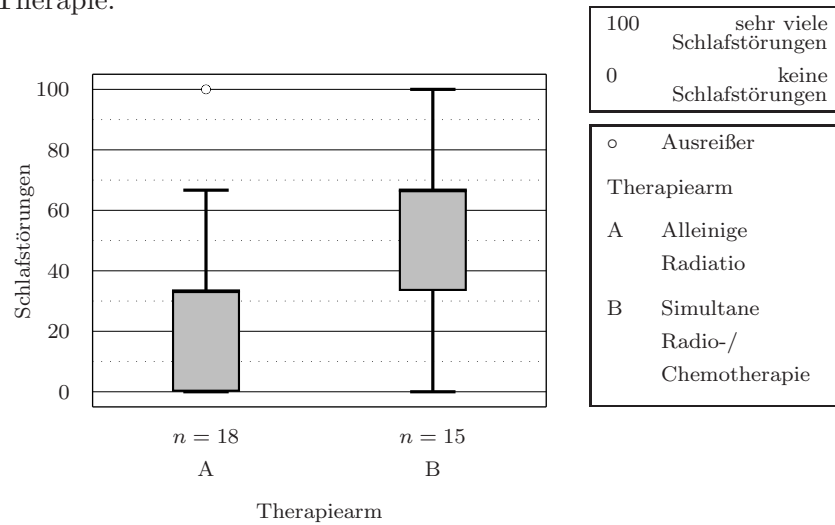
Es bestanden signifikante Korrelationen zwischen der Response und der Rollenfunktion ($p = 0,039$), kognitiven Funktion ($p = 0,005$) und Ermüdungserscheinungen ($p = 0,001$).

Die Rollenfunktion wurde bei stabiler Erkrankung am besten beurteilt. Darauf folgen Patienten mit kompletter und partieller Remission. Am schlechtesten beurteilt wurde die Rollenfunktion bei Patienten mit Progression des Tumors.

Da sich die Rollenfunktion in den beiden Therapiearmen signifikant unterschied, war eine Aufteilung der Response in beide Behandlungsarme sinnvoll. Beim Vergleich wurde die Rollenfunktion bei Patienten mit partieller Remission und alleiniger Radiotherapie schlechter (Median = 50) beurteilt, als bei Patienten mit simultaner Radio- und Chemotherapie (Median = 100). Ähnlich verhielt sich diese Beurteilung bei Patienten mit stabiler Erkrankung. Bei alleiniger Radiotherapie war die Rollenfunktion schlechter (Median = 75) als bei simultaner Radio- und Chemotherapie (Median = 100). Die Ausnahme bildeten Patienten mit Tumorprogression. Patienten, die eine alleinige Radiatio erhalten hatten, schätzten ihre Rollenfunktion besser ein als Patienten der simultanen Therapie.

Schlafstörungen

während Therapie:



nach Therapie:

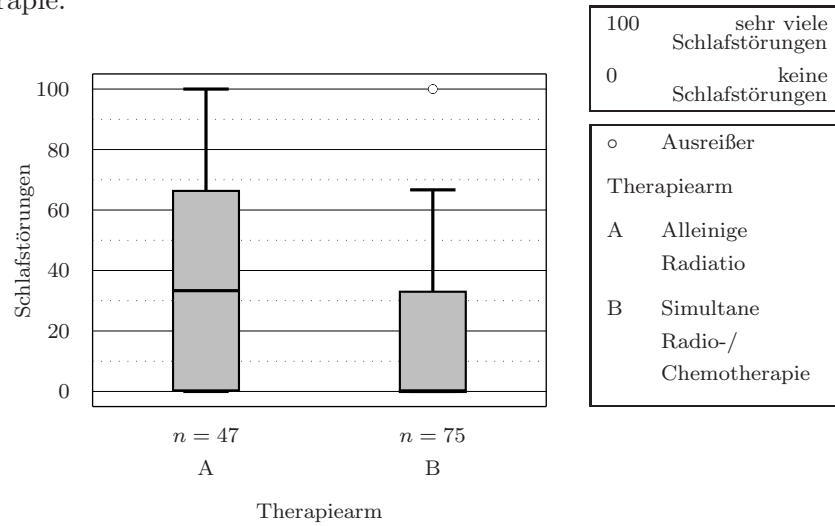


Abbildung 15: Korrelation zwischen den Schlafstörungen und den Behandlungsarmen während der Therapie

Tabelle 13: Signifikante Korrelation zwischen Response und QLQ-C30 nach Gesamttherapie: alleinige Radiatio

Kategorie	Signifikanz
Global quality of life	
Global health status/QoL	0,589
Functional scales	
Physical functioning	0,744
Role functioning	0,522
Cognitive functioning	0,596
Emotional functioning	0,712
Social functioning	0,543
Symptom scales	
Fatigue	0,680
Pain	0,319
Nausea and Vomiting	0,493
Single items	
Dyspnoe	0,831
Appetit loss	0,726
Insomnia	0,600
Constipation	0,123
Diarrhoe	0,636
Financial difficulties	0,180

*signifikant bei $p \leq 0,05$

Die kognitive Funktion war bei Patienten mit stabiler Erkrankung am besten beurteilt. Ihr folgten Patienten mit Tumorprogression und kompletter Remission (Median = 91,7). Mit einem Median Score von 83,3 beurteilten Patienten mit partieller Remission ihre kognitive Funktion am schlechtesten.

Am wenigsten unter Ermüdungserscheinungen litten Patienten mit stabiler Erkrankung (Median = 11,5), gefolgt von Patienten mit kompletter (Median = 19,4) und partieller (Median = 33,3) Remission. Die meisten Schwierigkeiten hatten Patienten mit Tumorprogression (Median = 44,4) (siehe Tabelle 14 und Abbildung 16).

3.4.4 Mittelwerte des QLQ-C30 nach Gesamttherapie

Die Tabelle 15 gibt die Mittelwerte der einzelnen Skalen nach der Therapie, aufgeteilt in die Behandlungsarme A und B, wider.

In Abbildung 17 ist ersichtlich, dass Patienten, die die simultane Radio- und Chemotherapie erhalten hatten, höhere Werte in allen Items der Funktionsskala erreichten als Patienten mit erhaltener alleiniger Radiotherapie. In der Symptomskala traten weniger Beschwerden auf bei Patienten im Behandlungsarm der simultanen Radio- und Chemotherapie. Sie erreichten in allen Items der Symptomskala und Einzelfragen einen niedrigeren Score als die Vergleichsgruppe der alleinigen Radiatio (Tabelle 15 und Abbildung 17).

Im Vergleich der Patienten mit erhaltener simultanen Radio- und Chemotherapie und der Referenzgruppe aus dem EORTC Reference Value [FAYERS et al., 1998] verhielt es sich ähnlich. Das Patientengut der vorliegenden Studie wies durchgehend höhere Werte in der Funktionsskala, sowie auch niedrigere Werte in der Symptomskala auf.

Bei Betrachtung der Referenzgruppe des EORTC mit den Patienten der alleinigen Radiotherapie fielen wesentliche Unterschiede auf. Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede in der Beurteilung der Lebensqualität, Rollen- und kognitiven Funktion. Die physische Funktion (+8,0 Punkte) wurde in dem Patientengut der alleinigen Radiotherapie wenig besser bewertet als bei der Referenzgruppe. Etwas schlechter als in der Referenzgruppe wurde die emotionale (-7,6 Punkte) und soziale Funktion (-7,2 Punkte) beurteilt.

In der Symptomskala waren im Patientengut der alleinigen Radiotherapie in beinahe allen Skalen des QLQ-C30 mehr Beschwerden zu verzeichnen als in der Referenzgruppe der EORTC. Ausnahmen bildeten Diarrhoe, Konstipation und Ermüdung, die keinen klinisch relevanten Unterschied aufwiesen.

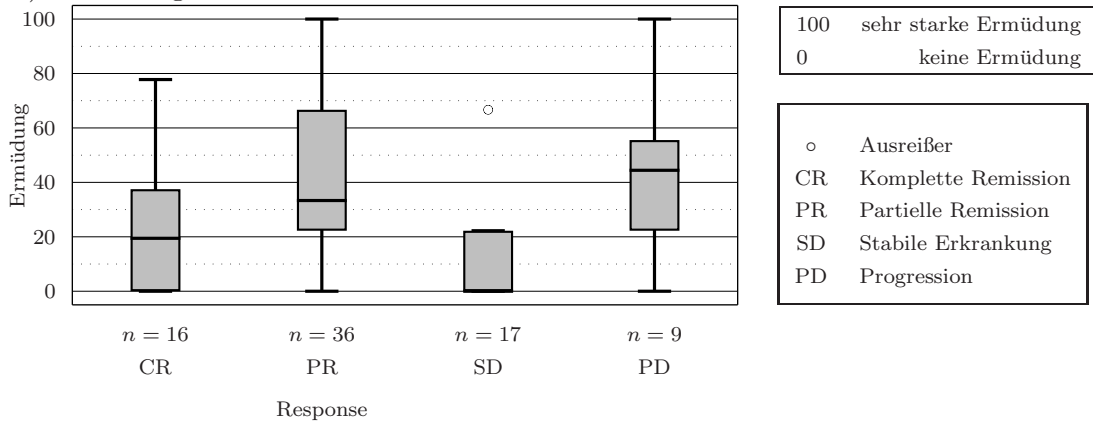
Tabelle 14: Signifikante Korrelation zwischen Response und QLQ-C30 nach Gesamttherapie: simultane Radio- und Chemotherapie

Kategorie	Signifikanz
Global quality of life	
Global health status/QoL	0,077
Functional scales	
Physical functioning	0,176
Role functioning	0,039*
Cognitive functioning	0,005*
Emotional functioning	0,228
Social functioning	0,144
Symptom scales	
Fatigue	0,001*
Pain	0,132
Nausea and Vomiting	0,053
Single items	
Dyspnoe	0,247
Appetit loss	0,123
Insomnia	0,056
Constipation	0,287
Diarrhoe	0,760
Financial difficulties	0,261

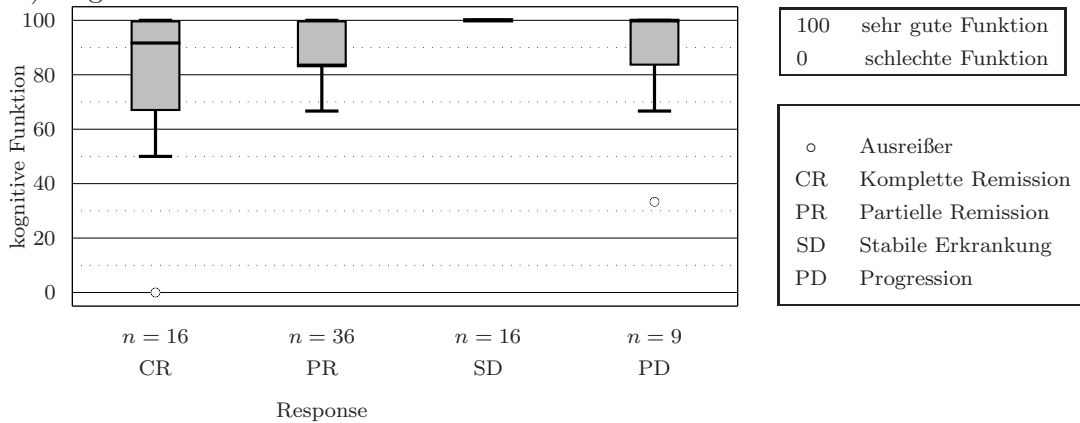
*signifikant bei $p \leq 0,05$

3 Ergebnisse

a) Ermüdung:



b) Kognitive Funktion:



c) Rollenfunktion:

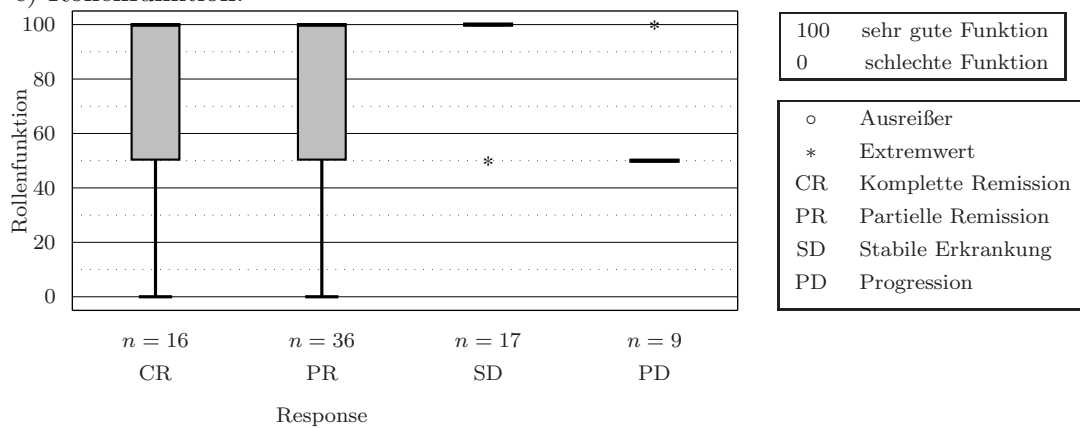


Abbildung 16: Signifikante Korrelationen der Response mit Müdigkeit, Rollen- und kognitiven Funktion nach der Gesamttherapie: Simultane Radio- und Chemotherapie

Tabelle 15: Mittelwerte der Referenzgruppe des EORTC und der Studienpopulation nach der Gesamttherapie

Kategorie	Referenz	Alleinige Radiotherapie	Simultane Radio-/ Chemotherapie
Global quality of life			
Global health status/QoL	56,7	55,5	65,9
Functional scales			
Physical functioning	66,8	74,8	80,5
Role functioning	59,7	61,7	76,6
Cognitive functioning	84,1	87,6	89,0
Emotional functioning	69,8	62,2	78,3
Social functioning	75,3	68,1	86,0
Symptom scales			
Fatigue	39,2	40,0	32,2
Pain	28,4	35,8	21,4
Nausea and Vomiting	10,0	12,4	5,3
Single items			
Dyspnoe	36,9	39,0	32,5
Appetit loss	23,9	29,7	20,1
Insomnia	30,7	35,5	24,4
Constipation	12,5	12,8	10,1
Diarrhoe	5,3	4,3	0,4
Financial difficulties	8,4	20,6	7,6

3 Ergebnisse

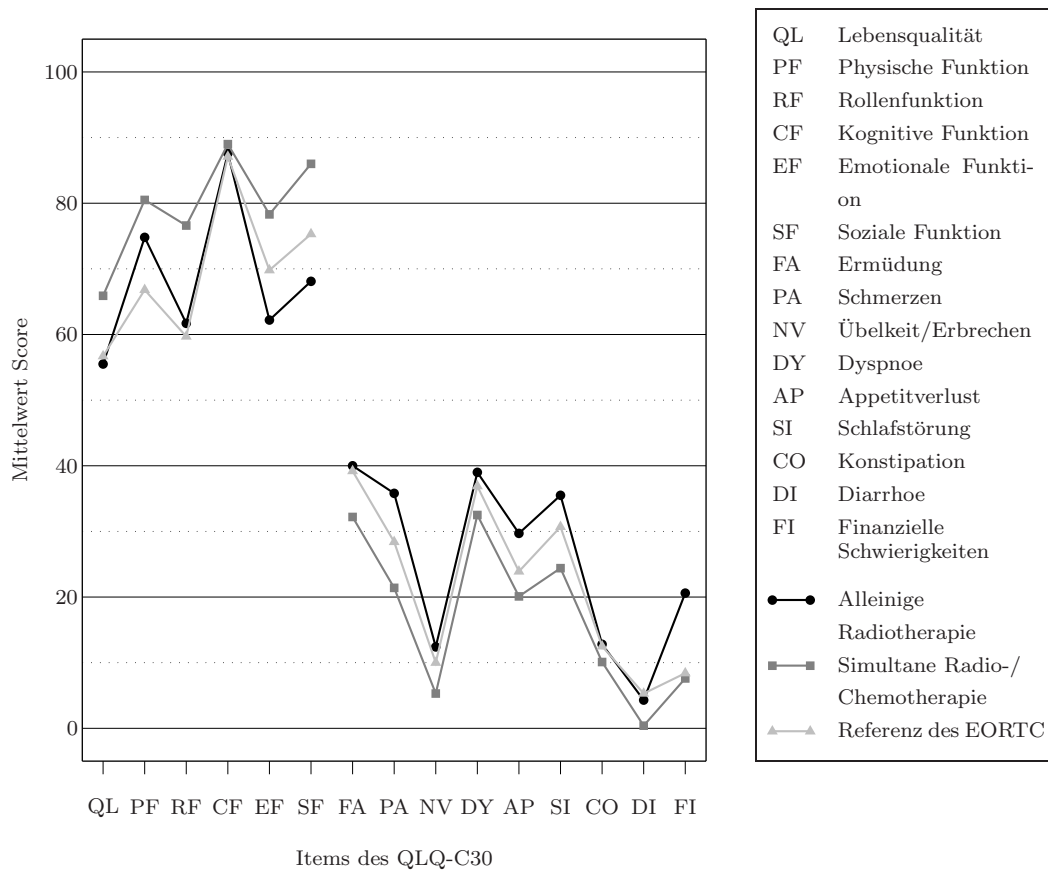


Abbildung 17: Vergleich der Mittelwerte des QLQ-C30 von alleiniger Radiotherapie vs. simultaner Radio- und Chemotherapie vs. Referenzwerte nach der Therapie

3 Ergebnisse

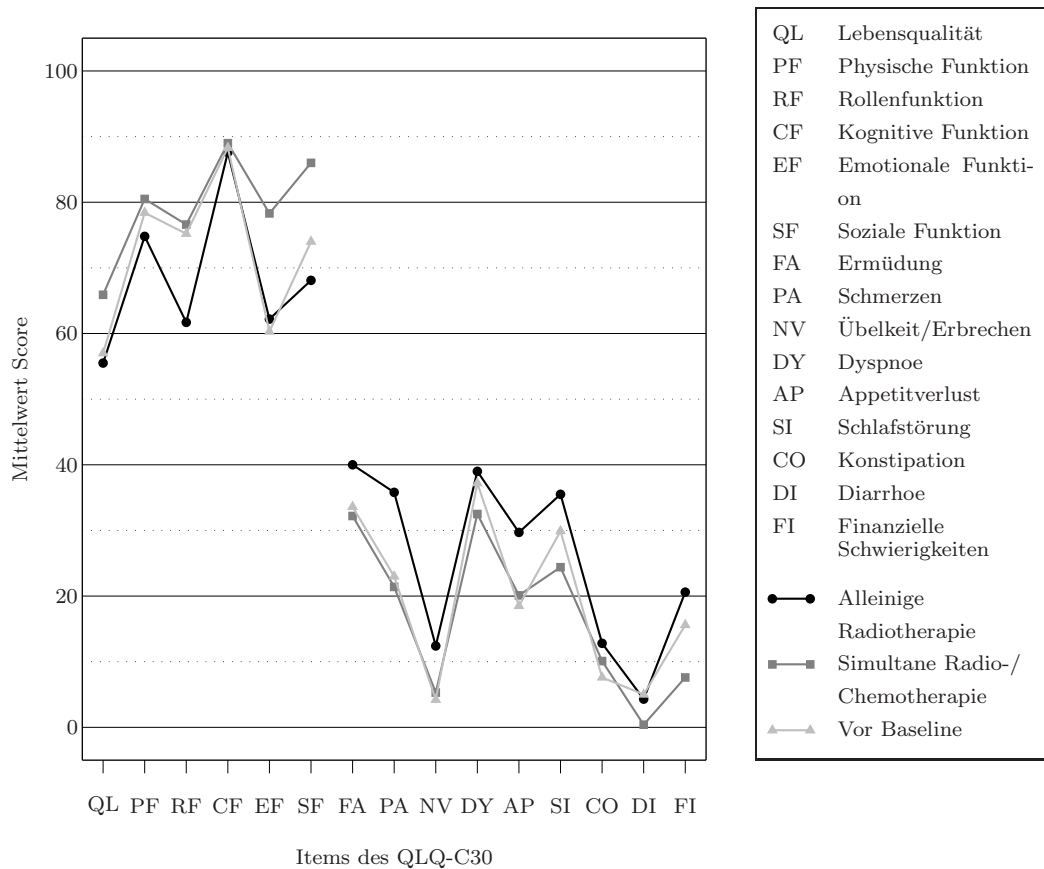


Abbildung 18: Vergleich der Behandlungsarme A und B mit Ergebnissen vor der Baseline

Bei dem Vergleich der Ergebnisse der alleinigen Radiatio mit den Mittelwerten vor der Baseline zeigte sich in allen Items eine Verschlechterung. Ausnahmen, aber ohne klinisch relevanten Unterschied, bildeten die emotionale Funktion mit Zunahme um (+1,9 Punkte) und Abnahme der Diarrhoe um 0,7 Punkte nach der alleinigen Radiatio (siehe Tabelle 16 sowie Abbildung 18).

Die simultane Radio- und Chemotherapie zeigte in allen Items eine Verbesserung im Vergleich zu Beginn der Therapie. Die Ausnahmen waren Übelkeit und Erbrechen (+1,1 Punkte), Appetitverlust (+1,6 Punkte) und Konstipation (+2,5 Punkte), die aber wegen der kleinen Punkte-Differenz keine klinische Relevanz besaßen (siehe Tabelle 16 sowie Abbildung 18).

Tabelle 16: Mittelwerte der Behandlungsarme A und B und vor Baseline

Kategorie	Vor Baseline	Alleinige Radiotherapie	Simultane Radio-/ Chemotherapie
Global quality of life			
Global health status/QoL	57,0	55,5	65,9
Functional scales			
Physical functioning	78,4	74,8	80,5
Role functioning	75,2	61,7	76,6
Cognitive functioning	88,3	87,6	89,0
Emotional functioning	60,3	62,2	78,3
Social functioning	74,0	68,1	86,0
Symptom scales			
Fatigue	33,6	40,0	32,2
Pain	23,0	35,8	21,4
Nausea and Vomiting	4,2	12,4	5,3
Single items			
Dyspnoe	37,2	39,0	32,5
Appetit loss	18,5	29,7	20,1
Insomnia	29,9	35,5	24,4
Constipation	7,6	12,8	10,1
Diarrhoe	5,0	4,3	0,4
Financial difficulties	15,6	20,6	7,6

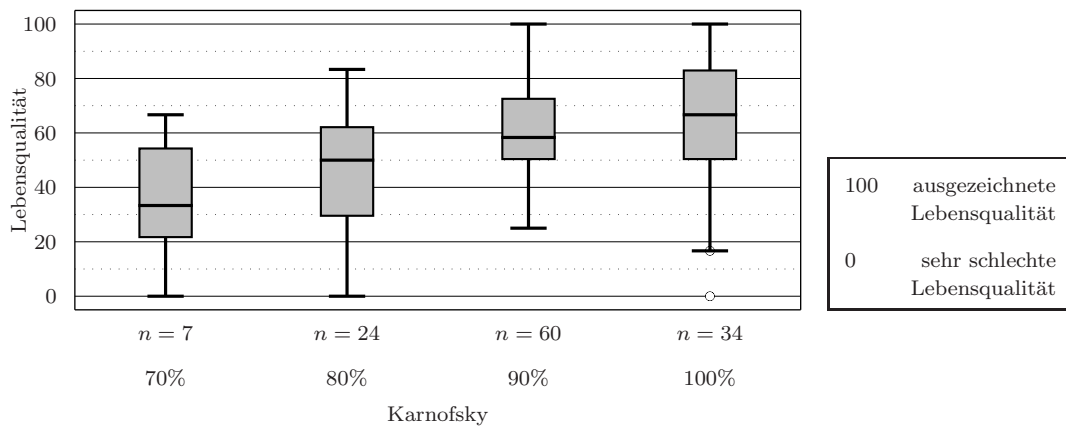


Abbildung 19: Signifikante Korrelation zwischen der Lebensqualität und dem Karnofsky vor der Baseline

3.5 Korrelation der Lebensqualität mit Karnofsky, Alter und BMI

3.5.1 Korrelation zwischen Lebensqualität und dem Karnofsky-Index

Die Lebensqualität korrelierte signifikant ($p = 0,001$) vor Beginn der Baseline mit dem zugewiesenen Karnofsky-Index. Je schlechter der Karnofsky-Index war, desto schlechter wurde die Lebensqualität beurteilt. Zu den anderen Zeitpunkten war diese Korrelation nicht mehr zu beobachten (siehe Abbildung 19).

3.5.2 Korrelation zwischen der Lebensqualität mit dem Alter

Das Alter korrelierte auf einem Signifikanzniveau von $p = 0,018$ nach der Therapie mit der angegebenen Lebensqualität. Je älter der Patient war, desto besser wurde die Lebensqualität beurteilt (siehe Abbildung 20). Diese Korrelation war zu keinem anderen Zeitpunkt während oder vor der Studie zu beobachten.

3.5.3 Korrelation zwischen der Lebensqualität mit dem BMI

Es konnte eine signifikante ($p = 0,000$) positive Korrelation zwischen der Lebensqualität und dem BMI vor Baseline und während der Therapie festgestellt werden. Je größer der BMI war, desto besser wurde die Lebensqualität beurteilt (siehe Abbildung 21).

3 Ergebnisse

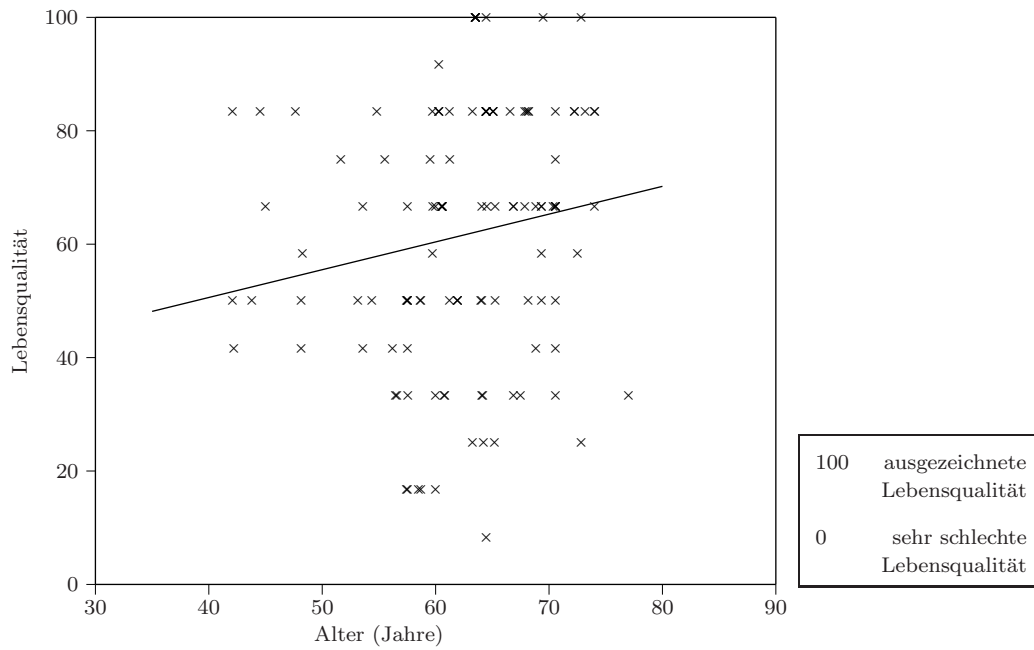


Abbildung 20: Korrelation zwischen Lebensqualität und Alter nach Therapie

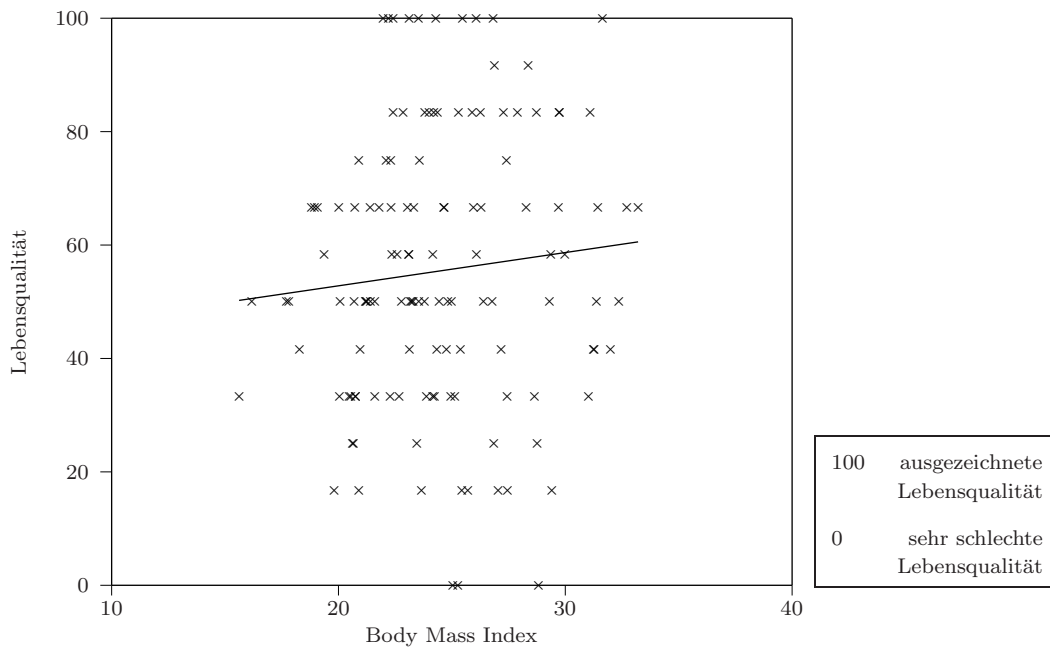


Abbildung 21: Korrelation zwischen Lebensqualität und BMI vor Therapie

4 Diskussion

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit der kritischen Auseinandersetzung der erhobenen Ergebnisse. Die Beurteilung der Lebensqualität steht dabei im Zentrum des Interesses. Daher wird zunächst auf die Definition und Problematik des Konstruktes der Lebensqualität eingegangen.

4.1 Das Konstrukt der Lebensqualität

Oft wird der Begriff „Lebensqualität“ gleichgesetzt mit Wohlbefinden, Glück oder Gesundheit. Daher wird in vielen publizierten Artikeln der Versuch unternommen, eine Definition zu finden. Nach JOYCE [1991] definiert sich die Lebensqualität nach dem Prinzip: „Quality of life is what the patient say it is“. HERSCHBACH [2002] definiert die Lebensqualität als „subjektive Selbsteinschätzungen des Befindens einer Person in relevanten Lebensdimensionen“. Eine weitere häufig zitierte Definition ist von GEORGE und BEARON [1980]. Sie teilen die Lebensqualität in vier Dimensionen ein. Die ersten beiden sind der gesundheitliche und funktionelle, sowie der sozioökonomische Status des Patienten, die objektiv beurteilt werden. Die restlichen beiden Dimensionen sind die Lebenszufriedenheit und Selbstachtung, die von dem Patienten subjektiv bewertet wird. Sie räumen jedoch ein, dass sich damit nicht die gesamte Lebensqualität erfassen lässt, diese Dimensionen jedoch wesentliche zentrale Punkte der Lebensqualität widerspiegeln. Gemäß einer älteren Definition erklärt ABRAMS [1973] die Lebensqualität als den Grad der Zufriedenheit oder Unzufriedenheit der Menschen, die sie in verschiedenen Aspekten ihres Lebens empfinden. Eine weitere nach JOYCE [1994] erklärt die Lebensqualität als „eine Beurteilung des gegenwärtigen Seins durch den Patienten“. Obwohl viele Definitionen zur Lebensqualität zu finden sind, ist bisher noch keine allgemeingültige gefunden worden.

Trotz allem hat GOUGH [1983] in seinen Studien festgestellt, dass es signifikante Korrelationen zwischen dem allgemeinen Wohlbefinden und der Lebensqualität gibt. Insbe-

sondere die Frage nach der subjektiven Einschätzung der Lebensqualität ist ein wichtiger reliabler und valider Indikator zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit einer Tumorerkrankung.

Der Streit der einzelnen Autoren bleibt dennoch. Einige Gelehrte insistieren, dass die Lebensqualität klar definiert und quantifiziert werden muss, während andere darauf beharren, dass Lebensqualität subjektiv ist und nur qualitativ beurteilt werden kann [JOYCE, 1994].

4.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Medizin wird die Lebensqualität überwiegend einstimmig als multidimensionales Konstrukt angesehen, das physische, funktionelle, psychologische und soziale Aspekte der Erkrankung und Behandlung beinhaltet [GUNNARS et al., 2001; HERSCHBACH, 1999; FARQUHAR, 1995; MOINPOUR, 1994]. Es muss jedoch immer berücksichtigt werden, dass dies nur Teilaspekte der Lebensqualität sind und die Lebensqualität als Ganzes nicht erfasst wird. Es ist also falsch, von „*der*“ Lebensqualität des Patienten zu reden. Lebensqualität ist nicht deckungsgleich mit der Gesundheit, objektiv erfassbaren Gesundheitsindikatoren [JOYCE, 1994] oder der oben genannten Aspekte. In der Medizin wird der Fokus auf gesundheitsbezogene Gesichtspunkte gelenkt [GUYATT et al., 1994]. Die weniger gesundheitsbezogenen Indikatoren wie z. B. Einkommen oder Persönlichkeit nehmen wenig Einfluss auf die Beurteilung. Daher ist der Begriff der „*gesundheitsbezogenen Lebensqualität*“ exakter, bei der die physischen Aspekte der Lebensqualität überwiegen. HERSCHBACH [1999] definiert die gesundheitsbezogene („health-related QoL“ (HRQL)) als subjektive Einschätzung des Befindens in psychischen, sozialen und physischen Dimensionen des Erlebens durch den Betroffenen. Diese Einteilung ist allgemein anerkannt [GUNNARS et al., 2001; JOYCE, 1994; BUCCHERI et al., 1995]. Im weiteren Verlauf dieser Diskussion wird gleichwohl der Begriff der Lebensqualität verwandt werden. Bei diesem handelt es sich jedoch nur um einen Ausschnitt der Lebensqualität, der in standardisierten Fragebögen abgefragt wird. Die Lebensqualität ist zur Zeit durch keinen evaluierten Fragebogen als ganzes momentan zu erfassen.

Die Problematik dieser eingeschränkten Betrachtung der Lebensqualität ist die verzerrte oder falsche Interpretation der Ergebnisse eines Fragebogens. Zwei fiktive Beispiele soll dies näher erläutern:

Die Entfernung von Zerumen bei einem Patienten führt zu einem besseren Hörvermögen. Ein anderer Patient erfährt durch medizinische Behandlung eine Besserung seiner Herzinsuffizienz und kann nun wieder ins Schlafzimmer im Obergeschoss laufen. Beide Interventionen, die Zerumextirpation sowie die Behandlung der Herzinsuffizienz, sollen die Lebensqualität verbessern.

Der erste Patient kann nun aber die Rockmusik der Nachbarskinder hören und fühlt sich belästigt. Vom zweiten Patienten wird erwartet, das Ehebett wieder mit seiner Frau zu teilen. Der relevante Faktor zur Beurteilung der Lebensqualität ist in diesen Fällen nicht die Hypakusis oder die Herzinsuffizienz, sondern die Nachbarskinder, beziehungsweise der Lebenspartner [JOYCE, 1994].

Nach einer Studie von O'BOYLE [1992], bei der 20 Patienten einen Hüftersatz bekamen und die Lebensqualität mit dem „Schedule for Evaluation of Individual Quality of Life“ (SEIQoL) vor und nach der Operation gemessen wurde, schlossen einige Patienten Gesundheit nicht zu den fünf wichtigsten Aspekten ihres Lebens ein und die Hälfte der Patienten hatten ihren Fokus auf anderen Bereichen ihres Lebens als auf die Gesundheit gerichtet. Dies verdeutlicht, dass zur Beschreibung der Lebensqualität als Ganzes das Schema der gesundheitsbezogenen Lebensqualität inadäquat ist [JOYCE, 1994].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich mittels standardisierten Fragebögen ermitteln. Eine Studie von GUYATT [1994] beweist es. Es wurden 100 Patienten mit COPD nach Aspekten ihres Lebens befragt, die durch die Krankheit beeinträchtigt waren. Es wurden die Elemente Dyspnoe, Ermüdungserscheinungen, geringe Kontrolle ihrer Krankheit und emotionelle Funktion identifiziert, welche die größte Gewichtung erhielten. Anhand dieser Kriterien wurde ein Fragebogen entwickelt und anhand einer randomisierten Studie mit Bronchodilatoren getestet. Das Ergebnis zeigte, dass die Patienten, die Bronchodilatoren erhielten, weniger mit Dyspnoe und Ermüdungserscheinungen geplagt waren, sie mehr Kontrolle über ihre Krankheit erhielten und auch eine bessere emotionale Funktion verzeichnen konnten.

Das zeigt, dass Bronchodilatoren die oben genannten Aspekte des Gesundheitsstatus von Patienten mit COPD verbessern. Diese Aspekte reflektieren somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität, wie frühere Studien beweisen [BUCCHERI et al., 1995]. Sie zeigt nicht, dass die Patienten durch die Therapie ihr Leben besser bewerten.

In dieser Arbeit wurde ebenfalls ein standardisierter Fragebogen, der QLQ-C30, angewandt. Es soll nachgewiesen werden, dass einige Aspekte des Lebens von Tumorpatrien-

ten, die als wichtig empfunden werden, durch die simultane Radio- und Chemotherapie verbessert werden konnten und dass die Patienten damit weniger eingeschränkt waren und sich ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte.

4.3 Paradoxe Lebensqualität

In vielen Studien wurden oftmals paradoxe Ergebnisse bei der Beurteilung der Lebensqualität registriert. Auch bei näherer Betrachtung konnten diese Widersprüche nicht vollkommen aufgeklärt werden. Die Interpretation ist meist sehr schwierig. Daher ist es von Interesse, von welchen Faktoren die Lebensqualität abhängt.

In der Medizin ist oftmals die Rede vom „Zufriedenheitsparadoxon“. Damit ist gemeint, dass sich objektiv negative Lebensumstände nur in relativ geringem Ausmaß auf die subjektive Lebensqualität niederschlagen [HERSCHBACH, 2002].

In dem Artikel von HERSCHBACH [2002] wird belegt, dass es keinen engen Zusammenhang zwischen der Schwere der Krankheit und der Güte der Lebensqualität gibt. Es besteht auch kein Zusammenhang zwischen einer radikalen und schonenden Therapie. In einer Studie wurden Patienten mit Sarkomen an den Extremitäten organerhaltend operiert und bestrahlt oder radikal amputiert. Entgegen den Erwartungen waren die Patienten mit erhaltener radikaler Therapie weniger eingeschränkt, weniger emotional gestört und auch weniger sexuell eingeschränkt. Es besteht ebenfalls kein Zusammenhang zwischen materiellem Wohlstand und der Lebensqualität. Es können lediglich 10–15% der Varianz der Lebensqualität durch sozioökonomische Variablen aufgeklärt werden.

Gesundheit spielt eine große Rolle für die Lebensqualität, sofern sie subjektiv eingeschätzt wird. Objektive Gesundheitseinschätzungen korrelieren kaum mit der subjektiven Lebensqualität. Zusammenfassend muss davon ausgegangen werden, dass nur ein sehr kleiner Varianzanteil der Lebensqualität von objektiven Krankheits-, Personen- und Sozialfaktoren bestimmt wird [HERSCHBACH, 2002].

Von besonderem Interesse ist die Beobachtung, dass eine positive Grundtendenz existiert. Mehr als 80% der Bevölkerung schätzen ihr Leben positiv ein. Auf der Suche nach der Beantwortung des Phänomens „most people are happy“ stellte sich heraus, dass als stärkster Prädiktor für die Lebensqualität die Persönlichkeitsstruktur gilt [DIENER et al., 1999, DIENER u. DIENER, 1996]. Extraversion und positive Affektivität, Neurotizismus und negative Affektivität, Selbstsicherheit und Selbstwirksamkeit spielen

dabei eine wichtige Rolle [HERSCHBACH, 2002]. Dadurch lässt sich erklären, dass die Lebensqualität über die Zeit und Situation hinreichend stabil bleibt.

Es wird davon ausgegangen, dass für jeden eine individuelle Baseline existiert. Bei positiven, bzw. negativen Ereignissen schlägt der Affekt für eine zeitlang in einen positiven, bzw. negativen Bereich aus, pendelt sich jedoch wieder in der Baseline ein. Diese Baseline scheint bei den meisten Menschen im positiven Bereich zu liegen [HEADEY u. WARING, 1992]. Zusätzlich haben die meisten Menschen positive Illusionen [HERSCHBACH, 2002]. Diese beziehen sich auf die Bereiche der Selbstwahrnehmung, Kontrolle der Umgebung und positiv gefärbte Zukunftsvorstellung. Nicht nur, dass diese Tatsache einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität hat, sie ist auch eine wichtige Voraussetzung für die psychische Gesundheit. Es existiert also eine Tendenz, sich selbst und seine Lebenssituation eher positiv als negativ zu bewerten.

Dass die Ausschläge immer wieder zum Ursprung zurückkehren, ist durch Anpassungsmechanismen mit verursacht. Ein Mechanismus ist die Sinn- und Bedeutungszuschreibung [HERSCHBACH, 2002; ALLISON et al., 1997]. Bei Tumorpatienten wird der aktuellen Krankheitssituation ein persönlicher Sinn, eine spezifische Bedeutung gegeben. In dem Maße, in dem dies gelingt, werden positive emotionale Zustände möglich [Herschbach, 2002].

Die Veränderung der individuellen Bedeutung im Zeitverlauf nimmt im „response shift“ Einzug. Damit werden Veränderungen von internen Standards, Werten und Vorstellungen von Lebensqualität im Krankheitsverlauf verstanden. Patienten mit unsicheren und langen Krankheitsverlauf passen ihre Wertmaßstäbe und Ziele an der immer ungünstigeren Krankheitssituation an und können dadurch ihr internes Maß an Zufriedenheit aufrechterhalten.

Ein weiteres Mittel, eine chronische Krankheit oder ein Karzinom zu verarbeiten, ist der Vergleich. Es werden immer wieder Vergleiche zu anderen Personen oder Erfahrungen gezogen. Dabei ist Rede von Ab- und Aufwärtsvergleichen, oder nach ALLISON [1997] „bottom up“ und „top-down“. Damit ist gemeint, dass Menschen generell Vergleiche anstellen. Im Krankheitsfall werden oft Abwärtsvergleiche gezogen, um die Lebensqualität für sich selber weiterhin positiv sehen zu können. Ein Beispiel soll dies verdeutlichen: Frauen mit Mammakarzinom gaben nach der Amputation ein verbessertes Wohlbefinden als vor der Operation an. Mehrheitlich berichteten diese Frauen, dass es ihnen besser ginge, als anderen Frauen in ihrer Situation. Hierbei wurde ein Abwärtsvergleich gestellt [HERSCHBACH, 2001].

Bei dem Vergleich zur Vergangenheit ist zu beachten, dass Maßstäbe und Erwartungen, nach denen eine Person Ereignisse oder Situationen bewertet, nicht absolut sind, sondern relativ, nämlich abhängig von vorausgegangenen Erfahrungen. Wenn Menschen Veränderungen zum Positiven wahrnehmen, sind sie zufrieden. Diese Zufriedenheit ist aber nur von kurzer Dauer, denn mit der Veränderung zum Guten steigen dann auch wieder die Erwartungen und die Ansprüche [HERSCHBACH, 2002]. Nach dem gleichem Schema erfolgt auch die Anpassung an negative Ereignisse.

Auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird die Erwartung immer mehr in den Mittelpunkt des Verständnisses gestellt. Das Urteil des Patienten über seine Gesundheit und der Therapie justiert sich immer wieder neu über die wahrgenommene Diskrepanz zwischen Erwartung und tatsächlicher Erfahrung.

Trotz allem gibt es keinen Generalitätsanspruch. Ebenso schließt dieses Konzept nicht alle Menschen ein.

4.4 Anforderungen an einen Fragebogen – kritische Betrachtung des QLQ-C30

Es gibt keinen allgemeingültigen Leitfaden über die Erstellung eines Fragebogens zur Lebensqualität. Deshalb wurden unter anderen von GILL und FEINSTEIN [1994] folgende Fragestellungen evaluiert, um einen Fragebogen nach seiner Güte bewerten zu können. Die folgenden Fragestellungen wurden unter Betrachtung des EORTC QLQ-C30 beantwortet:

1. Haben die Autoren konzeptuell identifiziert, was sie mit Lebensqualität meinen?
Der QLQ-C30 ist ein integriertes System, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Tumorpatienten abzuschätzen, die in internationalen Studien teilnehmen [VACHALEC et al., 2001].
2. Haben die Autoren die Komponenten dargelegt, mit denen sie die Lebensqualität messen wollen?
Die Komponenten sind in vier Domänen, nämlich Lebensqualität, Funktionsskala, Symptomskala und Einzelfragen eingeteilt und genau beschrieben (siehe Kapitel 2.3.1 Aufbau des EORTC QLQ-C30).
3. Haben die Autoren Gründe geliefert, warum sie dieses Instrument benutzen?
Der Fragebogen wurde nach strengen Kriterien, gründlicher Recherche und Tests

in klinischen Studien evaluiert. Zudem wird genau jeder Schritt zur Erfassung eines Fragebogens in einem Handbuch mitgeliefert [BLAZEYBY et al., 2001].

4. Haben die Autoren die Ergebnisse von multiplen Items oder Domänen in einen einzelnen Score für die Lebensqualität zusammengelegt?

Einzelne Fragen werden zu Domänen zusammengelegt und in einen Summenscore verwertet. Die Lebensqualität wird in der *global quality of life* zusammengefasst, der die subjektive Beurteilung der Lebensqualität und der physischen Funktion beinhaltet (Fragen 29/30).

Fünf Fragen zu der physischen Funktion werden zu einer Domäne zusammengelegt und ein Summenscore gebildet, der aber nicht direkt in die Lebensqualität einfließt. Die weitere Auflistung ist in Kapitel 2.3.1 wiedergegeben.

Ein Summenscore aus allen Items der in die Lebensqualität einfließt, würde das Ergebnis verfälschen.

5. Wurden die Patienten gebeten, ihre eigene Lebensqualität zu beurteilen?

Diese Möglichkeit wird den Patienten in der Frage 30 des QLQ-C30 geboten.

6. Wurde zwischen der Lebensqualität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterschieden?

In dem QLQ-C30 wird nicht deutlich zwischen diesen beiden Ansichten unterschieden. Gesundheitsbezogene Faktoren werden überbewertet, obwohl die Lebensqualität möglicherweise überwiegend von nicht-medizinischen Phänomenen überschattet wird.

7. Hatten die Patienten die Möglichkeit, Items im Fragebogen zu ergänzen?

Diese Möglichkeit besteht nicht im QLQ-C30. Dadurch wäre eine noch spezifischere Charakterisierung der Lebensqualität möglich.

8. Falls ja, wurden die zusätzlichen Items in die abschließende Beurteilung einbezogen?

Diese Frage bezieht sich auf die vorhergehende, welche verneint wurde.

9. Wurden die Patienten gefragt, die Items zu benennen, die ihnen persönlich als wichtig erscheinen?

Der QLQ-C30 besteht aus ungewichteten summierten Skalen. Die Patienten können nicht die Bereiche markieren, die ihnen persönlich besonders wichtig sind. Die relative Gewichtung der Items spielt jedoch in vielen Artikeln eine wichtige Rolle [GUNNARS et al., 2001; O'BOYLE et al., 1992; GUYATT u. COOK, 1994]. Dies

ist ein Schwachpunkt des QLQ-C30, denn er kann dadurch den Fokus auf Lebensqualität-Domänen von geringer Relevanz lenken. Die Entwicklung alternativer Methoden zur Evaluierung von QLQ-C30 Scores wird derzeit forciert [FAYERS et al., 1999].

10. Falls ja, sind diese Gewichtungen in das abschließende Ergebnis mit eingeflossen. Diese Frage bezieht sich auf die vorherige, die jedoch verneint wurde.

Die meisten Kriterien von GILL und FEINSTEIN [1994] werden von dem QLQ-C30 erfüllt. Die Schwachstellen liegen in dem Fehlen einer subjektiven Gewichtung der relativen Wichtigkeit der Items und an einem sehr physischen- und symptomorientierten Fragebogen, der nicht deutlich zwischen Lebensqualität und gesundheitsbezogener Lebensqualität unterscheidet. Dies kann zu einer verzerrten oder falschen Interpretation der Ergebnisse führen (siehe auch Kapitel 4.2).

Zudem ist der Fragebogen prononciert symptomorientiert. Die Betonung der Items des QLQ-C30 liegt deutlich auf den physischen Aspekten der Lebensqualität [GUNNARS et al., 2001]. Die Funktionsskala beschränkt sich auf Fragen nach physischen Einschränkungen im Alltag und Beruf, sowie Fragen nach Reizbarkeit, Konzentrationsschwierigkeiten und ob der Patient Sorgen hat, und ob der Gesundheitszustand das Familienleben oder Zusammensein mit anderen Mitmenschen beeinträchtigt hat. Weitere Fragen beziehen sich ausschließlich auf klinische Symptome von Patienten mit einer Tumorerkrankung, ausgenommen die Frage nach finanziellen Schwierigkeiten. Bedeutende Fragen wie nach der Familiensituation, Einkommen, Einstellungen, Wünsche, Zufriedenheit, Bildungsstand, Umfeld, Wertvorstellungen etc. finden in dem Fragebogen keinen Platz. Dies führt zu einem Defizit in der Beurteilung der Lebensqualität. Die Minimalkriterien der drei Dimensionen von HERSCHBACH [1999], soziale, psychische und physische Dimension zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, werden aber erreicht.

Durch die Fokussierung auf die physischen Aspekten der Lebensqualität und Symptome, die effektiv die Lebensqualität von Tumorpatienten senken, ist der EORTC QLQ-C30 jedoch ein gutes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität während und unmittelbar nach einer Tumorbehandlung [KOPP et al., 2000].

Ein anderer anerkannter Fragebogen, der in internationalen Studien Beachtung findet, ist der „Schedule for Evaluation of Individual Quality of Life“ (SEIQoL), welcher der individuellen Gewichtung der relativen Wichtigkeit Rechnung trägt. Dabei wird der Patient durch ein semi-strukturiertes Interview geführt. Zunächst werden die fünf wich-

tigsten Bereiche der Patienten bestimmt. Daraufhin soll er seine subjektive Platzierung in diesem Bereich angeben, sowie die relative Wichtigkeit die er ihm zuschreibt. Diese Methode ist vor allem in der Lage, Veränderungen im Laufe der Zeit zu erfassen, da sie den jeweiligen Lebensumständen Rechnung trägt [JOYCE, 1994] und erlaubt eine Quantifizierung der Lebensqualität am jeweiligen Patienten [O'BOYLE et al., 1992].

Die momentan verfügbaren Lebensqualitätbögen lassen sich jedoch nachweislich nicht miteinander vergleichen, da jeder Fragebogen das Augenmerk auf unterschiedliche Aspekte der Lebensqualität richtet. Ein direkter Vergleich führt deshalb zu falschen Ergebnissen [KOPP et al., 2000].

Ein weiterer Nachteil ergibt sich durch das selbständige Ausfüllen des Fragebogens. Die Fragen können missverstanden und somit falsch beantwortet werden. Zudem ist die Wahrscheinlichkeit für das Auslassen einzelner Fragen oder des gesamten Fragebogens erhöht. Ein Vorteil dieser Methode ergibt sich aber durch den Gebrauch eines Minimums an Ressourcen [GUYATT et al., 1993].

Weiterhin könnte der Patient den Bogen im Sinne der sozialen Erwünschtheit ausfüllen und damit Ergebnisse verfälschen. Tatsächlich konnte eine höhere Lebensqualität bei Patienten mit einer konformistischen Grundhaltung und Vermeidung negativer Gefühle nachgewiesen werden. Es ist jedoch zu beachten, dass die Neigung, den Bogen nach sozialer Erwünschtheit auszufüllen, ein Teil der Persönlichkeit des Patienten ist. Die Persönlichkeit ist wiederum mit der Lebensqualität korreliert [HERSCHBACH, 2002].

4.5 Ergebnisbeurteilung der Baseline

Der Altersdurchschnitt dieser Studie liegt bei 61,5 Jahren. Der Peak für die Inzidenz des Lungenkarzinoms liegt zwischen 60 und 65 Jahren [KATSUYUKI et al., 2004]. Die Altersverteilung dieser Studie kann als repräsentativ angesehen werden. Bei der Geschlechterverteilung sind die Männer mit 85% deutlich häufiger vertreten als die Frauen (15%). Auch diese Verteilung ist repräsentativ. Immer noch ist das Lungenkarzinom die häufigste zum Tode führende Krebserkrankung beim Mann, während das Lungenkarzinom bei Frauen deutlich seltener auftritt und den dritten Platz der Krebstodesursachen einnimmt [ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2004].

Im Vergleich des Fragebogens vor und nach der Baseline lassen sich drei signifikante Unterschiede feststellen. Diese umfassen die emotionale Funktion, Schmerzen und

Schlafstörungen.

Die emotionale Funktion hat sich nach der Baseline ein wenig [OSOBA et al., 1998] (+6,5 Punkte) verbessert. Die Fragen nach der emotionalen Funktion umfassen Reizbarkeit, Niedergeschlagenheit, Sorgen und Angespanntheit. Unter dieser Betrachtung liegt eine mögliche Erklärung dieser Änderung in dem Beginn der Baseline. Durch die Diagnosestellung sorgen sich die Patienten vermehrt um sich und ihr Umfeld und sind damit möglicherweise gereizter und angespannter als zuvor aus Angst vor einer ungewissen Zukunft sowie Kontrollverlust. Durch den Therapiebeginn kann der Handlungsbedarf gestillt werden [HERSCHBACH, 2002]. Damit steigt die scheinbare, subjektive Kontrolle über die Krankheit. Diese Kontrolle und Selbstwirksamkeit, wie schon in Kapitel 4.3 aufgeführt, spielen eine wichtige Rolle bei der Lebensqualität und lässt dieses Phänomen erklären.

Die Schmerzen sind vermehrt nach der Baseline aufgetreten und sind mit der Response assoziiert. Es zeigt einen Zusammenhang: Je schlechter die Tumorremission nach der Baseline desto größer sind die Schmerzen. Diese Korrelation ist zwar statistisch signifikant, im Vergleich des Mittelwertes vor und nach der Induktion ist aber nur ein Unterschied von 3,6 Punkten zu verzeichnen. Deshalb ist es fraglich, ob diese Korrelation von klinischer Relevanz ist.

Die Schlafstörungen haben im moderaten Maße (+11,9 Punkte) zugenommen. Sie sind zwar nicht mit der Response korreliert, aber es lässt sich trotzdem vermuten, dass die Ursache in der Zunahme der Schmerzen liegt oder direkt mit der Chemotherapie mit Paclitaxel assoziiert ist, da die Schlafstörungen ein weiteres mal während der Therapie mit auftauchten. Es handelt sich bei den Schlafstörungen um eine bekannte neurologische Toxizität. Sie sind eine der Nebenwirkungen, die bei einer Paclitaxel-Behandlung auftreten können [ROWINSKY et al. 1990; BACON et al. 2003]. Da der Fragebogen fast unmittelbar nach der Baseline ausgefüllt wurde, waren die Schlafstörungen noch vorhanden. Drei Monate nach der Gesamttherapie konnten die Schlafstörungen nicht mehr nachgewiesen werden. Probleme mit der emotionalen Funktion (Sorgen, Reizbarkeit) kommen nicht in Frage, da sich diese nach der Baseline sogar wenig (+6,5 Punkte) verbessert haben.

Zudem besteht eine Korrelation zwischen der kognitiven Funktion und der Response. Sie wird umso schlechter beurteilt, je geringer die Tumorremission ist. Die Patienten mit Tumorprogression haben ihre kognitive Funktion am besten beurteilt. Es findet sich kein Unterschied vor und nach der Induktionstherapie, sondern nur in der Korrelation mit der

Response. Eine Erklärung hierfür zu finden erscheint schwierig. Möglicherweise ist dieses Ergebnis durch die kleine Fallzahl der Patienten mit Tumorprogression (11 Patienten) verfälscht. Eine Studie über die kognitive Funktion bei kleinzelligem Lungenkarzinom konnte ebenfalls keinen Unterschied bei der kognitiven Funktion vor und nach Chemotherapie feststellen [MEYERS et al., 1995]. Hinzu kommt, dass dieser Zusammenhang grenzwertig signifikant ($p = 0,05$) ist. Zudem muss ein statistischer Zusammenhang nicht von klinischer Relevanz sein. Möglich ist, dass die Chemotherapie bei Patienten mit Tumorprogression weniger Therapieerfolg hat, so dass es nicht nur zur Progression kommt, sondern auch zu weniger Nebenwirkungen der Chemotherapie wie auch die Schwierigkeiten in der kognitiven Funktion. Tendenziell ist das gleiche Phänomen in der Lebensqualität wiederzufinden. Sie wird absteigend schlechter beurteilt, je weniger Remission verzeichnet wird. Patienten mit Tumorprogression bewerten ihre Lebensqualität aber besser als Patienten mit stabiler Erkrankung. Paradoxe Weise sind jedoch die Schmerzen bei Tumorprogression am stärksten, was eine Verschlechterung der Lebensqualität vermuten würde. Eine adäquate Antwort lässt sich auf dieses Ergebnis nicht finden und passt daher in das Kapitel der paradoxen Lebensqualität.

Im Vergleich zu der Referenzgruppe der EORTC zeigen sich Unterschiede in der vorliegenden Studienpopulation. Vor der Baseline erreichen alle Items der Symptomskala und Einzelfragen durchgehend, mit Ausnahme der finanziellen Schwierigkeiten, einen niedrigeren Score. Dieser Unterschied ist in der deutschen Population begründet. In einer Studie nach SCHWARZ und HINZ [2001] wurden die Ergebnisse des QLQ-C30 der deutschen Population mit der norwegischen und dänischen Population verglichen. Es stellten sich große Differenzen in den Mittelwerten heraus, mit niedrigeren Score-Werten in allen Symptom-Items in der deutschen Bevölkerung. Diese Differenzen bleiben bei einer Tumorerkrankung weiterhin bestehen. Die Referenzgruppe des EORTC stammte aus Norwegen, Schweden und Dänemark. Die Ausnahme, die finanziellen Schwierigkeiten, ist wahrscheinlich auf die Einführung des Euros zurückzuführen. Die erhöhte kognitive Funktion und Rollenfunktion, sowie die erniedrigte emotionelle Funktion werden in der deutschen Bevölkerung genauso wie in der vorliegenden Studie beobachtet. Auch hier ist dieser Bevölkerungsunterschied bestehen geblieben. Einzige Ausnahme bildet die physische Funktion. Sie ist unerwartet gut bewertet und zeigt einen moderaten (+11,6 Punkte) Unterschied zur Referenzgruppe. Diese Tatsache ist durch den guten Karnofsky-Index der Studienpopulation bedingt, da Patienten mit einem Karnofsky $\leq 70\%$ ausgeschlossen sind. Mit dieser Einteilung werden insbesondere die physischen Aspekte wie Laufen

und Hausarbeit angesprochen und erklären den ungewöhnlich hohen Wert.

Tendenziell bleibt diese Konstellation der Studienpopulation nach der Baseline erhalten, gleicht sich aber mehr der Referenzgruppe des EORTC an. Die Symptome nehmen mit Ausnahme von Dyspnoe (−4,3 Punkte), Diarrhoe (−0,1 Punkte) und Appetitverlust (−1,5 Punkte) zu, sind jedoch nicht von klinischer Relevanz. Auch die Funktionsskala weist mit Ausnahme der emotionalen Funktion niedrigere Scorepunkte auf. Die Lebensqualität nimmt nach der Therapie um +1,7 Scorepunkte zu; ist aber weder von statistischer noch von klinischer Relevanz ist. Herausstechend ist die Zunahme an Schlafstörungen, die weiter oben bereits besprochen wurden, und die Werte der Referenzgruppe des EORTC weit übersteigen.

4.6 Ergebnisbeurteilung der Therapie

Im Vergleich der beiden Behandlungsarme lässt sich ein signifikanter Unterschied in der Beurteilung der Lebensqualität erkennen. Patienten, die der simultanen Radio- und Chemotherapie zugeteilt waren, beurteilen ihre Lebensqualität signifikant besser als Patienten, die im Behandlungsarm der alleinigen Radiotherapie eingeteilt waren. Bei einer Differenz von +10,4 Score-Punkten entspricht es einem klinisch moderaten Unterschied. Dies bestätigen auch andere Studien, in denen eine Platinium basierte Chemotherapie die Lebensqualität der Patienten mit NSCLC verbessert haben [GAAFAR et al., 2004; DUBEY u. SCHILLER., 2004]. In einer ähnlichen vorangegangenen Studie war es nicht möglich, eine signifikante Besserung der Lebensqualität zu verzeichnen [GROEN et al., 2004]. Dabei wurden 160 Patienten ebenfalls in zwei Behandlungsarme aufgeteilt und erhielten eine alleinige Radiotherapie oder eine simultane Radio- und Chemotherapie mit Paclitaxel, das kontinuierlich über sechs Wochen infundiert wurde. Hier konnte keine Verbesserung der Lebensqualität zwischen beiden Behandlungsarmen festgestellt werden, jedoch waren einzelne Items des QLQ-C30 bei der simultanen Radio- und Chemotherapie verbessert.

Die moderate Verbesserung der Lebensqualität bei simultaner Radio- und Chemotherapie korreliert jedoch mit mehreren Ergebnissen von anderen Studien [SPIRO u. PORTER., 2002, MILTON u. MILLER, 2005, EVANS, 2005].

Weiterhin werden alle Items des QLQ-C30 in der simultanen Radio- und Chemotherapie besser beurteilt. Von statistischer Signifikanz sind die emotionale und soziale Funktion, Rollenfunktion, Schmerzen, Diarrhoe, sowie finanzielle Schwierigkeiten.

Die emotionale Funktion (+16,1 Punkte), soziale Funktion (+17,9 Punkte) und Rollenfunktion (+14,9 Punkte) werden moderat besser bei den Patienten im Behandlungsarm der simultanen Radio- und Chemotherapie beurteilt. Ebenfalls moderat weniger Schmerzen (-14,4 Punkte) und finanzielle Schwierigkeiten (-13,0 Punkte) sind bei der simultanen Radio- und Chemotherapie vorhanden.

Die Diarrhoe ist ebenfalls statistisch signifikant zwischen beiden Behandlungsarmen, weist aber keine klinische Relevanz der Mittelwerte auf (Differenz = 3,9 Punkte). Bei der Betrachtung der Boxplots ist die Verteilung bis auf drei Extremwerte gleich. Die statistische Signifikanz erklärt sich ausschließlich auf die zwei Extremwerte im Behandlungsarm der alleinigen Radiotherapie und verzerrt somit die Beurteilung der Diarrhoe des gesamten Patientenguts. Die Mittelwerte beider Behandlungsarme weisen keinen klinischen Unterschied im Auftreten von Diarrhoe auf. Die Überzahl der Patienten in beiden Behandlungsarmen beurteilen das Auftreten von Diarrhoe ähnlich. Es besteht demnach kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Erfolg der Gesamttherapie mit simultaner Radio- und Chemotherapie in der vorliegenden Studie korreliert auch mit der Response. Die Remissionserfolge sind bei der simultanen Radio- und Chemotherapie ebenfalls besser als bei der alleinigen Radiotherapie. Die Response Rate (CR+PR) liegt bei der simultanen Radio- und Chemotherapie bei 46/89 (52%) und bei der alleinigen Radiotherapie bei 44/109 (40%). Eine komplette Remission ist bei der simultanen Radio- und Chemotherapie zu 12/89 (13%) und der alleinigen Radiotherapie zu 6/109 (6%) vorhanden.

Eine Tumorprogression ist bei der alleinigen Radiotherapie bei 48/198 (24%) Patienten zu beobachten und 28/198 (14%) bei der simultanen Radio- und Chemotherapie. Die höhere Radiosensitivität des Tumors auf die simultane Therapie ist bereits aus anderen Studien bekannt [PRITCHARD u. ANTHONY, 1996; MATTSON et al., 1988]. Da nicht jeder Patient nach der Therapie einen Fragebogen abgegeben hatte, wird die Diskrepanz zwischen den beiden Behandlungsarmen deutlicher. Von 66 Patienten mit abgegebenen Fragebogen und erhaltener simultaner Radio- und Chemotherapie liegt die Response Rate (CR+PR) bei 21/35 (60%), wobei Patienten der alleinigen Radiotherapie eine Response Rate von 13/31 (42%) haben. Eine komplette Remission ist bei keinem Patienten mit Fragebogen bei der alleinigen Radiotherapie vorhanden, jedoch bei 7/35 (20%) Patienten der simultanen Radio- und Chemotherapie. Mit dem Erfolg der Therapie kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert werden.

Im Vergleich zu der Referenzgruppe des EORTC erreichen die Patienten mit simultaner

Radio- und Chemotherapie in allen Punkten der Funktionsskala und der Lebensqualität (+9,2 Punkte = kleine Verbesserung) bessere Punktzahlen. Alle Symptom-Items erreichen einen niedrigeren Wert und haben somit weniger Beschwerden. Gleichermäßen verhält sich der Vergleich zwischen Patienten mit erhaltener Radio- und Chemotherapie und dem Patientengut vor der Baseline. In der Lebensqualität ist eine kleine Verbesserung zu verzeichnen (+8,9 Punkte). Fast alle Werte der Funktions- und Symptomskala haben sich verbessert. Einzige Ausnahmen bilden die Symptom-Items Appetitverlust (+1,6 Punkte), Konstipation (+2,5 Punkte), Erbrechen und Übelkeit (+1,1 Punkte). Diese Unterschiede sind jedoch weder von statistischer noch von klinischer Relevanz.

Bei Patienten mit erhaltener alleiniger Radiatio hat sich die Lebensqualität (-1,5 Score) im Bezug zu Studienbeginn weder klinisch relevant verbessert oder verschlechtert. Sie bewerten alle Items der Funktionsskala schlechter als vor Induktionsbeginn. Alle Items der Symptom-Skala erreichen einen höheren Score als vor Induktionsbeginn und verzeichnen somit mehr Beschwerden. Im Vergleich zur Referenzgruppe des EORTC verhält es sich tendenziell in der Funktionsskala genauso wie vor Therapiebeginn, im Unterschied zu der Symptomskala, die jetzt durchweg schlechter beurteilt wird als in der Referenzgruppe.

Bei der Untersuchung, welche Items zu der verbesserten Lebensqualität in der simultanen Radio- und Chemotherapie führen, ist erkennbar, dass alle Items des QLQ-C30 bei der simultanen Radio- und Chemotherapie besser beurteilt werden. Dies wird am besten bei Betrachtung der Mittelwerte sichtbar. Die Funktionsskala sowie die Lebensqualität werden in jedem Punkt besser beurteilt. Die Symptomskala und die Einzelfragen gehen ausnahmslos mit geringeren Scores einher. Signifikant sind die Unterschiede jedoch nur in der Rollenfunktion, emotionalen Funktion, sozialen Funktion und bei den Schmerzen.

Dieser Trend konnte auch bereits bei einer vorangegangenen Studie festgestellt werden [GROEN et al., 2004]. Die Items des QLQ-C30 spiegeln gesundheitsbezogene Aspekte der Lebensqualität von Patienten mit Tumorleiden wider; durch die Therapie wurden die Items des Fragebogens besser beurteilt, was in der Lebensqualität wiederzufinden ist.

Diese Unterschiede sind erst nach der Therapie nachweisbar. Vor und während der Therapie ist kein Unterschied erkennbar mit Ausnahme der Schlafstörungen. Wie bereits nach der Baseline erkennbar, ist auch während der Therapie in dem Behandlungsarm der platinum-basierten Therapie eine Zunahme der Schlafstörungen zu erkennen. Die Chemotherapie mit Paclitaxel ruft aufgrund neurogener Toxizität vermehrt Schlafstörungen hervor. Sie verschwinden wieder mit Beendigung der Therapie, so dass kaum mehr

Schlafstörungen zu verzeichnen sind.

Bei der Überprüfung der alleinigen Radiotherapie korreliert das Tumorstaging mit keinem Item des QLQ-C30. Trotz der Erfolge in der Radiotherapie profitiert die Lebensqualität der Patienten nicht von einem besseren Stagingergebnis. Weshalb die Patienten mit partieller Remission keine Besserung empfinden, ist unklar. Immerhin hatten 42% (13/31) der Patienten der alleinigen Radiotherapie mit Fragebogen eine partielle Remission. Möglicherweise ist die geringe Fallzahl hierbei nicht repräsentativ. Das Ergebnis stimmt zumindest nicht mit anderen Studien überein, bei der eine verbesserte Lebensqualität durch eine Radiotherapie erzielt werden konnte [LANGENDIJK et al., 2001]. Die objektiv beobachtbaren Verbesserungen haben sich nicht in der subjektiven Lebensqualität niedergeschlagen. Dies untermauert die Theorie, dass eine große Diskrepanz zwischen subjektiver und objektiver Lebensqualität besteht und diese Patienten auf andere Aspekte ihrer Lebensqualität Wert legen, als im Fragebogen getestet.

Anders bei der simultanen Radio- und Chemotherapie: Es bestehen signifikante Korrelationen zwischen der Response und der Rollenfunktion, kognitiven Funktion und den Ermüdungserscheinungen.

Die Ermüdungserscheinungen nehmen mit schlechterem Stagingergebnis zu. Die Ausnahme bilden Patienten mit stabiler Erkrankung, die am wenigsten unter Ermüdungserscheinungen leiden. Eine mögliche Erklärung ist, dass sie bei der stabilen Erkrankung weder an Nebenwirkungen der Therapie noch an einer Verschlechterung durch Tumorprogression leiden und die Patienten einen Anpassungsmechanismus, wie im Kapitel 4.3 bereits erklärt, durchlebt haben. Sie haben sich an die jeweilige Situation angepasst, in der weder positive noch negative Auswirkungen auf sie eingewirkt haben.

Genauso verhält es sich bei der Rollenfunktion und kognitiven Funktion. Patienten der simultanen Radio- und Chemotherapie weisen die gleiche Reihenfolge, wie oben beschrieben, auf und können nach dem gleichem Mechanismus erklärt werden.

4.7 Beurteilung der Korrelation zwischen Lebensqualität mit Karnofsky, Alter, BMI

Die Lebensqualität korreliert mit dem zugewiesenen Karnofsky vor Beginn der Studie. Je niedriger der Karnofsky war, desto kleiner auch der zugewiesene Score der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Karnofsky korreliert nur vor der Induktionstherapie

mit der Lebensqualität, da die Auswirkungen der Therapie zu späteren Zeitpunkten unberücksichtigt blieben und der Karnofsky kein weiteres mal mehr bestimmt wurde. Um zu anderen Zeitpunkten die Lebensqualität zu beurteilen, hätte man den Karnofsky jeweils nochmals bestimmen müssen.

Je älter die Patienten sind, desto besser beurteilen sie ihre Lebensqualität nach der Therapie. Die Lebensqualität hängt unter anderem von den Erwartungen und Ansprüchen des Patienten ab. Ein jüngerer Patient hat demnach mehr Erwartungen an eine Therapie, denn er hat das Leben noch vor sich. Ein älterer Patient hat sich bereits länger mit dem Tod auseinandergesetzt und seine Erwartungen liegen nicht mehr so hoch. Er ist schon mit kleineren Therapieerfolgen zufrieden. Diese Grundtendenz spiegelt sich in der Lebensqualität wieder. Dass diese Korrelation erst nach der Therapie auftritt, kann die Zeit bis zur Anpassung der neuen Erwartungen sein. Durch die Diagnosestellung schwenkt die Lebensqualität in einen negativen Bereich, nach den Anpassungsmechanismen macht sich die ursprüngliche Altersabhängigkeit wieder bemerkbar. Diese Altersabhängigkeit ist aus vielen Studien bekannt [SCHWARZ u. HINZ, 2001].

Zuletzt ergibt sich noch eine Korrelation zwischen dem BMI und der Lebensqualität. Je höher der BMI, desto besser auch die bewertete Lebensqualität. Der Mittelwert des BMI der Studienpopulation liegt bei 24,9 und ist in den vorliegenden Altersgruppen in der Norm. Ein normgerechter BMI schlägt sich auch in der Lebensqualität wieder. Ein sehr stark übergewichtiger Mensch, der Probleme mit Laufen und alltäglichen Arbeiten hat, würde seine Lebensqualität schlechter beurteilen, als normalgewichtige Menschen. Ähnlich würde es sich mit untergewichtigen Personen verhalten, die eher zu schwach sind und über weniger Ressourcen verfügen. In der vorliegenden Studienpopulation neigen die Patienten eher zu Untergewicht als zu Übergewicht. Eine positive Korrelation war daher zu erwarten, da umso mehr die Patienten in den Normbereich gelangen (BMI für Patienten > 64 Jahre: 24–29, 55–64 Jahre: 23–28), desto besser beurteilen sie auch ihre Lebensqualität. Schließlich liegt der Altersdurchschnitt bei 61 Jahren und damit sollte mindestens ein BMI von 23 erreicht werden.

5 Zusammenfassung

Das Lungenkarzinom gehört in den Industrienationen zu den häufigsten Krebserkrankungen des Menschen. Als nachweislich gewichtigste Ursache für diesen Umstand steht der Zigarettenkonsum. Die Inzidenz der Neuerkrankungen nimmt bei den Frauen stetig zu, bei den Männern ist seit den 80igern ein leichter Abwärtstrend zu verzeichnen.

Aufgrund der sehr unspezifischen Symptome beim Lungenkarzinom wird die Diagnose häufig erst sehr spät gestellt. Eine Operation kommt im fortgeschrittenen Stadium oft nicht mehr in Frage, weshalb die Therapie sich meist auf Radio- und Chemotherapie beschränkt. Obwohl die Therapie der vorliegenden Studie einen primär kurativen Ansatz hat, wird bei den meisten Patienten keine komplette Remission des Tumors erreicht und die Therapie bleibt palliativ beschränkt.

Insbesondere in der Palliativmedizin gewinnt die Betrachtung der Lebensqualität der Patienten immer mehr an Beachtung. Wichtig sind nicht ausschließlich Überlebensraten und Toxizität sondern auch die subjektive Lebensqualität des Patienten. Der Patient als Individuum rückt in das Zentrum des Interesses. In der vorliegenden Dissertation wird die Lebensqualität im Verlauf von Patienten mit inoperablen NSCLC im Stadium IIIA und IIIB nach erhaltener Radiotherapie oder simultanen Radio- und Chemotherapie untersucht.

Es handelt sich um eine prospektive multizentrische Phase III Studie. Die Studienpopulation setzt sich aus 303 Patienten zusammen, die in 31 verschiedenen Zentren Deutschlands zwischen Juli 1997 und August 2002 therapiert wurden. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 61,5 Jahren. Der Anteil der Männer beträgt 85%. Zunächst erfolgte eine sechswöchige Induktions-Chemotherapie (Baseline), die in zwei Zyklen mit Paclitaxel (200 mg/m^2 , i.v. als 3-h-Infusion) und Carboplatin ($\text{AUC} = 6$, i.v. als Kurzinfusion über 15–60 min) durchgeführt wurde. Danach wurden die Patienten in zwei Behandlungsarme randomisiert, eine alleinige Radiotherapie oder eine simultanen Radio- und Chemotherapie, die ebenfalls sechs bis sieben Wochen andauerte. Die Chemotherapie erfolgte mittels einer 1-h-Infusion von Paclitaxel (200 mg/m^2) bis zu sechs Stunden vor der Bestrahlung.

Bei der Radiatio wurde eine effektive Dosis von 60–66 Gy im Bereich des Primärtumors, sowie der makroskopisch befallenen Lymphknotenstationen appliziert.

Die Lebensqualität wurde mittels dem Fragebogen QLQ-C30 von der EORTC aus Brüssel erfasst. Er wurde vor dem ersten und zweiten Zyklus der Baseline, sowie vor der Radio-, bzw. Radio- und Chemotherapie, sowie bei Therapieende und während des Follow-up ausgefüllt.

Die Ergebnisse favorisieren die simultane Radio- und Chemotherapie. Es lässt sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,016$) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen beiden Behandlungsarmen nach der Therapie feststellen. Die Patienten im Behandlungsarm der simultanen Radio- und Chemotherapie beurteilen ihre Lebensqualität im moderaten Maß besser als Patienten im Behandlungsarm der alleinigen Radiotherapie. Bei Betrachtung der Domäne Funktionsskala werden alle Items in der simultanen Radio- und Chemotherapie besser beurteilt als in der alleinigen Radiotherapie. Bei der Symptomskala ist gleiches zu erkennen: alle Items erreichen bei der simultanen Radio- und Chemotherapie einen niedrigeren Score als bei der alleinigen Radiotherapie. Von statistischer Signifikanz sind nur die Unterschiede in der Rollen-, emotionalen, und sozialen Funktion, sowie bei Schmerzen, Diarrhoe und finanziellen Schwierigkeiten. Im Vergleich zu Studienbeginn hat sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit erhaltener simultanen Radio- und Chemotherapie ebenfalls im moderaten Maße verbessert.

5.1 Fazit

Durch die simultane Radio- und Chemotherapie mit Paclitaxel kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium IIIA oder IIIB statistisch signifikant und klinisch relevant verbessert werden.

A Anhang

EORTC QLQ-C30

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr): _____

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr): _____

	Nein	Ja
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2
6. Sind Sie in irgendeiner Weise bei Ihrer Arbeit entweder im Beruf oder im Haushalt eingeschränkt?	1	2
7. Sind Sie gänzlich außerstande, im Beruf oder im Haushalt zu arbeiten?	1	2

Während der letzten Woche:

	überhaupt			
	nicht	wenig	mäßig	sehr
8. Waren sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mußten sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Literaturverzeichnis

- [1] AARONSON N.; AHMEDZAI S.; BERGMAN B.; BULLINGER M.; CULL A.; DUEZ NJ; FILIBERTI A.; FLECHTNER H.; FLEISHMAN SB; DE HAES JCJM; KAASA JCJM; KLEE JCJM; OSOBA D.; RAZAVI D.; ROFE PB; SCHRAUB S.; SNEEUW K.; SULLIVAN M.; TAKEDA F.: *A Quality-of-life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology*. Journal of the National Cancer Institute 85(5): 365–376, 1993.
- [2] ABRAMS M. A.: *Subjective social indications*. Social trends 4: 35, 1973.
- [3] ALBERG A. J.; SAMET J. M.: *Epidemiology of Lung Cancer*. Chest 123(1): Supplement 49S, 2003.
- [4] ALLISON P. J.; LOCKER D.; FEINE J. S.: *Quality Of Life: A Dynamic Construct*. Social Science 45(2): 221–230, 1997.
- [5] AUSTOKER J.; SANDERS D.; FOWLER G.: *Smoking and Cancer: Smoking cessation*. British Medical Journal 308: 1478–1482, 1994.
- [6] BACON M.; JAMES K.; ZEE B.: *A comparison of the incidence, duration, and degree of the neurologic toxicities of cisplatin-paclitaxcel (PT) and cisplatin-cyclophosphamide (PC)*. Int J Gynecol Cancer 13: 428–434, 2003.
- [7] BAUR X.; MARCZYNSKI B.; ROZYNEK P.; VOSS B.: *Bronchopulmonale Präkanzerosen und Tumoren – Risikogruppen aus arbeitsmedizinischer Sicht*. Pneumologie 45: 825–834, 1994.
- [8] BLAZEBY J.; SPRANGERS M.; CULL A.; GROENVOLD M.; BOTTOMLEY E.: *Guidelines for developing questionnaire modules*. 3rd Edition, EORTC, Brüssel, ISBN: 2-930064-2-2, 2001.
- [9] BUCCHERI G. F.; FERRIGNO D.; TAMBURINI M.; BRUNELLI C.: *The patient's perception of his own quality of life might have an adjunctive prognostic significance in lung cancer*. Lung Cancer 12: 45–58, 1995.

- [10] BUNN P. A.: *The North American Experience With Paclitaxel Combined With Cisplatin or Carboplatin in Lung Cancer*. Seminars in Oncology 23(6): Supplement 16, 18–25, 1996.
- [11] CHANG A. Y.; KIM K.; GLICK J.; ANDERSON T.; KARP D.; JOHNSON D.: *Phase II study of Taxol, Merbarone and Piroxantrone in stage IV non-small cell lung cancer. The Eastern Cooperative Oncology Group results*. Journal of the National Cancer Institute 85(5): 388–384, 1993.
- [12] DE HAES J. C.; VAN KNIPPENBERG F. C.: *The quality of life in cancer patients: A review of literature*. Social, Science and Medicine 20: 809–817, 1985.
- [13] DIENER E.; DIENER C.: *Most people are happy*. Psychological Science 7(3): 181–185, 1996.
- [14] DIENER E.; SUTH E. M.; KUCAS R. E.; SMITH H.L.: *Subjective well-being: Three decades of progress*. Psychological Bulletin 125: 276–302, 1999.
- [15] DUBEY S.; SCHILLER J.H.: *Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer*. Hematology/Oncology clinics of North America 18(1): 101–114, 2004.
- [16] EVANS T.: *Chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer*. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine 26(3): 304–13, 2005.
- [17] FARQUHAR M.: *Elderly Peoples Definitions Of Quality Of Life*. Social, Science, Medicine 41(10): 1439–1446, 1995.
- [18] FAYERS P. M.; HAND D. J.; BJORDAL K.; GROENVOLD M.: *Causal indicators in quality of life research*. Quality of life research 6(5): 393–406, 1997.
- [19] FAYERS P. M.; WEEDEN S.; CURRAN D. on behalf of the EORTC Quality of life Study Group: *EORTC QLQ-C30 Reference Values*. EORTC QLQ-C30 Reference Values. Eortc, Bruessels, ISBN: 2-930064-11-0, 1998.
- [20] FAYERS P.M.; AARONSON N.; BJORDAL K.; CURRAN D.; GROENVOLD M.: *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual: 2nd Edition*. EORTC, Brüssel, ISBN: 2-930064-16-1, 1999.
- [21] GAAFAR R. M. ABDELKARIM N.; ELATTAR I.; KHALED H.M.; MANSOUR O.; ELSERAFI M.; MOKHTAR N.: *Platinum-based therapy in advanced non-small-cell lung cancer: NCI, Cairo experience*. Lung Cancer 45S3:1–87, 2004.
- [22] GEORGE L.K.; BEARON L.B.: *Quality of Life in Older Persons: Meaning and Measurement* Human Science Press, New York, 1980.

- [23] GILL, M.T.; FEINSTEIN A.R.: *A Critical Appraisal of the Quality of Quality-of-Life Measurements*. JAMA 272(8): 619–626, 1994.
- [24] GOUGH I.R.; FURNIVAL C.M.; SCHILDER L.; GROVE W.: *Assessment of the quality of life of patients with advanced cancer*. European Journal of Cancer and Clinical Oncology 19(8): 1161–1165, 1983.
- [25] GROEN H. J.; VAN DER LEEST A. H.; FOKKEMA E.; TIMMER P. R.; NOSSENT G.D.; SMIT W. J.; NABERS J.; HOEKSTRA H. J.; HERMANS J.; OTTER R.; VON PUTTEN J. W.; DE VRIES E. G.; MULDER N. H.: *Continuously infused carboplatin used as radiosensitizer in locally unresectable non-small-cell lung cancer: a multicenter phase III study*. Ann Oncol 15(3): 427–432, 2004.
- [26] GUNNARS B.; NYGREN P.; GLIMELIUS B.: *Assessment of Quality of Life During Chemotherapy*. Acta Oncology 40: 175–183, 2001.
- [27] GUYATT G. H.; FEENY D. H.; PATRICK D. L.: *Measuring Health-related Quality of Life*. Annals of Internal Medicine 118(8): 622-9, 1993.
- [28] GUYATT G. H., COOK D. J.: *Commentary: Health Status, Quality of life, and the individual*. JAMA 272(8): 630–631, 1994.
- [29] HEADEY B.; WARING A.: *Understanding happiness: A theory of subjective well-being*. Melbourne, Australia: Longman Cheshire, 1992.
- [30] HERSCHBACH P.: *Das Konzept Lebensqualität verändert die Medizin*. MMW-Fortschritte der Medizin 41: 57, 1999.
- [31] HERSCHBACH P.: *Das „Zufriedenheitsparadox“ in der Lebensqualitätsforschung*. Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie 52: 141–150, 2002.
- [32] HOLMES F. A.; WALTERS R. S.; THERIAULT R. L.; FORMAN A. D.; NEWTON L. K.; RABER M. N.; BUZDAR A. U.; FRYE D. K.; HORTOBAGYI G. N.: *Phase II trial of taxol, an active drug in metastatic breast cancer*. Journal of the National Cancer Institute 83(24): 1797–1805, 1991.
- [33] JOYCE C. R. B. *Entwicklung der Lebensqualität in der Medizin*. Aktuelle Onkologie 63: 11–22, 1991.
- [34] JOYCE C. R. B.: *How can we measure individual quality of life?*. Schweizerische Medizinische Wochenschrift 124: 1921–1926, 1994.
- [35] KAASA S.; BJORDAL K.; AARONSON N.; MOUM T.; WIST E.; HAGEN S.; KVIKSTAD A.: *The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30): validity and re-*

- liability when analysed with patients treated with palliative radiotherapy. *European Journal of Cancer* 31A: 2260–2263, 1995.
- [36] KATSUYUKI H.; HIROSHI U.; KATSUYUKI K.; MASAHIRO T.; MITSUNE T.: *An overview of 48 elderly-specific clinical trials of systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer* 46: 61–76, 2004.
- [37] KNOX R. J.; FRIEDLOS F.; LYDALL D. A.; ROBERTS J. J.: *Mechanism of cytotoxicity of anticancer platinum drugs:evidence that cis-diamminedichloroplatinum (II) and cis- diammine-(1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum (II) differ only in the kinetics of their interaction with DNA*. *Cancer Research* 46(4): 1972–1997, 1986.
- [38] KOPP M.; SCHWEIGKOFER H.; HOLZNER B.; NACHBAUR D.; NIEDERWIESER D.; FLEISCHHACKER W. W.; KEMMLER G.; SPERNER-UNTERWEGER B.: *EORTC QLQ-C30 and FACT-BMT for the measurement of quality of life in bone marrow transplant recipients: a comparison*. *European Journal of Haematology* 65: 97–103, 2004.
- [39] KURUP, A., HANNA N. H.: *Treatment of small cell lung cancer*. *Critical Reviews in Oncology/Haematology* 52: 117–126, 2004.
- [40] LANGENDIJK J. A.; AARONSSON N. K.; DE JONG J. M. A.; TEN VERLDE G. P. M.; MULLER M. J.; LAMERS R. J.; SLOTMAN B. J.; WOUTERS E. F. M.: *Prospective Study on Wuality of Life Before and After Radical Radiotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer*. *Journal of Clinical Oncology* 19(8): 2123–2133, 2001.
- [41] LANGER C. J.; LEIGHTON J.; McALEER C.; KOMIS R.; O'DWYER P.; OZOLS R.: *Paclitaxel and carboplatin in the tratment of advanced non-small cell lung cancer*. *Seminars in Oncology* 22(3): Supplement 6: 64–69, 1995.
- [42] LEONARD C. E.; CHAN D. C.; CHOU T. C.; KUMAR R.; BUNN P. A.: *Paclitaxel enhances in vitro radiosensitivity of squamous carcinoma cell lines of the heand an neck*. *Cancer Research* 56(22): 5198–5204, 1996.
- [43] MATTSON K.; HOLSTI L. R.; HOLSTI P.; JAKOBSSON M.; KAJANTI M.; LIIPPO K. ET AL.: *Inoperable Non-small Cell Lung Cancer:Radiation With or Without Chemotherapy*. *European Journal of Cancer Clin Oncol*: 24(3): 477–482, 1988.
- [44] MEYERS C. A., BYRNE K. S., KOMAKI R.: *Cognitive deificits in patients with small cell lung cancer before and after chemotherapy*. *Lung Cancer* 12(3): 231–235, 1995.

- [45] MILTON D. T.; MILLER V. A.: *Advances in cytotoxic chemotherapy for the treatment of metastatic or recurrent non-small cell lung cancer*. Seminars in Oncology 32(3): 299–314, 2005.
- [46] MOINPOUR C. M.: *Measuring quality of life: an emerging science*. Seminars in Oncology 21(10): 48–63, 1994.
- [47] MONTAZERI A.; GILLIS C. R.; MCEWEN J.: *Quality of life in patients with lung cancer: a review of literature from 1970 to 1995*. Chest 113(2): 467–481, 1988.
- [48] MORRIS J.; PEREZ P.; MCNOE B.: *The use of quality of life data in clinical practice*. Quality of Life Research 7: 85–91, 1998.
- [49] MOTE P. A.; DAVEY M. W.; DAVEY R. A.; OLIVER L.: *Paclitaxel sensitizes multidrug resistant cells to radiation*. Anticancer Drugs 7(2): 182–188, 1996.
- [50] MURPHY W. K.; FOSSELLA F. V.; WINN R. J.; SHIN D. M.; WINN R. J.; SHIN D. M.; HYNES H. E.; GROSS H. M.; DAVILLA E.; LEIMERT J.; DHINGRA H.; RABER M. N.: *Phase II study of taxol in patients with untreated advanced non-small cell lung cancer*. Journal of the National Cancer Institute 85(5): 384, 1993.
- [51] NOWAK D.: *Lungenkarzinom durch genetische und Umweltfaktoren: Genetische Faktoren*. Pneumologie 48: 526–528, 1994.
- [52] O’BOYLE C.; MCGEE H.; HICKEY A.; O’MALLEY K.; JOYCE C. R. B.: *Individual quality of life in patients undergoing hip replacement*. The Lancet 339: 1088–1092, 1992.
- [53] OSOBA D.; ZEE B.; PATER J.; WARR D.; KAIZER L.; LATREILLE J.: *Psychometric properties and responsiveness of the EROTC Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer*. Quality of Life Research 3: 353–364, 1994.
- [54] OSOBA D.; RODRIGUES G.; MYLES J.; ZEE B.; PATER J.: *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores*. Journal of Clinical Oncology 16: 139–144, 1998.
- [55] PASIC A.; POSTMUS P. E.; SUTEDJA T. G.: *What is early lung cancer? A review of the literature*. Lung Cancer 45: 267–277, 2004.
- [56] PRITCHARD S. R.; ANTHONY S. P.: *Chemotherapy plus Radiotherapy Compared with Radiotherapy Alone in the Treatment of Locally Advanced, Unresectable, Non-Small-Cell-Lung-Cancer*. Annals of Internal Medicine 125(9): 723–729, 1996.

- [57] ROBERT-KOCH-INSTITUT: *KREBS IN DEUTSCHLAND, Häufigkeiten und Trend*. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister Deutschland; 4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken, 2004. http://www.rki.de/cln_011/nn_225668/sid_D40E679EA934367FA078FCBABE27180E/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Broschuere/broschuere__inhalt.html___nnn=true Accessed: 2005-08-01
- [58] ROWINSKY E. K.; LORRAINE A.; DONEHOWER R. C.: *Taxol: A Novel Investigational Antimicrotubule Agent*. Journal of the National Cancer Institute 82(15): 1247–1259, 1990.
- [59] SARTORIUS N.: *Mental health policies and program for the twenty-first century: a personal view*. Integrat Psychiat 5: 151–58, 1987.
- [60] SCHWARZ R.; HINZ A.: *Reference date for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population*. European Journal of Cancer 37: 1345–1351, 2001.
- [61] SPENCER C. M.; FAULDS D.: *Paclitaxel: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Potential in the Treatment of Cancer*. Drugs 48(5): 794–847, 1994.
- [62] SPIRO S. G.; PORTER J. C.: *Lung Cancer - Where are we today? Current Advances in Staging and Nonsurgical Treatment*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 166: 1166–1196, 2002.
- [63] SPLINTER T. A. W.: *Paclitaxel and Carboplatin as neoadjuvant chemotherapy in operable (Stage I and II) and locally advanced (Stage IIIa N2) Non Small Cell Lung Cancer*. Seminars in Oncology 23(6): Supplement: 59–61, 1996.
- [64] STATISTISCHES BUNDESAMT: *386 Mill. Zigaretten werden pro Tag geraucht. Zahl der Woche vom 17.September 2002*, 2002. <http://www.destatis.de/presse/deutsch/pm2002/zdw38.htm> Accessed: 2005-08-01
- [65] STATISTISCHES BUNDESAMT: *Rauchverhalten nach Altersgruppen. Ergebnisse der Mikrozensus-Befragung im Mai 2003*, 2003. <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab7.php> Last update: 2004-04-27 Accessed: 2005-08-01
- [66] STATISTISCHES BUNDESAMT: *Lungenkrebs ist fünf häufigste Todesursache*. Pressemitteilung vom 07.Juni 2004, 2004. <http://www.destatis.de/presse/deutsch/pm2004/p2550092.htm> Accessed: 2005-08-01

- [67] VACHALEC S.; BJORDAL K.; BOTTOMLEY A.; BLAZEBY J.; FLECHTNER H.; RUY-SKART P. ON BEHALF OF THE EORTC QUALITY OF LIFE GROUP: *Item Bank Guideline*. EORTC, Brüssel, ISBN: 2-930064-32-3, 2001.

Curriculum vitæ

PERSÖNLICHE DETAILS

Name: Tanja Hüsch
 Geburtsdatum: 12.12.1981 Frankfurt a/M
 Adresse: Zum Mühler 9
 63075 Offenbach a/M
 eMail: tanjahuesch@gmail.com

AUSBILDUNG

10.2001–12.2007	Ludwig-Maxmilians-Universität <i>Humanmedizin</i>	München
10.1993–06.2001	Albert-Schweitzer-Gymnasium	Offenbach

PRAKTISCHES JAHR

26.03.2007–08.07.2007	Universitätsspital Zürich (USZ) 3.Tertial - Innere Medizin	Zürich <i>Schweiz</i>
27.11.2006– 23.02.2007	Hospital José Joaquin Aguirre 2.Tertial - Chirurgie	Santiago <i>Chile</i>
31.07.2006–19.11.2006	Beilinson Hospital 1. Tertial - Urologie	Petah Tiqva <i>Israel</i>

FAMULATUREN

08.08.2005–02.09.2005	Allgemeines KrankenHaus AKH Abteilung: Endokrinologie	Wien <i>Österreich</i>
28.02.2005–30.03.2005	Taranaki Base Hospital Abteilung: Innere Medizin	New Plymouth <i>Neuseeland</i>
16.08.2004–29.09.2004	Urologische Facharztpraxis Dr. Hüsch Abteilung: Urologie	Offenbach <i>Deutschland</i>
15.02.2004–12.04.2004	General hospital Abteilung: Chirurgie	Mahé <i>Seychellen</i>