Aus der Klinik und Poliklinik
für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wilfried Budach

Evaluation von onkologischen Ergebnissen, Überleben, radiogenen Spätnebenwirkungen und Lebensqualität nach thorakaler Bestrahlung des Bronchialkarzinoms in Korrelation zur Strahlentherapie-Gesamtdosis und Dosis am Normalgewebe

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Meike Lelgemann
(2021)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:
Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter: Prof. Dr. med. Edwin Bölke
Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schelzig

Für meine Familie

Liselotte und Peter
Angelika und Thomas

Zusammenfassung

Einleitung: Das Bronchialkarzinom ist eine häufige Tumorerkrankung mit einem mittleren Erkrankungsalter von 69-70 Jahren. Die Therapie richtet sich nach Histologie und Stadieneinteilung mit den Hauptkomponenten Operation, Radiotherapie, Chemotherapie, Immuntherapie und zielgerichteter Therapie.
Fragestellung/Ziel: Zu evaluieren ist, welche klinischen und therapeutischen Faktoren Einfluss auf das Überleben nehmen, welche Spätnebenwirkungen nach Radiotherapie auftreten und wie hoch die anschließende Lebensqualität bei langzeitüberlebenden Patienten ist.
Material und Methoden: In die klinisch-prospektive Studie wurden n = 202 Patienten mit Bronchialkarzinom (NSCLC und SCLC) einbezogen, die eine thorakale RT erhalten haben und zwischen 2004-2008 in der Radioonkologie des UKD behandelt wurden. 12 überlebende Patienten mit NSCLC und kurativer Behandlung füllten Fragebögen zu Spätnebenwirkungen (LENT-SOMA-Kriterien) und Lebensqualität (EORTC-Fragebögen „QLQ-C30“ und „QLQ-LC-13“) aus. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm „SPSS“. Es wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt, sowie die Cox-Regression und Spearman-Rangkorrelation genutzt. Das Signifikanzniveau wurde bei $p \leq 0,05$ als signifikant und bei $p < 0,001$ als hochsignifikant gewertet.
Ergebnisse: Die Studie besteht aus 145 Männern (71,8%) und 57 Frauen (28,2%) mit einem medianen Alter bei ED von 64 Jahren. Histologisch war bei 159 Patienten (79,5%) ein NSCLC und bei 41 Patienten (20,5%) ein SCLC vorhanden. 79 Patienten (39,3%) wiesen bereits FM bei ED auf. Die Gesamtdosis der RT betrug 20-71 Gy (MW 47,2 Gy). Das mediane Gesamtüberleben betrug 18 Mon. (MW 31,7 Mon.), die 5-JÜR des Gesamtkollektivs 15,8%. In der univariaten Überlebenszeitanalyse fanden sich Signifikanzen bei Alter, Tumorgröße, Regionalmetastasierung, Fernmetastasierung, Tumorstadium, Differenzierungsgrad, Bestrahlungsintention kurativ vs. palliativ, RCT vs. RT, (neo-)adjuvanter RT vs. alleiniger RT und kurativer OP. Nicht signifikant waren Todesursache, Geschlecht, Histologie, Resektionsstatus und Chemotherapie. In der multivariaten Cox-Regression zeigten sich das Alter in Jahren bei ED (HR 1,021), die Gesamtdosis in Gy bei thorakaler RT (HR 0,963), eine kurative OP (HR 8,827) und die Gesamtzahl der Chemotherapiezyklen (HR 0,905) signifikant als unabhängige Einflussfaktoren. Als Spätnebenwirkungen waren bei n = 11 Patienten (91,7%) fibrotische Lungenveränderungen vorhanden. Hautveränderungen wie Hyperpigmentierung und Teleangiektasien (n = 3) zeigten als einzige Spätnebenwirkung eine Signifikanz in Korrelation zur Gesamtdosis in Gy. Die globale Lebensqualität wird mit 63,9 Punkten angegeben. In den Symptomskalen sind vor allem Dyspnoe, Müdigkeit, periphere Neuropathie und Husten aufgetreten ohne Korrelation zu Gesamtdosis oder Dosis-Volumen-Parametern.
Diskussion: Die 5-JÜR von 15,8% ist vergleichbar mit denen anderer Studien. Die hier signifikanten prognostischen Faktoren Tumorstadium, Patientenalter, Gesamtdosis in Gy, kurative Operation (im Frühstadium), Chemotherapie und simultane RCT sind ebenfalls in der Literatur genannt, während in dieser zusätzlich das Geschlecht und die Histologie angegeben werden. Fibrotische Lungenveränderungen, Spätnebenwirkungen des Herzens, des Ösophagus, der Haut und des Rückenmarks sind bekannte Faktoren, die in der Literatur mit Dosisparametern korrelieren, weshalb Dosislimitierung der Organe eine wichtige Maßnahme ist. Aussagekräftige Ergebnisse in Bezug auf Spätnebenwirkungen wurden aufgrund der kleinen Stichprobe erschwert. Die globale Lebensqualität (Score 63,9) liegt nicht weit unter dem Wert der Normalbevölkerung Europas (65,6-67,0). Die Symptomskalen Dyspnoe, Husten und Müdigkeit liegen jedoch deutlich über der Norm und decken sich mit den Angaben der Literatur.

Abstract

Introduction: Lung carcinoma is a common tumor disease with a mean age of onset of 69-70 years. Therapy is based on histology and staging with the main components of surgery, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy and targeted therapy. The prognosis is mostly poor with a 5-year OSR of 15% for men and 21% for women.
Research question / Aim: The purpose of this study was to evaluate which clinical and therapeutic factors influence survival, which late side effects occur after radiotherapy and how high the subsequent quality of life is in long-term surviving patients.
Material and methods: The prospective clinical study included n = 202 patients with bronchial carcinoma including NSCLC and SCLC who had received thoracic RT and who were treated in the UKD's radio-oncology department between 2004 and 2008. 12 survival patients with NSCLC who were treated with curative intention completed questionnaires on late side effects (LENT-SOMA criteria) and quality of life (EORTC questionnaires "QLQ-C30" and "QLQ-LC-13"). The evaluation was carried out with the "SPSS" program. Kaplan-Meier survival curves were created and Cox regression and Spearman rank correlation were used. The level of significance was rated as significant at $p \leq 0.05$ and highly significant at $p < 0.001$.
Results: The study consisted of 145 men (71.8%) and 57 women (28.2%) with a median age at initial diagnosis of 64 years. Histologically, NSCLC was present in 159 patients (79.5%) and SCLC in 41 patients (20.5%). 79 patients (39.3%) already had distant metastases at initial diagnosis. The total dose of RT was 20-71 Gy (mean 47.2 Gy). The median overall survival was 18 months (mean 31.7 months), the 5-year OSR of the entire sample 15.8%. In the univariate survival time analysis, significant factors were found for age, tumor size, regional metastasis, distant metastasis, tumor stage, grading, radiation intention curative vs. palliative, RCT vs. RT, (neo-) adjuvant RT vs. sole RT and curative surgery. Cause of death, gender, histology, resection status and chemotherapy were not significant. In the multivariate Cox regression, the age in years at initial diagnosis (HR 1.021), the total dose in Gy at thoracic RT (HR 0.963), a curative surgery (HR 8.827) and the total number of chemotherapy cycles (HR 0.905) were found to be significantly independent influencing factors. Fibrotic lung changes were present as late side effects in n = 11 patients (91.7%). Skin changes such as hyperpigmentation and telangiectasia (n = 3) were the only late side effects that showed a significance in correlation with the total dose in Gy. The global quality of life is given with 63.9 points. In the symptom scales, dyspnoea, fatigue, peripheral neuropathy and cough were the most common occurrences with no correlation to total dose or dose-volume parameters.
Discussion: The 5-year OSR of 15.8% is comparable to that of other studies. The significant prognostic factors tumor stage, patient age, total dose in gy, curative surgery (in the early stage), chemotherapy and simultaneous RCT are also common in the literature, while gender and histology contrary to our study are mentioned too. Fibrotic lung changes, late side effects of the heart, esophagus, skin and spinal cord are known factors that correlate with dose parameters in the literature, which is why dose limitation of the organs is an important measure. Significant results regarding late side effects were made more difficult due to the small sample. The global quality of life (score 63.9) is not far below the value of the normal population in Europe (65.6-67.0). The symptom scales dyspnoea, cough and fatigue are, however, well above the norm and correspond to the information in the literature.

Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRAFV600	Mutation des Gens „BRAF“ im Codon 600, welche den Austausch der Aminosäure Valin beinhaltet in der von BRAF kodierten Proteinkinase B-Raf
BSC	Best Supportive Care
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
DLCO	Diffusing capacity or Transfer factor of the lung for carbon monoxide / Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
DVP	Dosis-Volumen-Parameter
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ect.	et cetera
ED	Erstdiagnose
EEG	Elektroenzephalografie
EGFR	Epidermal-Growth-Factor-Receptor
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ExtD	Extensive Disease
FEV1	Forced Expiratory Pressure in 1 Second
FM	Fernmetastasen
Gy	Gray
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HNO	Hals-Nasen-Ohren(-Heilkunde)
HR	Hazard Ratio
HRST	Herzrhythmusstörungen
IASCL	International Association for the Study of Lung Cancer
J/N	Ja/Nein
Kap.	Kapitel
KHK	Koronare Herzkrankheit

kum.	kumulativ
LD	Limited Disease
LPDL	Long Pulsed Dye Laser
Lufu	Lungenfunktion
MEK	Mitogen-aktivierte-Kinase
MLD	Mean Lung Dose
Mon.	Monate
MRT	Magnetresonanztomographie
Musk.	Muskulatur
MW	Mittelwert
neurolog.	neurologisch
NLST	National Lung Cancer Screening Trial
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer / Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
o.ä.	oder ähnlich(es)
o.g.	oben genannt
OSR	Overall Survival Rate
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PD-L1	Programmed (Cell) Death-Ligand-1
Peak VO2	maximale Sauerstoffaufnahme
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PY	Pack Years / Packungsjahr
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30 Items
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung-Cancer-13 Items
RCRI	Revised Cardiac Risk Index
RCT	Radiochemotherapie / Radiochemotherapy
ROS-1	Ein Gen, das die protoonkogene Tyrosin-Protein-Kinase „ROS“ kodiert
RR	Relatives Risiko
RS	Rawscore
RT	Radiotherapie / Radiation Therapy
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
s.	siehe
SCLC	Small Cell Lung Cancer / Kleinzelliges Lungenkarzinom
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SSS	Surgical Selection Score
Std.-Abw.	Standardabweichung
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TVT	Tiefe Venenthrombose
UICC	Union internationale contre le cancer
USA	United States of America
VLD	Very Limited Disease
vs.	versus
WUSTL	Washington University Saint Louis

z.B.	Zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung I
Abstract II
Abkürzungsverzeichnis III
1. Einleitung 1
1.1 Epidemiologie 1
1.2 Ätiologie 1
1.3 Histologie 2
1.4 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung 2
1.5 Therapie 3
1.5.1 Thorakale Radiotherapie 3
1.6 Prognostische Faktoren für das Überleben 3
1.7 Nebenwirkungen der Radiotherapie 4
1.8 Lebensqualität 4
1.9 Ziele / Fragestellungen der Arbeit 5
2. Material und Methoden 6
2.1 Auswahl der Patienten 6
2.2 Flussdiagramm 6
2.3 Anschreiben der Einwohnermeldeämter 8
2.4 Datenerhebung 8
2.5 Einbestellung der Patienten 12
2.5.1 Einladung per Post 12
2.5.2 Telefonische Befragung 12
2.5.3 Untersuchung und Gespräch in der Ambulanz 13
2.5.4 Die Fragebögen 13
2.6 Anschreiben der Hausärzte 16
2.6.1 Anforderung der Befunde für LENT-SOMA-Kriterien 16
2.6.2 Erhebung der Todesursache 16
2.7 Erhebung von Dosis-Volumen-Parametern 17
2.8 Statistische Auswertung 18
2.8.1 Überlebenskurven nach Kaplan-Meier 18
2.8.2 Cox-Regression 19
2.8.3 Korrelationen 19
2.8.4 Auswertung der Lebensqualität 19
3. Ergebnisse 22

3.1 Deskriptive Statistik ... 22
3.1.1 Patientencharakteristika ... 22
3.1.2 Tumorcharakteristika ... 23
3.1.3 Therapiecharakteristika ... 26
3.1.4 Lokalrezidive ... 30
3.1.5 Krankheitsprogress ... 30
3.1.6 Dosis-Volumen-Parameter ... 31
3.2 Univariate Überlebenszeitanalysen: ... 32
Überlebenskurven nach Kaplan-Meier ... 32
3.2.1 Gesamtüberleben ... 32
3.2.2 Überleben in Abhängigkeit der Todesursache ... 33
3.2.3 Überleben in Abhängigkeit der Patientencharakteristika ... 34
3.2.4 Überleben in Abhängigkeit der Tumorcharakteristika ... 37
3.2.5 Überleben in Abhängigkeit der Therapie ... 47
3.2.6 Lokalrezidivfreies Überleben ... 55
3.2.7 Progressionsfreies Überleben ... 56
3.2.8 Übersicht der Signifikanz der univariaten Analysen ... 60
3.3 Multivariate Überlebenszeitanalyse: ... 60
Cox-Regression ... 60
3.4 Spätnebenwirkungen nach LENT-SOMA-Fragebogen ... 64
3.4.1 Lunge ... 64
3.4.2 Herz ... 66
3.4.3 Haut ... 66
3.4.4 Speiseröhre ... 68
3.4.5 Weitere Lokalisationen ... 69
3.4.6 Übersicht der Schweregrade der Spätnebenwirkungen ... 70
3.4.6 Korrelation chronischer Spätnebenwirkungen mit anderen Faktoren ... 71
3.5 Lebensqualität ... 72
3.5.1 Deskriptive Statistik des QLQ-C30-Bogens ... 72
3.5.2 Deskriptive Statistik des QLQ-LC13-Bogens ... 74
3.5.3 Korrelation der Lebensqualität mit Gesamtdosis und Dosis-Volumen-Parametern ... 75
3.5.4 ANOVA Geschlecht ... 76
4. Diskussion ... 77
4.1 Überlebenskurven ... 77
4.1.1 Gesamtüberleben ... 77

4.1.2 Überleben in Abhängigkeit der Todesursache 77
4.1.3 Überleben in Abhängigkeit der Patientencharakteristika 77
4.1.4 Überleben in Abhängigkeit der Tumorcharakteristika 78
4.1.5 Überleben in Abhängigkeit der Therapie 80
4.1.6 Lokalrezidivfreies Überleben 85
4.1.7 Progressionsfreies Überleben 85
4.1.8 Zusammenfassung der Signifikanz univariater und multivariater Überlebenszeitanalysen 86
4.2 Spätnebenwirkungen nach LENT-SOMA-Fragebogen 86
4.2.1 Spätnebenwirkungen Lunge 86
4.2.2 Spätnebenwirkungen Herz 87
4.2.3 Spätnebenwirkungen Haut 89
4.2.4 Spätnebenwirkungen Speiseröhre 89
4.2.5 Spätnebenwirkungen Rückenmark 90
4.3 Lebensqualität 91
4.4 Ausblick: zielgerichtete Therapie und Immuntherapie im metastasierten Tumorstadium 93
4.4.1 Zielgerichtete Therapie (*„targeted therapy“*) 93
4.4.2 Immuntherapie 95
5.0 Schlussfolgerungen 97
6.0 Literatur- und Quellenverzeichnis 98
7.0 Anhang 114
7.1 LENT-SOMA-Fragebögen 114
7.2 Fragebögen EORTC zur Lebensqualität 129
7.2.1 Fragebogen EORTC QLQ-C30 129
7.2.2 Fragebogen EORTC QLQ-LC13 131
7.3 Patienteninformation und Einverständniserklärung 132
7.4 Anschreiben Einwohnermeldeamt (Vorlage) 135
7.5 Anschreiben Hausärzte für Todesursache (Vorlage) 136
7.6 Anschreiben Patienten zur Einbestellung in Ambulanz (Vorlage) 138
7.7 Anschreiben Patienten Fragebögen per Post (Vorlage) 139
Danksagung .....

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Bronchialkarzinom (NSCLC und SCLC) war im Jahre 2016 in Deutschland die zweithäufigste Tumorerkrankung bei Männern (13,9%) und die dritthäufigste Tumorerkrankung bei Frauen (9,2%). In diesem Zeitraum erkrankten 21.500 Frauen und 35.960 Männer am Bronchialkarzinom mit einer altersstandardisierten Inzidenz von 31,4/100.000 Personen bei Frauen und 57,7/100.000 Personen bei Männern. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 69-70 Jahren. In der Prognose für das Jahr 2020 beträgt die altersstandardisierte Inzidenz bei Frauen 36,7/100.000 Personen und bei Männern 55,1/100.000 Personen, was einer deutlichen Inzidenzzunahme bei Frauen entspricht. Dies ist vor allem auf die bereits weiter zurückliegenden Änderungen der Rauchgewohnheiten zurückzuführen, da sich der Trend der gegenläufigen Entwicklung in der Inzidenz von Frauen (Zunahme) und Männern (Abnahme) seit dem Ende der 1990er Jahre abzeichnet. Das Bronchialkarzinom ist einer der prognostisch ungünstigeren Tumoren mit einer durchschnittlichen 5-JÜR über alle Stadien hinweg von 21% bei Frauen und 15% bei Männern. Dies entspricht einer altersstandardisierten Sterberate von 22,6/100.000 Personen bei Frauen und 45,7/100.000 Personen bei Männern (Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2019 pp. 60–62). So war es im Jahre 2016 mit 6,5% insgesamt die zweithäufigste Todesursache bei Männern und mit 3,6% die siebthäufigste Todesursache bei Frauen (Statistisches Bundesamt 2019), während es die Tumorentität mit der höchsten Sterberate bei Männern (23,5%) und der zweithöchsten Sterberate bei Frauen (15,7%) nach dem Mammakarzinom war (Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2019 p. 17).
Die hier angegebenen Zahlen beinhalten Patienten aller histologischen Ausprägungen des Bronchialkarzinoms zusammengefasst, welche aus dem NSCLC und dem SCLC bestehen (s. Kap.1.3).

1.2 Ätiologie

Zigarettenkonsum ist mit ca. 85-90% der führende auslösende Risikofaktor für die Entwicklung eines Bronchialkarzinoms (RR 10-30), gefolgt von Zigarren- und Pfeifenkonsum, sowie Passivrauchen (RR 1,3-2,0) (Herold 2019 pp. 400–405). So erhöht die Dauer des Konsums, sowie die Menge an Zigaretten mit steigender Zahl das Risiko enorm (Angabe in „pack years = PY = Anzahl der täglich gerauchten Packungen x Raucherjahre“ entscheidend). Weitere jedoch bei weitem seltenere Risikofaktoren für die Entwicklung des Bronchialkarzinoms sind beispielsweise Expositionen gegenüber Radon, Arsen, Asbest, Chrom, Nickel, Kokereigasen und polyzysklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (Alberg, Ford & Samet 2007, Herold 2019 pp. 400–405). Industrie- und Verkehrsabgase, Dieselabgase, ionisierende Strahlung, das Vorhandensein genetischer Disposition im Sinne eines Bronchialkarzinoms eines Elternteils, eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder idiopathische

Lungenfibrose werden ebenfalls als Risikofaktoren gesehen (Collins et al. 2007, Schwartz & Cote 2016).

1.3 Histologie

Histologisch lässt sich das Bronchialkarzinom in das kleinzellige Lungenkarzinom = SCLC („Small Cell Lung Cancer“, 15%) sowie das nichtkleinzellige Lungenkarzinom = NSCLC („Non Small Cell Lung Cancer“, 85%) einteilen (Herold 2019 pp. 400–405). Häufig werden auch unterschiedliche histologische Anteile in einem Tumor diagnostiziert, weshalb die Prozentzahlen in der Literatur unterschiedlich sein können. Das NSCLC kann unterschiedliche histologische Ausprägungen aufweisen. So ist hier das Adenokarzinom (Häufigkeit ca. 40%) und das Plattenepithelkarzinom (Häufigkeit ca. 35%) zu nennen (Herold 2019 pp. 400–405). Andere, seltenere Untergruppen des NSCLC sind beispielsweise das adenosquamöse oder das pleomorphe Karzinom. Eine weitere Gruppe bilden die neuroendokrinen Tumoren. Auf der Seite des NSCLC finden sich hierunter das Karzinoid oder das großzellige neuroendokrine Karzinom. Das SCLC ist vorwiegend zentral lokalisiert und hat aufgrund seiner geringen Tumorverdopplungszeit von nur 10-50 Tagen und der frühen Metastasierungsneigung eine schlechte Prognose. In ca. 80% der Fälle liegt bei Diagnosestellung schon eine Metastasierung vor. Zudem löst das SCLC häufig paraneoplastische Endokrinopathien durch Sezernierung von Hormonen wie beispielsweise ACTH oder Calcitonin aus (Herold 2019 pp. 400–405).

1.4 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Das Bronchialkarzinom kann mittels der TNM-Klassifikation in seiner Größe/Ausdehnung und in seinem Regional- und Fernmetastasierungsgrad beschrieben werden. Zusätzlich lassen sich aus der TNM-Klassifikation Stadien von I-IV nach UICC („Union Internationale Contre le Cancer“) erstellen, nach denen sich die verschiedenen Therapiemodelle des Bronchialkarzinoms richten(Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF 2018, Griesinger et al. 2019, Wittekind 2017 pp. 142–150). Beim SCLC ist eine Stadieneinteilung in IVA oder IVB nicht notwendig (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF 2018). Das Stadium IIIA wird aufgrund der therapeutischen Relevanz noch einmal in Unterstadien nach Robinson eingeteilt (Griesinger et al. 2019, Robinson et al. 2007, Robinson et al. 2003). Da die aktuellen Klassifikationen erst im Jahre 2017 modifiziert wurden, sind die Patienten dieser Studie noch nach älteren Klassifikationen eingeteilt worden, weshalb leichte Abweichungen auftreten könnten.
Das SCLC sollte mittlerweile ebenfalls nach der IASLC/UICC 8. Auflage klassifiziert werden, die Einteilung nach der Veterans Administration Lung Study in *„Very Limited Disease“* (VLD), *„Limited Disease“* (LD) und *„Extensive Disease“* (ExD) ist jedoch noch weit verbreitet (Herold 2019 pp. 400–405).

1.5 Therapie

Die Therapie des Bronchialkarzinoms ist für das NSCLC und das SCLC grundsätzlich unterschiedlich, erfolgt bei beiden Ausprägungen aber stadienabhängig unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der Komorbidität, sowie der Lungenfunktion des Patienten (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF 2018). Fast 2/3 der Patienten sind bei Diagnosestellung bereits inoperabel, da im Frühstadium meist keine Symptome auftreten, was zu einer generell schlechten Prognose des Bronchialkarzinoms führt (Herold 2019 pp. 400–405).
Die Hauptkomponenten der Therapie sind eine Operation, welche vor allem im Frühstadium durchgeführt wird, die Radiotherapie, Chemotherapie, Immuntherapie, *targeted therapy* und die *Best Supportive Care* (BSC; bei weit fortgeschrittener Erkrankung und/oder schlechtem Performance-Status) (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF 2018). Beim SCLC wird sehr häufig eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung angewendet (Slotman et al. 2007), zusätzlich ist die Chemotherapie aufgrund der hohen Chemosensitivität des SCLC eine sehr wichtige Komponente (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF 2018).

1.5.1 Thorakale Radiotherapie

Eine thorakale Radiotherapie wird üblicherweise mittels 3D-konformaler Bestrahlungstechnik durchgeführt.
Das Zielvolumen umfasst je nach Bestrahlungskonzept die makroskopische Tumorausdehnung (Primärtumor und befallene Lymphknoten) und/oder die mediastinalen Lymphknoten. Bei palliativer Intention wird das Zielvolumen symptomorientiert beschränkt. Bei der elektiven Bestrahlung des Mediastinums bei makroskopisch nicht betroffenen Lymphknoten ist eine höhere lokoregionale Tumorkontrolle mit niedrigeren Lokalrezidivraten abzuwägen gegen das Risiko erhöhter Toxizität mit Nebenwirkungen (Wannemacher, Debus & Wenz 2006 p. 489).

1.6 Prognostische Faktoren für das Überleben

Als wichtigster unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben von Patienten mit Bronchialkarzinom wird das Tumorstadium, welches die Tumorausbreitung beschreibt, angegeben (Gester et al. 2016, Woodard, Jones & Jablons 2016), gefolgt von der Histologie mit einem schlechteren Überleben bei Patienten mit SCLC (Herold 2019 pp. 400–405). Der Performance-Status der Patienten, welcher den allgemeinen Gesundheitsstatus des Patienten beschreibt, wird ebenfalls als wichtiger prognostischer patientenbezogener Faktor genannt mit einem Nachteil für Patienten mit Vorerkrankungen oder gesundheitlich bedingten Einschränkungen des täglichen Lebens (Iachina et al. 2015, Simmons et al. 2015). Das Patientenalter mit einem schlechteren Überleben älterer Patienten (Tas et al. 2013, Woodard, Jones & Jablons 2016), das Geschlecht mit einem Überlebensvorteil für weibliche Patienten (Nakamura et al. 2011, Woodard, Jones & Jablons 2016) und die histologische Differenzierung in Form des Gradings mit einem Nachteil für Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren (Kuo et al. 2014, Sun et al. 2006) sind ebenfalls bekannte beeinflussende Parameter.

Desweiteren wird die Durchführung einer kurativen Operation mit einem besseren Überleben in Zusammenhang gebracht (Hubbard et al. 2012).
Bei Patienten im Stadium IV besteht seit wenigen Jahren bei PD-L1-Expression die Möglichkeit der Immuntherapie (z.B. mit Pembrolizumab), welche mit einem höheren progressionsfreien Überleben und höheren Gesamtüberleben verbunden ist (Reck et al. 2016)(s. Kap. 4.4 „Ausblick“).

1.7 Nebenwirkungen der Radiotherapie

Im Rahmen einer Radiotherapie werden akute von chronischen Nebenwirkungen unterschieden. Sie werden als akute Nebenwirkungen definiert, wenn sie bis zum 90. Tag nach Bestrahlung auftreten, während sie ab dem 91. Tag als chronische Nebenwirkungen bezeichnet werden. Chronische Nebenwirkungen können sich entweder aus akuten Nebenwirkungen entwickeln und werden als Folge *„consequential late effects“* genannt, können aber auch erst viel später unabhängig von akuten Folgen auftreten (Wannemacher, Debus & Wenz 2006 pp. 232–233).
Bei der thorakalen Bestrahlung des Bronchialkarzinoms stehen vor allem Nebenwirkungen der Lunge (akute Nebenwirkungen als Pneumonitis und späte Nebenwirkungen als fibrotische Lungenveränderungen), des Ösophagus, des Herzens und des Rückenmarks im Vordergrund (Wannemacher, Debus & Wenz 2006 p. 496). Fragebögen der LENT-SOMA-Klassifikation, welche von der EORTC und der RTOG als Messinstrument gemeinsam entwickelt wurden (Pavy et al. 1995), eignen sich sehr gut zur Evaluation von Spätnebenwirkungen nach Bestrahlung bei langzeitüberlebenden Patienten (s. Kap. 2.5.4.2).
Der Entstehungsmechanismus der fibrotischen Lungenveränderungen liegt in der Schädigung von Pneumozyten und Endothelzellen durch die Bestrahlung, welche eine Zytokinreaktion mit Proteasen- und Wachstumsfaktorausschüttung und akuter Pneumonitis, sowie im weiteren Verlauf eine chronische Inflammation mit oxidativem Stress, Hypoxie und Umbau durch Fibroblasten und neue Gefäßzellen auslöst. Resultierend entsteht eine verminderte mukoziliäre Clearance mit vermehrtem Husten bis zur restriktiven Lungenfunktionsminderung, welche mit Dyspnoe und chronischer Hypoxie einhergehen kann (Giridhar et al. 2015). Die Lungenfibrose ist zeitlich deutlich abzugrenzen von der akuten Pneumonitis, entsteht meist erst nach 1-2 Jahren und ist irreversibel, während sich die akute Pneumonitis noch vollständig zurückbilden kann (Zanoni et al. 2019).

1.8 Lebensqualität

Die Lebensqualiät der Patientinnen und Patienten ist ein wichtiger Faktor, um das subjektive Wohlbefinden nach onkologischer Therapie besser einschätzen und einordnen zu können (Kluetz, O’Connor & Soltys 2018).
Zur Evaluation der Lebensqualität von Bronchialkarzinompatienten eignen sich die Fragebögen der EORTC „QLQ-C30“ zur Erhebung der allgemeinen onkologischen Lebensqualität und „QLQ-LC13“ zur Erhebung der Lebensqualität spezifisch für das

Organ Lunge (s. Kap. 2.8.4). Sie sind als verlässliches und valides Messinstrument angesehen und beschreiben die Lebensqualität in Bezug auf körperliche, psychologische und soziale Aspekte (Aaronson et al. 1993).
Die globale Lebensqualität der Normalbevölkerung Europas nach Ausfüllung der Bögen der EORTC liegt in der Altersspanne 60-69 Jahre für Frauen bei einem MW von 65,6 Punkten (SD 22,3) und für Männer bei einem MW von 67,0 Punkten (SD 20,8) auf einer Skala von 0-100 Punkten, wobei ein hoher Wert mit einer hohen Lebensqualität einhergeht (Nolte et al. 2019).
Patienten mit Bronchialkarzinom haben im Vergleich mit der altersstandardisierten Normalbevölkerung und ebenfalls im Vergleich mit Patienten anderer Karzinome eine geringere Lebensqualität. Ein Viertel der langzeitüberlebenden Patienten leiden unter einer Verringerung der körperlichen Fähigkeit (vor allem durch Fatigue oder respiratorische Symptome wie Dyspnoe) oder unter depressiven Symptomen (Sugimura & Yang 2006).

1.9 Ziele / Fragestellungen der Arbeit

- Welche klinischen und therapeutischen Faktoren nehmen Einfluss auf das Überleben der Patienten mit Bronchialkarzinom, die eine thorakale Bestrahlung erhalten haben?
- Was sind die häufigsten Spätfolgen der langzeitüberlebenden Patienten mit Bronchialkarzinom nach Radiotherapie?
- Wie ist die Lebensqualität dieser Patienten nach Bestrahlung?

2. Material und Methoden

2.1 Auswahl der Patienten

Die Arbeit besteht aus n = 202 Patienten mit diagnostiziertem Bronchialkarzinom, von denen n = 159 Patienten (79,5%) ein NSCLC und n = 41 Patienten (20,5%) ein SCLC aufwiesen, bei n = 2 Patienten war die Histologie nicht bekannt. Voraussetzung für die Aufnahme in die Doktorarbeit waren sowohl die thorakale Bestrahlung des Bronchialkarzinoms als auch die Behandlung (auch Nachsorge oder Metastasenbestrahlung) in der radioonkologischen Abteilung des Universitätsklinikums Düsseldorf in den Jahren 2004-2008.
Daraus ergab sich ein Bestrahlungszeitraum zwischen 1993-2008 (Median: 2005). Das mediane Lebensalter zum Zeitpunkt der thorakalen Bestrahlung betrug 65 Jahre (Mittelwert 63,62 Jahre; Minimum 36 Jahre, Maximum 85 Jahre).
In der Studie befinden sich deutlich mehr Männer (n = 145; 71,8%) als Frauen (n = 57; 28,2%).
Bei n = 79 Patienten (39,1% des Gesamtkollektivs) waren bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen vorhanden.
Ein kurativ es Bestrahlungskonzept bestand bei n = 115 Patienten (56,9%), während bei n = 87 Patienten (43,1%) ein palliatives Bestrahlungskonzept gewählt wurde. Die Definition dieser Konzepte ist in Kap. 3.1.3.1.1 aufgeführt.
Die Stichprobe wurde aus den elektronisch gespeicherten Arztbriefen der Radioonkologie der Jahre 2004-2008 erstellt. Zufällig ausgewählt wurden initial n = 212 Patienten mit den Suchkriterien Bronchialkarzinom und thorakale Bestrahlung. Bei der Datenerhebung stellte sich heraus, dass n = 6 der 212 Patienten nicht den Einschlusskriterien entsprachen, weshalb sie nachfolgend nicht mehr berücksichtigt und aus der Studie ausgeschlossen wurden. Im Verlauf der Kontaktaufnahme mit den Patienten lehnten insgesamt n = 4 Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten den Einschluss in die Studie ab. Sie wurden aus der Studie ausgeschlossen und alle sie betreffenden Daten wurden entfernt, sodass sich letztendlich eine Stichprobe von n = 202 Patienten ergab.
Die vorliegende Arbeit wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Studiennummer 4554 als prospektiv beurteilt. Es bestanden keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie.

2.2 Flussdiagramm

Im folgenden Flussdiagramm (Abb. 2.2-1) ist der Ablauf zur Datenerhebung des Überlebensstatus, der Patientenauswahl, Einbestellung und der Erhebung der Todesursache grafisch dargestellt, um eine bessere Übersicht zu gewährleisten.

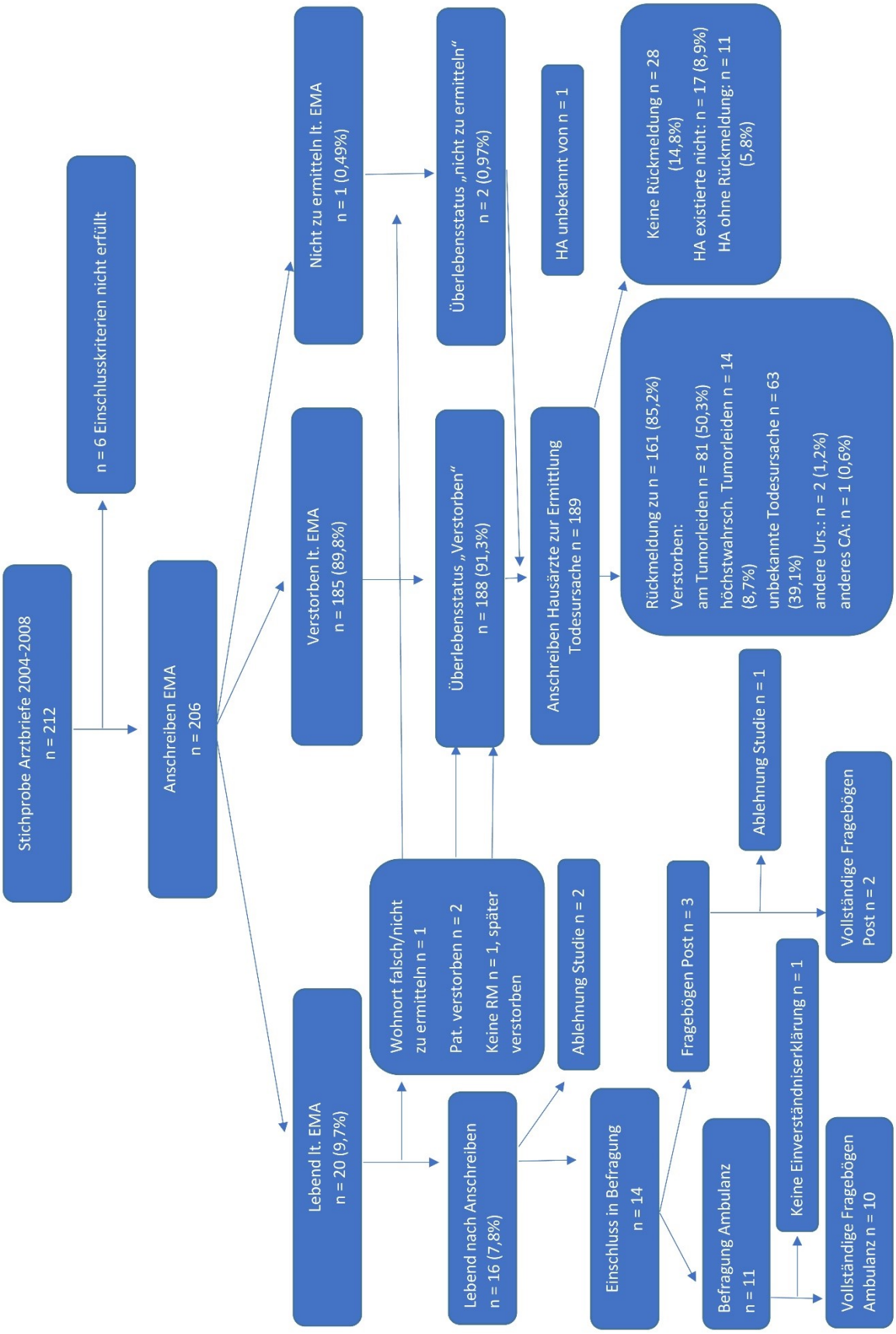

Abb. 2.2-1: Flussdiagramm Patientenkollektiv mit Verlauf Datenerhebung, Patientenkontaktierung, Anschreiben Einwohnermeldeämter und Hausärzte; EMA = Einwohnermeldeamt, lt. = laut, RM = Rückmeldung, HA = Hausarzt, höchstwahrsch. = höchstwahrscheinlich, Urs. = Ursache, CA = Karzinom

2.3 Anschreiben der Einwohnermeldeämter

Anhand der in den Arztbriefen vorhandenen Patientendaten wurden per Post die zuständigen Einwohnermeldeämter angeschrieben (s. Anhang), um den Überlebensstatus zu ermitteln. Bei noch lebenden Patienten konnte somit die aktuelle Adresse erhalten werden, bei verstorbenen Patienten das Sterbedatum.
Auf alle Anfragen bezüglich der n= 206 Patienten konnten Rückmeldungen der Einwohnermeldeämter erhalten werden. Demnach waren n = 185 Patienten bereits verstorben (89,8%), wobei das Sterbedatum bei drei Patienten nicht bekannt war (1,5% der Verstorbenen). Bei einem Patienten (0,49%) konnte das Einwohnermeldeamt den Überlebensstatus nicht feststellen. Laut Einwohnermeldeamt sollten 20 Patienten überlebt haben (9,7%), was sich nach dem Anschreiben der Patienten per Post als falsch herausstellte. Es hatten nur 16 Patienten überlebt (7,8%), da zwei der zunächst als lebend deklarierten Patienten doch verstorben waren, ein Patient bei fehlender Rückmeldung im Verlauf der Studie starb und der Überlebensstatus einer Patientin nicht zu ermitteln war. Es waren also insgesamt 188 Patienten verstorben (91,3 %), bei zwei Patienten war der Überlebensstatus nicht zu ermitteln (0,97%) und 16 Patienten (7,8%) hatten überlebt.

2.4 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte über das Krankenhausinformationssystem „Medico“ des Universitätsklinikums Düsseldorf und die o.g. Arztbriefe der Radioonkologie.
Eingetragen wurden die Daten in Microsoft Excel 2007 bzw. 2013.
Folgende Daten wurden erhoben:
Tumorbezogene Daten:

- Datum der Erstdiagnose
- Tumorseite (rechts, links, beidseitig, zentral)
- Tumorlokalisation (Oberlappen, Mittellappen, Unterlappen, zentral, apikal, Hauptbronchus, mediastinal, hilär, paratracheal, zervikal)
- Tumorinfiltration anderer Strukturen
- Kompression anderer Strukturen durch den Tumor
- Histologie
- Grading
- UICC-Stadium
- TNM-Stadium
- SCLC-Klassifikation (very limited disease, limited disease, extensive disease)
- Regionalmetastasen-Lokalisation
- Fernmetastasen-Anzahl: dichotomisiert in 1 = 1-3 Fernmetastasen, 2 = >3 Fernmetastasen
- Fernmetastasen-Lokalisation

Informationen zur Radiotherapie:

- Bestrahlungstechnik, aufgeteilt in zwei Gruppen: 1 = 3D-konformale Bestrahlung, 2 = stereotaktische Bestrahlung

- Fraktionierung/Einzeldosis/Tag in Gy: 2x 1,5 Gy, 1,8 Gy, 2 Gy, 3 Gy, 4 Gy, 8 Gy
- Boost: J/N
- Boostdosis in Gy
- Gesamtdosis in Gy
- Bestrahlungslokalisation
- Bestrahlungskonzept: neoadjuvant J/N, adjuvant J/N
- Bestrahlung bzgl. Chemotherapie: 1 = nur Radiotherapie, 2 = Radiochemotherapie, 3 = Radiochemotherapie in ESPATÜ-Studie
- Datum des letzten Tages der Bestrahlung

Informationen zu additiven Radiotherapien:

- Additive Bestrahlung J/N
- Anzahl der additiven Bestrahlungen (Minimum 1, Maximum 3)
- Lokalisation der ersten, zweiten und dritten additiven Bestrahlung (1 = zerebral, 2 = kutan, 3 = ossäre Metastasen, 4 = Trachea, 5 = Lymphknoten axillär/klavikulär/zervikal, 6 = Lunge, 7 = Mediastinum, 8= Thoraxwand)
- Falls zerebrale Bestrahlung: Art der zerebralen Bestrahlung (1 = prophylaktische Ganzhirnbestrahlung, 2 = therapeutische Ganzhirnbestrahlung, 3 = stereotaktische Hirnbestrahlung, 4 = Teilhirnbestrahlung)
- Erste, zweite und dritte Bestrahlung: neoadjuvant, adjuvant oder keine OP
- Fraktionierung/Einzeldosis der additiven Bestrahlungen
- Gesamtdosis der additiven Bestrahlungen
- Datum des letzten Tages der ersten, zweiten und dritten additiven Bestrahlung

Informationen zur Operation:

- Operation des thorakalen Bronchialkarzinoms stattgefunden J/N
- OP-Datum
- OP-Intention: kurativ, palliativ, Metastasenresektion
- Anatomische Resektion oder atypische Resektion
- Art der Operation: Pneumonektomie, Lobektomie, Bilobektomie, Segmentresektion, Lymphadenektomie, Resektion infiltrierter Strukturen, Stentimplantation, Lasertherapie
- Ort der Metastasenresektion
- R-Klassifikation: 0 = R0, 1 = R1

Additiver Tumor:

- Additiver Tumor vorhanden J/N
- Additiver Tumor metastasiert J/N
- Art/Lokalisation
- Datum der Erstdiagnose

Chemotherapie:

- Art der Zytostatika bekannt J/N

- Art des Zytostatikums: Platinanaloga (Cisplatin, Carboplatin), Vinca-Alkaloide, Topoisomerase-Hemmer-1, Topoisomerase-Hemmer-2, Taxane, Pyrimidinanaloga, Alkylanzien, Folsäureantagonisten, Anthrazykline
- Bestimmte Chemotherapie-Schemata: ACO-Schema, EPIC-Schema
- Anzahl der Zyklen der einzelnen Zytostatika
- Gesamtanzahl der Chemotherapiezyklen
- Datum der ersten und der letzten Chemotherapie

Informationen zu Rezidiv oder Progress:

- Rezidiv/Progress durch zusätzliches Karzinom J/N
- Lokales bronchiales Zweitkarzinom mit anderer Histologie J/N
- Lokalrezidiv J/N
- Lokalisation des Lokalrezidivs
- Unbekannter Progress J/N
- Lokalprogress J/N
- Lokalprogress des Tumors oder von Lymphknoten-Metastasen
- Progress bestehender Metastasen J/N inklusive Lokalisation
- Neu entstandene Metastasen J/N
- Lokalisation der neu entstandenen Metastasen
- Anzahl der neuen Fernmetastasen dichotomisiert in 1 = 1-3 Fernmetastasen, 2 = >3 Fernmetastasen
- Komplikation: pathologische Fraktur, Querschnittsymptomatik, Pleurakarzinose, Lymphangiosis carcinomatosa, Peritonealkarzinose, Meningeosis carcinomatosa, Ösophagotracheale Fistel
- Datum erster Rezidiv-/Progressbefund, Datum letzter Rezidiv-/Progressbefund
- Komplette Remission J/N

Begleiterkrankungen:

- Atemwegserkrankungen J/N: z.B. COPD, Asthma, Lungenemphysem, Lungenfibrose
- Herz-/Kreislauferkrankungen J/N: z.B. KHK, Myokardinfarkt, arterielle Hypertonie, pAVK, Apoplex
- Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 J/N
- Hypercholesterinämie J/N
- Nierenerkrankungen J/N: z.B. Niereninsuffizienz, Schrumpfnieren
- Infektionserkrankungen J/N: HIV, Hepatitis B, C
- Ösophagus- oder Magenerkrankungen J/N: z.B. Refluxösophagitis, Gastritis, Ulcera
- Gallenerkranungen J/N: z.B. Cholezystitis, Cholezystolithiasis
- Psychische Erkrankungen J/N: z.B. Depression, Demenz, Verwirrtheit
- Schilddrüsenerkrankungen J/N: z.B. Hyperthyreose, Hypothyreose, Morbus Hashimoto
- Orthopädische Erkrankungen J/N: z.B. Osteoporose, Arthrose

- Neurologische Erkrankungen J/N: auch neurologische Symptome von Hirnmetastasen, Morbus Alzheimer, Epilepsie
- Hauterkrankungen J/N: z.B. Psoriasis vulgaris, Neurodermitis
- Lebererkrankungen J/N: z.B. Leberzirrhose, Steatosis hepatis
- Rheumatische Erkrankungen J/N: z.B. Rheumatoide Arthritis
- Adipositas J/N
- Thrombose J/N: Auftreten eines thrombotischen Ereignisses: z.B. TVT, Lungenembolie
- Rekurrenzparese J/N: tumor- oder OP-bedingt

Risikofaktoren:

- Nikotinabusus J/N
- Falls bekannt: Angabe der Pack Years (PY)

Akute radiogene Nebenwirkungen:
Aufgeteilt in Grad 0-4 nach CTC (Common Toxicity Criteria, siehe Anhang) (Müller et al. 1999). Die Informationen wurden aus den Arztbriefen der Strahlentherapie entnommen und sind leider nicht vollständig, da nicht in allen Arztbriefen Angaben zu akuten Nebenwirkungen vorhanden waren. Diese Erhebung dient nur zur Ergänzung.

- **Haut:**

Grad 0	Keine Symptome
Grad 1	Geringes Erythem, Epilation, trockene Desquamation, reduzierte Schweißsekretion
Grad 2	Mäßiges Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolyse (< 50%), mäßiges Ödem; lokale Therapie möglich
Grad 3	Ausgeprägtes Erythem, konfluierende, feuchte Epitheliolyse (50%), starkes Ödem; intensive lokale Therapie nötig
Grad 4	Tiefe Ulzera, Hämorrhagie oder Nekrose; operative Therapie nötig

Tabelle 2.3-1: CTC-Kriterien Haut/Unterhaut lokal (im Strahlenfeld) Grad 0-4

- **Lunge:**

Grad 0	Keine Pneumonitis
Grad 1	Röntgenzeichen ohne Symptome
Grad 2	Geringe Symptome; Steroide nötig
Grad 3	Starke Symptomatik; Sauerstoff nötig
Grad 4	Assistierte Beatmung nötig

Tabelle 2.3-2: CTC-Kriterien Pneumonitis Grad 0-4

- **Gastro-Intestinal-Trakt:**

Grad 0	Keine Dysphagie
Grad 1	Geringes Wundsein, Erytheme oder schmerzlose Erosionen
Grad 2	Mäßig schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Erosionen oder mäßige Dysphagie; keine Analgetika nötig
Grad 3	Stark schmerzhafte Dysphagie, Ödeme oder Ulzera; keine feste Nahrungsaufnahme möglich oder Analgetika nötig
Grad 4	Kompletter Verschluss oder Perforation: enterale oder parenterale Ernährung

Tabelle 2.3-3: CTC-Kriterien Ösophagitis/Dysphagie Grad 0-4

2.5 Einbestellung der Patienten

2.5.1 Einladung per Post

N = 20 Patienten, welche laut Einwohnermeldeämtern noch leben sollten, wurden im Oktober 2014 per Post angeschrieben und zwischen November 2014 und Januar 2015 in die strahlentherapeutische Ambulanz des Uniklinikums Düsseldorf einbestellt (Anschreiben siehe Anhang). Per Post wurde ihnen ein Termin zugeteilt, den sie telefonisch in der strahlentherapeutischen Ambulanz bestätigen oder verschieben konnten.

Es stellte sich heraus, dass die Angaben der Einwohnermeldeämter bei drei Patienten falsch waren. Zwei von ihnen waren bereits verstorben (die Einwohnermeldeämter wurden noch einmal angeschrieben und das Sterbedatum konnte erhalten werden), der Wohnort einer Patientin war falsch und ihr Überlebensstatus konnte nicht weiter ermittelt werden.

Ein Patient meldete sich nicht zurück. Später stellte sich heraus, dass er im Juni 2015 am Tumorleiden verstorben war (Information von Einwohnermeldeamt und letztem Arztbrief).

Zwei Patienten lehnten den Einschluss in die Studie sofort ab, zwei weitere taten dies im weiteren Verlauf.

Alle lebenden Patienten, welche den Einschluss in die Arbeit ablehnten oder keine Einverständniserklärung unterschrieben, wurden aus der Arbeit ausgeschlossen und alle sie betreffenden Daten gelöscht (n = 4).

2.5.2 Telefonische Befragung

Drei Patienten konnten aus gesundheitlichen Gründen nicht in der Ambulanz erscheinen. Ihnen wurden die Fragebögen per Post zugeschickt. Mit zweien dieser Patienten wurden die Fragebögen und der Anamnesebogen mit telefonischer Hilfe ausgefüllt. Die Fragebögen zur Lebensqualität, sowie die Einverständniserklärung füllten die Patienten selbstständig aus und schickten sie per Post zurück.

Der dritte per Post angeschriebene Patient meldete sich nicht zurück. Später stellte sich auf Nachfrage heraus, dass er doch nicht in die Arbeit eingeschlossen werden wollte.

2.5.3 Untersuchung und Gespräch in der Ambulanz

In der Ambulanz erschienen somit 11 Patienten. Im Wartebereich wurden ihnen die Fragebögen der EORTC „QLQ30“ und „LC13“ (siehe Anhang) zur Befragung der Lebensqualität ausgehändigt, welche sie vor dem Gespräch selbstständig ausfüllten. Außerdem erhielten sie eine Einverständniserklärung zur Studienteilnahme (siehe Anhang), welche sie unterschrieben zurückgaben.
Die Befragung der Patienten dauerte durchschnittlich pro Patient 45 Minuten. Im Untersuchungszimmer wurden die Fragebögen zu den Spätnebenwirkungen der Bestrahlung (LENT-SOMA-Kriterien) zusammen mit dem Patienten ausgefüllt. Zusätzlich wurde ein Anamnesebogen erstellt. Mit einer körperlichen Untersuchung bezüglich der Auskultation von Herz und Lunge, sowie Begutachtung der Haut im ehemaligen Bestrahlungsfeld, wurde die Befragung abgeschlossen.
Mit einer Digitalkamera der Firma „PENTAX“ wurden Fotoaufnahmen von auffälligen Stellen der Haut im ehemaligen Bestrahlungsfeld angefertigt. Mit der Anfertigung dieser Aufnahmen waren die Patienten einverstanden (s. Anlage Einverständniserklärung).
In den Wochen nach der Untersuchung stellte sich heraus, dass eine Patientin ihre Einverständniserklärung nicht unterschrieben hatte, obwohl sie bereits die Fragebögen ausgefüllt hatte und sich untersuchen ließ. Sie weigerte sich, die ihr erneut zugeschickte Einverständniserklärung zu unterschreiben und zurückzusenden, womit sie aus der Arbeit ausgeschlossen wurde.
Es existieren zur Auswertung Fragebögen von n = 12 Patienten.

2.5.4 Die Fragebögen

2.5.4.1 EORTC-Fragebögen zur Lebensqualität

Zur Befragung der Patienten bezüglich der Lebensqualität wurden Fragebögen der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) verwendet, entwickelt von der „Quality of Life Group“.
Diese bestehen aus dem Basisfragebogen „Quality of Life Questionnaire-Core 30 Items“ (QLQ-C30, Version 3.0, siehe Anhang) und dem Modulfragebogen speziell zur Lunge „Quality of Life Questionnaire-Lung-Cancer 13 Items“ (QLQ-LC13; siehe Anhang). Bei diesen Fragebögen handelt es sich um ein international reliables und valides Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität (Aaronson et al. 1993).
Der Fragebogen QLQ-C30 besteht aus 30 Einzelfragen und beinhaltet sowohl Multi-Item-Skalen, für deren Messung mehrere Fragen beantwortet werden müssen, als auch Einzel-Item-Skalen. Er setzt sich zusammen aus fünf Multi-Item-Funktionsskalen (körperliche, Rollen-, emotionale, kognitive und soziale Funktion), drei Multi-Item-Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen und Schmerz), sechs Einzel-Item-Symptomskalen (Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus bzw. der Einschätzung der globalen Lebensqualität, bestehend aus zwei Fragen. Die möglichen

Antworten bestehen aus den Werten 1 bis 4 (Range: 3). Eine Ausnahme bilden die zwei Fragen zur Lebensqualitäts-Skala, bestehend aus den Werten 1 bis 7 (Range:6). Zu jeder Multi-Item-Skala gehört eine bestimmte Anzahl von Fragen, von denen keine Frage in mehreren Skalen vorkommt (Fayers et al. 2001). In Tab. 2.4.3.1-1 sind die verschiedenen Items mit ihren Ausprägungen aufgeführt.

Bezeichnung	Abkürzung Skala	Anzahl der Items	Item-Spannbreite (*Range*)	Fragen-Nr. (Version 3.0)
Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität	QL2	2	6	29, 30
Funktionsskalen				
Körperliche Funktion	PF2	5	3	1-5
Rollenfunktion	RF2	2	3	6, 7
Emotionale Funktion	EF	4	3	21-24
Kognitive Funktion	CF	2	3	20, 25
Soziale Funktion	SF	2	3	26, 27
Symptomskalen				
Müdigkeit	FA	3	3	10, 12, 18
Übelkeit und Erbrechen	NV	2	3	14, 15
Schmerzen	PA	2	3	9, 19
Dyspnoe	DY	1	3	8
Schlaflosigkeit	SL	1	3	11
Appetitlosigkeit	AP	1	3	13
Verstopfung	CO	1	3	16
Durchfall	DI	1	3	17
Finanzielle Schwierigkeiten	FI	1	3	28

Tabelle 2.4.3.1-1: Übersicht der unterschiedlichen Skalen und Items des QLQ-C30; Nr. = Nummer

Um die lungenspezifischen Lebensqualitätsaspekte zu erfassen, wurde der Modulfragebogen QLQ-LC13 verwendet. Dieser wurde zusammen mit dem QLQ-C30-Fragebogen entwickelt, wird immer in Verbindung mit diesem verwendet und ist ein klinisch valides und nützliches Instrument, um krankheits- und therapiespezifische Symptome von Lungenkarzinompatienten, welche an klinischen Studien teilnehmen, beurteilen zu können (Bergman et al. 1994).
Der Fragebogen QLQ-LC13 besteht aus 13 Fragen und beinhaltet nur Symptomskalen, zusammengesetzt aus einer Multi-Item-Skala (bestehend aus drei Fragen) bezüglich Dyspnoe und neun Einzel-Item-Skalen. Er beinhaltet sowohl Fragen, welche krebsassoziierte Symptome (Husten, Hämoptyse, Dyspnoe und Schmerz in Brust,

Arm/Schulter oder anderen Lokalisationen) als auch therapieassoziierte Symptome (wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie und Alopezie) evaluieren. Zusätzlich beinhaltet er eine Frage zur Schmerzmedikation und deren Wirkungseffektivität, welche in der normalen Auswertung aber nicht enthalten ist und zusätzlich mit angegeben wird. Alle möglichen Antworten bestehen aus den Werten 1 bis 4 (Range: 3). In Tabelle 2.4.3.1-2 sind die verschiedenen Items und ihre Ausprägungen aufgeführt (Fayers et al. 2001). Beide Fragebögen wurden von der EORTC ins Deutsche übersetzt (Cull & others 2002).

Bezeichnung	Abkürzung Skala	Anzahl der Items	Item-Spannbreite (Range)	Fragen-Nr. (Version 3.0)
Symptomskalen				
Dyspnoe	LCDY	3	3	33, 34, 35
Husten	LCCO	1	3	31
Bluthusten	LCHA	1	3	32
Wunder Mund	LCSM	1	3	36
Schluckbeschwerden	LCDS	1	3	37
Periphere Neuropathie	LCPN	1	3	38
Haarausfall	LCHR	1	3	39
Brustschmerz	LCPC	1	3	40
Arm- oder Schulterschmerzen	LCPA	1	3	41
Schmerz an anderer Lokalisation	LCPO	1	3	42

Tabelle 2.4.3.1-2: Übersicht der einzelnen Skalen und Items des QLQ-LC13; Nr. = Nummer

2.5.4.2 LENT-SOMA-Kriterien

Die LENT-SOMA-Kriterien (LENT = *„late effects of normal tissues“*) wurden 1993-1995 von den Arbeitsgruppen der EORTC und RTOG gemeinsam entwickelt, um ein gemeinsames Messinstrument zu erstellen, welches einen direkten Vergleich zwischen dem Nutzen der verschiedenen therapeutischen Ansätze beider Organisationen ermöglichen kann (Pavy et al. 1995). Dies schien als eine Notwendigkeit, um die Datenaufzeichnung zu standardisieren, zu verbessern und die toxischen Effekte auszuwerten (Mornex et al. 1997). Mittlerweile wurde die LENT-SOMA-Klassifikation durch zahlreiche klinische Studien validiert und häufig verwendet, da sie der ursprünglichen EORTC-RTOG-Klassifikation in vielerlei Hinsicht überlegen ist (Wannemacher, Debus & Wenz 2006 p. 245).
Es existieren LENT-SOMA-Tabellen zu 38 verschiedenen Organsystemen, die je nach Bestrahlungsregion individuell zur Bestimmung der Nebenwirkungen zusammengesetzt werden können. LENT-SOMA-Kriterien umfassen vier Schweregrade (Grad 1: gering/leicht, Grad 2: mäßig/deutlich, Grad 3: ausgeprägt/schwer, Grad 4:

lebensbedrohlich). Hinzu kommen Grad 0 (keine Nebenwirkungen) und Grad 5 (letale organspezifische Nebenwirkungen) (Seegenschmiedt et al. 2000).
Jede Tabelle besteht aus folgenden Untergruppen:

- SOMA = Subjektiv, Objektiv, Management, Analyse
- **S**ubjektiv: Symptombeschreibung als subjektive Angabe der Patienten
- **O**bjektiv: Beschreibung objektiver Befunde nach körperlicher Untersuchung, bildgebenden Verfahren oder von Laborwerten
- **M**anagement: Beschreibung von Maßnahmen zur Therapie der aufgetretenen Nebenwirkungen, z.B. von Analgetika oder chirurgische Maßnahmen
- **A**nalyse: Angabe von Untersuchungsverfahren zur Quantifizierung und Validierung der Spätnebenwirkungen (z.B. CT/MRT, EKG, EEG, ect.)

Für diese Studie wurden die LENT-SOMA-Kriterien zu den Organsystemen Lunge, Herz, Haut und subkutanes Gewebe, Speiseröhre, Muskulatur/Weichteilgewebe, Rückenmark, periphere Nerven und reifer Knochen herangezogen.
Die Untergruppen „subjektiv“ und „Management“ wurden mit Hilfe der Patienten am Untersuchungstermin ausgefüllt, zum Ausfüllen der Gruppen „objektiv“ und „Analyse“ wurden Befunde der Patienten von Hausarzt oder Lungenfacharzt angefordert (z.B. letzte Röntgenuntersuchung der Lunge, Lungenfunktionsuntersuchung oder EKG). In der Einverständniserklärung (siehe Anlage) gaben die Patienten ihre Zustimmung für diesen Schritt.
Die Fragebögen mit den LENT-SOMA-Skalen finden sich im Anhang.

2.6 Anschreiben der Hausärzte

2.6.1 Anforderung der Befunde für LENT-SOMA-Kriterien

Nach dem Untersuchungstermin, an dem die Patienten die Namen und Adressen ihres Hausarztes sowie größtenteils ihres Lungenfacharztes zur Verfügung gestellt hatten, wurden die betreffenden Ärzte per Post angeschrieben und gebeten, die fehlenden Befunde zur Klassifikation der LENT-SOMA-Kriterien an die Ambulanz der Strahlentherapie des Uniklinikums Düsseldorf zu senden. Die Rückmeldungen gingen sowohl per Post, als auch per Fax ein. Bis auf einen Befund einer Patientin, welcher sich in einer Praxis nicht öffnen ließ, konnten alle Befunde erhalten werden.Die Befunde wurden ausgewertet und einem Schweregrad der LENT-SOMA-Kriterien zugeordnet.

2.6.2 Erhebung der Todesursache

Zur Erhebung der Todesursache stand im Vordergrund, ob der Patient am Tumorleiden oder aus anderer Ursache verstorben war. Falls die genauere Todesursache bei Tumorleiden oder anderer Ursache bekannt war, wurde dies auch festgehalten.
Erhoben wurde die Todesursache der verstorbenen Patienten (n = 188) und versuchsweise der Patienten, deren Überlebensstatus nicht ermittelt werden konnte (n = 2). Die Hausärzte wurden per Post angeschrieben (siehe Anhang). Der Hausarzt eines Patienten blieb leider unbekannt, weshalb nur die Hausärzte von 189 Patienten

angeschrieben wurden. Einige Hausärzte waren für mehrere Patienten zuständig, von manchen Patienten wurden aber auch mehrere Ärzte (zum Teil auch Lungenfachärzte und Krankenhäuser) angeschrieben, um die Todesursache in Erfahrung zu bringen. Insgesamt wurden 176 Briefe abgeschickt, diese Anzahl beinhaltet auch doppelt abgeschickte Briefe zur Erinnerung.
Die Hausarztadressen wurden aus den vorhandenen Arztbriefen entnommen. Die Rückmeldungen gingen, wie im Anschreiben vereinbart, per Post, Fax oder Email ein. Einige Hausärzte meldeten sich nicht sofort zurück, weshalb sie per Telefon erinnert wurden.
Von den Anfragen zu 189 Patienten gingen Rückmeldungen bezüglich der Todesursache von 161 Patienten ein (85,2%), wobei zwei Hausärzte von insgesamt drei Patienten keine Daten herausgeben wollten (diese wurden auch als unbekannt gewertet). Von den 28 Patienten ohne Rückmeldung (14,8%) existierte der Hausarzt von 17 Patienten nicht mehr (8,9%; 15 Hausärzte in Rente o.ä., der Brief kam zurück), wobei zwei Hausärzte jeweils zwei Patienten betreuten. Zu 11 Patienten (5,8%) gingen von noch existierenden Hausärzten keine Rückmeldungen ein (6 Hausarztpraxen, ein Altenzentrum).
Von den 161 Patienten mit Rückmeldungen des Hausarztes waren 81 Patienten (50,3%) am Tumorleiden verstorben. 14 Patienten (8,7%) waren höchstwahrscheinlich am Tumorleiden verstorben, was so definiert wurde, dass sie sich kurz vor ihrem Tod entweder im Hospiz aufgehalten haben oder noch ein deutlicher Tumorprogress diagnostiziert wurde, der endgültige Arztbericht zur Todesursache aber fehlt. Bei 63 Patienten (39,1%) war die Todesursache dem Hausarzt unbekannt, da die Akte des Patienten bereits vernichtet wurde, der Patient dem Hausarzt nicht bekannt war oder nur das Todesdatum, aber keine Ursache bekannt war. Zwei Patienten (1,2%) waren an einer anderen Ursache verstorben, während bei einem Patienten (0,6%) ein anderes Karzinom den Tod verursachte.
Zählt man die 28 fehlenden Rückmeldungen und den fehlenden Hausarzt eines Patienten als unbekannte Todesursache hinzu und betrachtet die Grundgesamtheit der 190 Patienten (n=188 verstorben, n=2 Überlebensstatus unbekannt), ist die Todesursache von 92 Patienten (48,4%) unbekannt, 81 Patienten am Tumorleiden (42,6%), 14 Patienten (7,4%) höchstwahrscheinlich am Tumorleiden, 2 Patienten (1,1%) an einer anderen Ursache und ein Patient (0,5%) an einem anderen Karzinom verstorben.

2.7 Erhebung von Dosis-Volumen-Parametern

Zur Beurteilung der radiogenen Spätfolgen sollten zur Korrelation die Dosis-Volumen-Parameter „V20 Summenlunge“ (in %) und „V30 Herz“ (in %), sowie die mittlere Dosis in Gy („Mean Dose/Average“) von Summenlunge und Herz erhoben werden. Der Parameter „V20“ der Summenlunge ist definiert als das Volumen in % beider Lungen, welches während der gesamten Radiotherapie 20 Gy erhält, der Parameter „V30“ des Herzens als das Volumen in % des Herzens, welches 30 Gy erhält.

Zur Datenerhebung wurden Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) von Summenlunge und Herz verwendet, in denen die Parameter in einem Graphen abgelesen werden können. Die Dosis-Volumen-Histogramme befinden sich in den Unterlagen zur Bestrahlungsplanung (verwendet wurde bei allen Patienten das Bestrahlungsplanungssystem „HELAX“).
Zunächst wurden die Bestrahlungspläne elektronisch im Computersystem der Strahlentherapie des Uniklinikums Düsseldorf gesucht. Da dort aufgrund der verstrichenen Zeit nach Therapieende nicht die Bestrahlungspläne aller Patienten vorhanden waren, wurden die Akten aus der Strahlentherapie der restlichen Patienten bestellt und durchgesehen. Leider waren auch hier in vielen Fällen keine Bestrahlungspläne vorhanden, weshalb die Erhebung der Dosis-Volumen-Parameter nicht vollständig ist. Die Parameter, welche die Summenlunge betreffen, sind von 53,0% (n = 107) der Patienten vorhanden. Die Parameter, welche das Herz betreffen, sind von 24,26% (n = 49) der Patienten vorhanden.
Die Daten wurden nur zur Ergänzung verwendet.

2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm „SPSS Version 23.0“ vorgenommen. Hierzu wurde die erstellte Excel-Tabelle in SPSS eingelesen und entsprechend angepasst. Bei der Erfassung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren mit Mittelwert, Minimum, Maximum, Median und Standardabweichung verwendet.
In allen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ als „signifikant“ und von $p < 0,001$ als „hochsignifikant“ gewertet.

2.8.1 Überlebenskurven nach Kaplan-Meier

Die Auswertung der Überlebenszeiten der Patienten erfolgte in univariater Analyse mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode, wobei die Signifikanz mittels des Log-Rank-Tests untersucht wurde. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren nur noch 12 der in die Arbeit eingeschlossenen Patienten (5,9%) am Leben, während 188 Patienten (93,1%) verstorben waren. Der Überlebensstatus von zwei Patienten konnte nicht ermittelt werden. Bei drei Patienten war das Sterbedatum nicht bekannt, während bei einem Patienten das Erstdiagnosedatum unbekannt war. Diese sechs Patienten (3,0%) wurden in keine der Überlebenskurven und in keine Überlebensrate mit einbezogen, weshalb diese nur mit einer Patientenanzahl von n = 196 bestimmt wurden. Eine Patientin hatte mit 215 Monaten eine extrem lange Überlebenszeit, da die Erstdiagnose des Bronchialkarzinoms bereits 1992 gestellt wurde. Im Jahre 2010 starb sie an einer Exazerbation ihrer COPD. Da zwischen der Überlebenszeit dieser Patientin und den Übrigen 49 Monate liegen, wurde sie als Ausreißer gewertet und in die Überlebenskurven des Gesamtzeitraums nicht mit einbezogen, in die Überlebensraten aber mit eingerechnet. Hier resultiert also eine Stichprobenanzahl von n = 195.
Überlebenskurve Grading: Die Patienten des Gesamtkollektivs wurden bezüglich des Differenzierungsgrades in verschiedene Gruppen eingeteilt. Dieser war bei n = 134

Patienten bekannt. Da das SCLC immer einer G4-Differenzierung entspricht, ließen sich Informationen zum Grading von n = 168 Patienten angeben. Da nur ein Patient einen G1-Tumor aufwies, ließ sich dieser nicht aussagekräftig mit den anderen Ausprägungen vergleichen, weshalb er aus dem Kollektiv der Überlebenskurven ausgeschlossen wurde, ebenso wie die Patienten, die bei allen Überlebenskurven aufgrund fehlender Überlebensmonate ausgeschlossen wurden. Aus diesem Grunde ergab sich eine Gesamtzahl von n=162 Patienten in dieser Überlebenskurve.

2.8.2 Cox-Regression

Mit Hilfe der Cox-Regression können ähnlich der Kaplan-Meier-Methode signifikante Einflussfaktoren auf die Überlebenszeiten identifiziert werden. Im Gegensatz zur Kaplan-Meier-Methode kann auch der Einfluss stetiger Variablen auf die Überlebenszeit untersucht werden. Zusätzlich ist mit der Cox-Regression die Möglichkeit gegeben, unabhängige Einflussfaktoren herauszufiltern, da die Variablen zusätzlich auf Abhängigkeit voneinander geprüft werden. Mittels des Regressionskoeffizienten B und der Hazard-Ratio Exp (B), welche sich aus dem Regressionskoeffizenten berechnen, kann außerdem eine Aussage über die Gewichtung und das Maß der Auswirkung des Einflussfaktors getroffen werden. Bei einer Hazard-Ratio von 1 besteht kein Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen. Je mehr die Hazard-Ratio von der Zahl 1 abweicht, desto größer ist der Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. So ist diese bei Werten über 1 verkürzt, während sie bei Werten unter 1 verlängert ist.
Als Hazard-Funktion wird die Wahrscheinlichkeit pro Zeiteinheit (hier in Monaten) bezeichnet, in der ein Patient im Beobachtungsintervall ein Ereignis erfährt (hier Tod). Das Hazard bezeichnet die momentane Sterberate für eine Patientengruppe. Die Hazard-Ratio ist der Quotient aus den Hazards zweier Gruppen und gibt an, wie viel höher die Sterberate in einer Gruppe im Vergleich zu der in der anderen Gruppe ist. Zu interpretieren ist sie wie ein relatives Risiko (Zwiener, Blettner & Hommel 2011).

2.8.3 Korrelationen

Bei der Untersuchung von Korrelationen zwischen dem Schweregrad chronischer Spätnebenwirkungen und anderen Faktoren, sowie zwischen den Lebensqualitätsskalen und den Bestrahlungsparametern wurde die Spearman-Rangkorrelation verwendet, da die Variablen zwar intervallskaliert, aber nicht normalverteilt waren. Des Weiteren war die Stichprobe der überlebenden Patienten mit n = 12 sehr klein, weshalb parametrische Tests nicht in Frage kamen.

2.8.4 Auswertung der Lebensqualität

Die Auswertung der Fragebögen „QLQ-C30“ und „QLQ-LC13“ der EORTC wurde mit dem „EORTC QLQ-C30 Scoring Manual“ durchgeführt, dem offiziellen Handbuch der EORTC (Fayers et al. 2001).

Die Fragen 1 - 28 des „QLQ-C30“ und alle Fragen (31-43) des „QLQ-LC-13“ können mit Werten zwischen 1-4 bewertet werden und haben eine Spannweite von 3. Tabelle 2.7.4-1 gibt eine Übersicht über die Werte und deren verbale Aussagen.

Wert	Verbale Aussage
1	Überhaupt nicht
2	Wenig
3	Mäßig
4	Sehr

Tabelle 2.7.4-1: Einzelscores der Fragen 1-28 des „QLQ-C30“ und der Fragen 31-43 des „QLQ-LC13“

Die Fragen 29 und 30 des „QLQ-C30“ zur globalen Lebensqualität können mit Werten zwischen 1-7 bewertet werden und haben eine Spannweite von 6. Tabelle 2.7.4-2 gibt eine Übersicht über die Werte und deren verbale Aussagen.

Wert	Verbale Aussage
1	Sehr schlecht
2	
3	
4	
5	
6	
7	Ausgezeichnet

Tabelle 2.7.4-2: Einzelscores der Fragen 29 und 30 des „QLQ-C30“ zur globalen Lebensqualität

Die Auswertung und Berechnung der Werte der verschiedenen Skalen wurde mit Hilfe eines Berechnungscodes als „SPSS syntax file“ aus dem Scoring Manual durchgeführt. Die Berechnung beinhaltet mehrere Schritte, welche im Folgenden aufgeführt sind. Zunächst wird ein sogenannter Rawscore (RS; „Rohwert“) gebildet, welcher dem Mittelwert der zugehörigen Items/Fragen entspricht.
Formel zur Ermittlung des Rawscores:

$$Rawscore\ (RS)\ =\ (I1 + I2 + \cdots + In)/n$$

Aus dem Rawscore wird im zweiten Schritt der Score der einzelnen Skalen oder der Einzelitems berechnet. Eine lineare Transformation wandelt die gestuften Skalen in lineare Skalen mit einem Wert zwischen 0 und 100 um. Die Berechnung der Funktionsskalen unterscheidet sich von der der Symptomskalen und der globalen Lebensqualitätsskala.
Formel zur Berechnung der Funktionsskalen:

$$Wert = \left\{1 - \frac{RS - 1}{Spannweite}\right\} \times 100$$

Formel zur Berechnung der Symptomskalen, Einzelitems und globalen Lebensqualität:

$$Wert = \left\{\frac{RS - 1}{Spannweite}\right\} \times 100$$

Ein hoher Wert der Funktionsskalen und der globalen Lebensqualitätsskala bedeutet, dass der Patient ein hohes Maß an Funktion oder Lebensqualität besitzt, während ein hoher Wert in den Symptomskalen ein hohes Maß an Symptomen oder Einschränkungen bedeutet.

Bei einem Patienten fehlten die Angaben von drei Items (Frage 25, 27 und 37). Da Frage 25 und 27 Bestandteile von Funktionsskalen (Frage 25 kognitive Funktion, Frage 27 soziale Funktion) mit jeweils zwei Items waren, konnte die Funktionsskala mit einem bestehenden Item berechnet werden. Laut „EORTC Scoring Manual“ reicht es zur Auswertung einer Skala aus, wenn 50% der enthaltenen Items vorhanden sind. Da Frage 37 des „QLQ-LC13“ dem Einzelitem Schluckbeschwerden zugehörig ist, konnte kein Wert berechnet werden.

Die Auswertung wurde durch die deskriptive Statistik erreicht. Anschließend wurden die Mittelwerte der überlebenden Patienten mit denen der Allgemeinbevölkerung mittels T-Test für unabhängige bzw. abhängige Stichproben verglichen. Des Weiteren wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt, um Zusammenhänge zwischen der Lebensqualität und therapeutischen Faktoren der Patienten untersuchen zu können.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Patientencharakteristika

3.1.1.1 Geschlecht, Alter und Nikotinkonsum

Unter den insgesamt 202 Patienten dieser Arbeit befanden sich 145 Männer (71,8%) und 57 Frauen (28,2%). Das Erkrankungsalter lag zwischen 36 bis 85 Jahren bei einem medianen Alter von 64 Jahren (MW = 63,62 Jahre) (s. Abb.3.1.1.1-1). Bei 75 Patienten (37,1%) konnte eine positive Anamnese für einen aktiven oder vorangegangenen Nikotinabusus nachgewiesen werden, während ein Patient (0,5%) nie geraucht hatte. Bei 126 Patienten (62,4%) konnten keine Informationen zum Tabakkonsum erhalten werden.

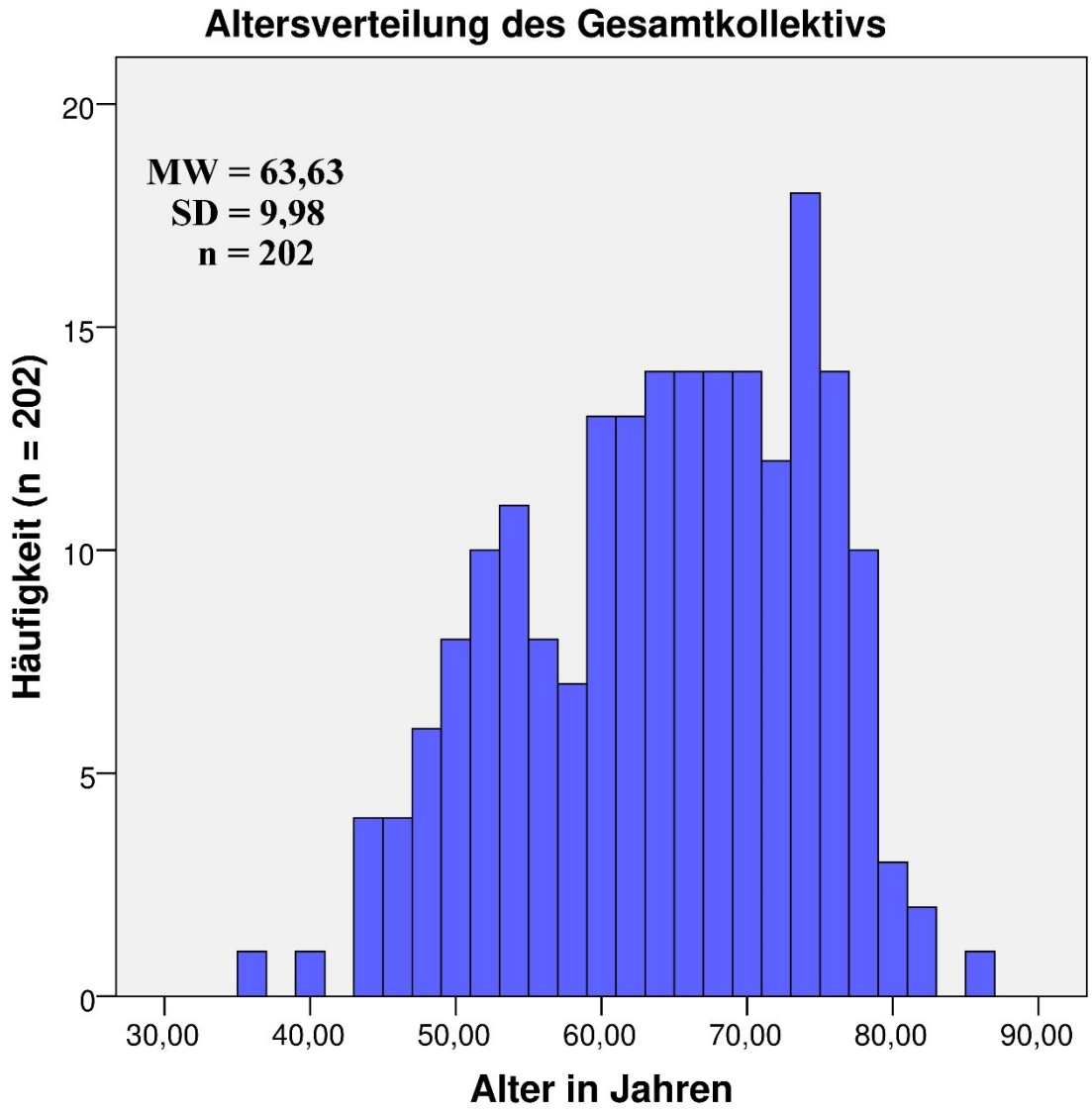

Abb. 3.1.1.1-1: Altersverteilung des Gesamtkollektivs (n = 202); MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

3.1.1.2 Komorbidität der Patienten

Als häufigste Begleiterkrankungen waren bei 77 Patienten (38,1%) Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorhanden, gefolgt von Atemwegserkrankungen bei 48 Patienten (23,8%) und neurologischen Erkrankungen bei 31 Patienten (15,3%), welche auch metastasenbedingte Ausfallerscheinungen beinhalten. 30 Patienten (14,9%) wiesen Magen- oder Ösophaguserkrankungen auf, 17 Patienten (8,4%) hatten bereits ein thrombotisches Ereignis wie eine TVT oder Lungenembolie erlitten, während 16 Patienten (7,9%) einen Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 diagnostiziert hatten. Orthopädische Erkrankungen waren bei 16 Patienten (7,9%) vorhanden, während 11 Patienten (5,4%) Nierenerkrankungen hatten. Von Adipositas waren 10 Patienten (5,0%) betroffen, psychische Erkrankungen bei 9 Patienten (4,5%) vorhanden, gutartige Schilddrüsenerkrankungen bei 9 Patienten (4,5%). Lebererkrankungen wiesen 4 Patienten (2%) auf, während 3 Patienten (1,5%) unter rheumatischen Erkrankungen litten. Gallenwegserkrankungen wiesen 3 Patienten (1,5%) auf. Eine Psoriasis wurde bei 2 Patienten (1%) diagnostiziert, während Infektionserkrankungen wie HIV oder Hepatitis bei 2 Patienten (1%) vorhanden waren.
Da die Begleiterkrankungen lediglich aus vorhandenen Arztbriefen entnommen wurden, besteht kein Anspruch auf Vollständigkeit.

3.1.2 Tumorcharakteristika

3.1.2.1 Tumorlokalisation

Die Tumorseite war bei 201 Patienten (99,5%) bekannt, bei einem Patienten (0,5%) konnte sie aus den Arztbriefen nicht festgestellt werden. Bei 59,7% (n = 120) befand sich der Tumor in der rechten Thoraxhälfte, während er bei 37,3% (n = 75) in der linken Thoraxhälfte vorhanden war. Bei 1,5% (n = 3) der Patienten lag der Tumor zentral im Thorax. Ebenfalls 1,5% (n = 3) der Patienten wiesen beidseitige Tumoren auf.
Die genauere Tumorlokalisation war bei 200 Patienten (99%) bekannt. Von diesen wiesen 95 Patienten (47,0%) den Tumor im Oberlappen auf, bei 5 Patienten (5,3%) im Sinne eines Pancoasttumors im Apex pulmonis. Der Unterlappen war bei 40 Patienten (20%) betroffen. Bei 6 Patienten (3,0%) befand sich der Tumor im Mittellappen der rechten Lunge. Bei 70 Patienten (35,0%) war der Tumor zentral lokalisiert. Hierzu zählen die Lokalisationen Hauptbronchus, Hilus, Mediastinum und paratracheal.

3.1.2.2 Histologie

Die Histologie war bei 200 Patienten bekannt (99% der Gesamtkohorte). Von diesen wiesen 41 Patienten (20,5%) ein kleinzelliges Bronchialkarzinom auf (“SCLC”), während 159 Patienten (79,5%) von einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (“NSCLC”) betroffen waren. Die histologischen Ausprägungen des NSCLC untergliederten sich in das Plattenepithelkarzinom (n = 70, 44%), das Adenokarzinom (n = 63, 39,6%) und seltenere Formen (n = 11, 6,9%). Bei 15 Patienten (9,4%) war die histologische Ausprägung des NSCLC unbekannt.

3.1.2.3 Grading

Der Differenzierungsgrad des Tumors war bei 134 Patienten (66,3%) bekannt. Von diesen wurde der Tumor eines Patienten (0,7%) als G1 eingestuft, während 61 Patienten

(45,5%) einen G2-Tumor, 63 Patienten (47,0%) einen G3-Tumor und 9 Patienten (6,7%) einen G4-Tumor aufwiesen.

3.1.2.4 TNM-Klassifikation

3.1.2.4.1 Tumorgröße

Die Tumorgröße war bei 152 Patienten (75,2%) bekannt. Ein T1-Stadium war bei 13 Patienten (8,6%), ein T2-Stadium bei 60 Patienten (39,5%), ein T3-Stadium bei 31 Patienten (20,4%) und ein T4-Stadium bei 48 Patienten (31,6%) vorhanden.

3.1.2.4.2 Nodalstatus

Bei 27 Patienten (13,4%) blieb der Nodalstatus unbekannt. Bei den übrigen Patienten verteilte sich das N-Stadium wie folgt: 23 Patienten (13,1%) wiesen bei Erstdiagnose keine Regionalmetastasen auf (Stadium N0), während 30 Patienten (17,1%) einen N1-Status, 50 Patienten (28,6%) einen N2-Status und 30 Patienten (17,1%) einen N3-Status aufwiesen. Bei 42 Patienten (24,0%) war ein positiver Nodalstatus vorhanden (N+), während die Anzahl der Lymphknotenmetastasen unbekannt blieb. Insgesamt wiesen also 152 Patienten (75,2% der Gesamtkohorte) bei Erstdiagnose Regionalmetastasen auf.

3.1.2.4.3 primäre Metastasierung

Bei einem Patienten (0,5%) war der Metastasenstatus bei Erstdiagnose unbekannt. Unter den übrigen Patienten fanden sich bei 122 Personen (60,7%) keine Fernmetastasen (M0), während bei 79 Patienten (39,3%) bereits Fernmetastasen vorhanden waren (M1).

3.1.2.5 UICC-Klassifikation

Zur Einteilung wurde die Klassifikation der „*Union internationale contre le cancer*“ (UICC) Version 7 verwendet. Das UICC-Stadium war bei 189 Patienten (93,6%) bekannt. Von diesen befanden sich 6 Patienten (3,2%) im Stadium I, 8 Patienten (4,2%) im Stadium IIa, 25 Patienten (13,2%) im Stadium IIb, 35 Patienten (18,5%) im Stadium IIIa und 36 Patienten (19,0%) im Stadium IIIb. Die meisten Patienten (n = 79, 41,8%) befanden sich bei Erstdiagnose bereits im Stadium IV.

3.1.2.6 Infiltration umgebender Strukturen

Von den eingeschlossenen 202 Patienten wiesen n = 68 (33,7%) eine Infiltration umgebender Strukturen auf. Bei dieser Stichprobe wurde am häufigsten das Mediastinum infiltriert bei 26 Patienten (38,2%), gefolgt von einer Infiltration des Hauptbronchus bei 14 Patienten (20,6%). Bei 8 Patienten (11,8%) ließ sich eine Infiltration der Pleura nachweisen, während bei 7 Patienten (10,3%) der Lappenbronchus betroffen war. Die Hilusgefäße waren infiltriert bei 6 Patienten (8,8%), die Thoraxwand bei 5 Patienten (7,4%) und der Ösophagus bei 4 Patienten (5,9%). Bei jeweils 3 Patienten (4,4%) waren das Neuroforamen, die knöcherne Wirbelsäule, das Herz, sowie die Trachea infiltriert, während bei jeweils 2 Patienten (2,9%) die Vena cava, das supraklavikuläre Gebiet sowie das hiläre oder mediastinale Fettgewebe betroffen waren. Am seltensten infiltriert wurden bei jeweils nur einem Patienten (1,5%) die Leber, das Zwerchfell, die Rippe oder die Aorta. Bei 19 Patienten (27,9%) war eine Kombination mehrerer Infiltrationsorte vorhanden.

3.1.2.7 Kompression umgebender Strukturen

Eine Kompression umgebender Strukturen wiesen 22 Patienten (10,9%) der Gesamtstichprobe auf. Von diesen 22 Patienten wiesen jeweils 7 Patienten (31,8%) eine Kompression der Vena cava und des Lappenbronchus auf. In absteigender Häufigkeit wurden die Pulmonalarterie bei 4 Patienten (18,2%), der Hauptbronchus bei 3 Patienten (13,6%), die Trachea bei 2 Patienten (9,1%), sowie die Aorta bei einem Patienten (4,5%) durch den Tumor komprimiert. Bei 4 Patienten (18,2%) wurden mehrere Strukturen komprimiert.

3.1.2.8 Lokalisation der Regionalmetastasen

Von den 152 Patienten mit positivem Nodalstatus war die Lokalisation der Regionalmetastasen bei 121 Patienten (79,6%) bekannt, während sie bei 31 Patienten (20,4%) nicht bestimmt werden konnte. Die häufigste Lokalisation von Lymphknotenmetastasen fand sich im Mediastinum (n = 110; 90,9%), gefolgt vom Lungenhilus (n = 32; 26,4%), der Supra- und Infraklavikulargrube (n = 11; 9,1%) und der Axilla (n = 5; 4,1%). Jeweils ein Patient (0,8%) hatte Regionalmetastasen in Pleura, Lunge, Halsregion oder Retroperitoneum. Ebenfalls ein Patient (0,8%) wies eine Lymphangiosis carcinomatosa auf.

3.1.2.9 Lokalisation und Anzahl der Fernmetastasen

Die Lokalisation der Fernmetastasen bei Erstdiagnose war bei 91,1% (n = 72) der 79 Patienten mit M1-Status bekannt. Die meisten Patienten waren von pulmonalen Metastasen betroffen (n = 29; 40,3%), gefolgt von ossären (n = 24; 33,3%), zerebralen (n = 23; 31,9%), adrenalen (n = 17; 23,6%), hepatischen (n = 10; 13,9%), renalen (n = 5; 6,9%), kutanen (n = 3; 4,2%) und pleuralen Metastasen (n = 2; 2,8%). Jeweils ein Patient (1,4%) wies Fernmetastasen in der Halsregion, an der Bauchwand, mesenterial oder pararektal auf.
Die Anzahl der Fernmetastasen war ebenfalls bei 72 Patienten (91,1%) bekannt. 1-3 Fernmetastasen waren vorhanden bei 34 Patienten (47,2%), während bei den meisten Patienten (n=38; 52,8%) bereits mehr als 3 Fernmetastasen existierten.

3.1.2.10 Additiver Tumor

Bei 34 Patienten (16,8% der Gesamtkohorte) wurde im Laufe ihres Lebens ein zweiter Tumor diagnostiziert, unabhängig von der Entstehung des Bronchialkarzinoms. Bei zwei Patienten (1% der Gesamtkohorte) traten sogar zwei additive Tumoren auf.
Das Erstdiagnosedatum des additiven Tumors war bekannt bei 30 der 34 Patienten (88,2%), während es bei 4 Patienten (11,8%) unbekannt war. Von den Patienten mit bekanntem Diagnosedatum wurde der additive Tumor bei den Meisten (n = 16; 53,3%) vor dem Bronchialkarzinom diagnostiziert. Eine gleichzeitige Diagnose (bis zu zwei Monate vor oder nach dem Bronchialkarzinom) ließ sich bei 7 Patienten (23,3%) finden, während der additive Tumor bei 5 Patienten (16,7%) erst nach dem Bronchialkarzinom festgestellt wurde. Die beiden Patienten (6,7%) mit zwei additiven Tumoren hatten jeweils eine Diagnose vor und eine Diagnose nach dem Bronchialkarzinom.

Die meisten Tumoren waren im Urogenitaltrakt entstanden (n = 15; 44,1%), gefolgt vom HNO-Bereich (n = 7; 20,6%). Bei 4 Patienten (11,8%) fand sich ein kolorektales Karzinom, während bei zwei Patienten (5,9%) ein Zweitkarzinom in der Lunge bzw. Pleura vorhanden war. Andere Tumore, unter anderem Pankreas- oder Schilddrüsenkarzinom bzw. Lymphome, fanden sich bei 8 Patienten (23,5%).
Bei 7 Patienten (20,6%) war der additive Tumor bereits metastasiert.

3.1.3 Therapiecharakteristika

3.1.3.1 Thorakale Bestrahlung

3.1.3.1.1 Bestrahlungskonzepte

Eine alleinige Radiotherapie erhielten 143 Patienten (70,8%), 59 Patienten (29,2%) erhielten eine simultane Radiochemotherapie. Eine adjuvante Radiotherapie in Anschluss an eine Operation des Bronchialkarzinoms wurde bei 43 Patienten (21,3%) durchgeführt, eine neoadjuvante Radiotherapie vor einer Operation wurde bei 13 Patienten (6,4%) eingesetzt.
Bezüglich der Bestrahlungsintention wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Eine palliative Bestrahlung war definiert mit einer Gesamtdosis ≤ 44 Gy oder einer Gesamtdosis > 44 Gy mit einer Einzeldosis von 3 Gy (n = 2 Patienten mit einer Gesamtdosis von 45 Gy mit 3 Gy Einzeldosis). Zu dieser Gruppe wurden 87 Patienten gezählt (43,1%). Die Bestrahlungsintention wurde als kurativ gewertet, wenn die Gesamtdosis über 44 Gy lag, ausgenommen war eine Einzeldosis von 3 Gy. In dieser Gruppe befanden sich 115 Patienten (56,9%).
Bei 187 Patienten (92,6%) war die Bestrahlungstechnik bekannt. Von diesen wurden 186 Patienten (99,5%) 3D-konformal bestrahlt, während nur ein Patient (0,5%) eine stereotaktische Bestrahlung erhielt.

3.1.3.1.2 Gesamtdosis

Die Gesamtdosis der thorakalen Bestrahlung war bei allen Patienten bekannt. Es handelt sich hier um die Bestrahlung, die den Primarius umfasst, eine additive Bestrahlung später aufgetretener Metastasen ist in Kap. 3.1.3.4 beschrieben. Da sich einige Patienten bei Erstdiagnose bereits im fortgeschrittenen Stadium befanden (s. Kap. 3.1.2.4 – 3.1.2.5), ist hier in vielen Fällen nur noch eine palliative Bestrahlung des Primarius möglich gewesen. Die Gesamtdosis des Gesamtkollektivs reichte von minimal 20,0 Gy bis maximal 71,0 Gy (MW 47,22 Gy, Median 49,3 Gy, SD 12,05 Gy). Die Gesamtdosis der Patienten mit palliativem Bestrahlungskonzept (n = 87) reichte von 20,0 Gy bis 45,0 Gy (MW 35,10 Gy, Median 36,0 Gy, SD 4,20 Gy), die Gesamtdosis der Patienten mit kurativem Bestrahlungskonzept (n = 115) von 44,9 Gy bis 71,0 Gy (MW 56,38 Gy, Median 59,0 Gy, SD 6,78 Gy).
Am häufigsten war eine Gesamtdosis von 36 Gy vorhanden (n = 68, 33,7%), welche im Sinne einer palliativen Bestrahlung mit 5 x 3 Gy/Woche durchgeführt wurde. Am zweit- und dritthäufigsten wurde eine Gesamtdosis von 59,4 Gy (n = 30; 14,9%) bzw. 50,4 Gy (n = 24; 11,9%) verwendet im Sinne einer kurativen Bestrahlung mit 5 x 1,8 Gy/Woche.
Ein Boost wurde bei 74 Patienten (36,6%) appliziert, während 128 Patienten (63,4%) keinen Boost erhielten.

Bezüglich der Gesamtdosis wurden die Patienten zudem in 4 Gruppen eingeteilt. Weniger als 40 Gy erhielten 81 Patienten (40,1%), 40-50 Gy 21 Patienten (10,4%), 50-60 Gy 78 Patienten (38,6%) und mehr als 60 Gy 22 Patienten (10,9%).
Abb. 3.1.3.1.2-1 gibt einen Überblick über die genaue Verteilung der Gesamtdosis.

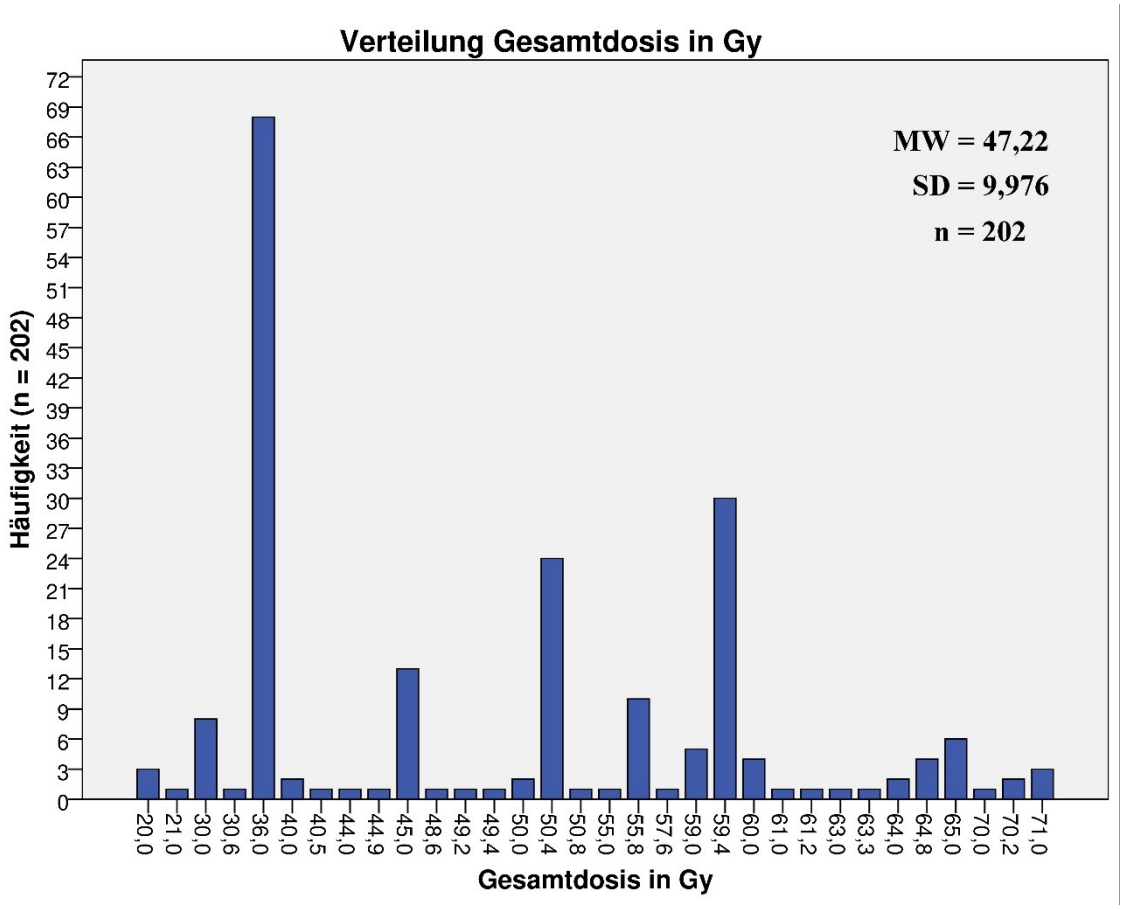

Abb. 3.1.3.1.2-1: Übersicht über die Verteilung der Gesamtdosis in Gy des Gesamtkollektivs; Gy = Gray, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

3.1.3.1.3 Einzeldosis

Die Einzeldosis der Bestrahlung war bei 196 Patienten (97,0%) bekannt. Am häufigsten verwendet wurde eine Einzeldosis von 3 Gy (n = 78; 39,8%), gefolgt von 1,8 Gy (n = 75; 38,3%). Eine Einzeldosis von 1,5 Gy im Sinne einer hyperfraktionierten Radiotherapie zweimal täglich (5 x 2 x 1,5 Gy/Woche) wurde bei 26 Patienten (13,3%) verwendet. Eine Einzeldosis von 2 Gy im Sinne von 5 x 2 Gy/Woche wurde eher selten verabreicht (n = 13; 6,6%), ebenso wie 4 Gy (n = 3; 1,5%) und 8 Gy (n = 1; 0,5%).

3.1.3.1.4 Bestrahlungslokalisation

Die Bestrahlungslokalisation war bei 201 Patienten (99,5%) bekannt. Am häufigsten wurde das Mediastinum bestrahlt (n = 177; 88,1%), gefolgt vom Primarius in der Lunge (n = 77; 38,3%), dem Hilus (n = 27; 13,4%), supraklavikulären Lymphknoten (n = 12; 6,0%) und der Thoraxwand (n = 5; 2,5%).

3.1.3.2 Operation

Eine Operation im Zusammenhang des Bronchialkarzinoms wurde bei 75 Patienten (37,1% der Gesamtkohorte) durchgeführt, darunter kurative Operationen des

Bronchialkarzinoms im Thorax (n = 60; 80%), palliative Operationen des Thorax wie Stentimplantationen oder Lasertherapie (n = 8; 10,7%) und Metastasenresektionen (n = 8; 10,7%). Metastasenresektionen wurden vor allem an Hirnmetastasen vorgenommen (n = 6; 75,0% der Metastasenoperationen). Drei Patienten (4,0%) hatten erst eine kurativ intendierte Operation und später eine Metastasenresektion.
Eine kurativ intendierte Operation des Bronchialkarzinoms im Thorax wurde bei 60 Patienten (29,7%) der Gesamtkohorte durchgeführt. Bei der Mehrheit dieser Patienten (n = 56; 93,3%) wurde sich für eine anatomische Resektion entschieden, während 9 Patienten (15,0%) eine atypische Resektion erhielten. Bei 5 Patienten (8,3%) wurde eine Kombination beider Verfahren verwendet. Die anatomischen Resektionen lassen sich je nach Resektionsgröße weiter aufgliedern. Am häufigsten wurde eine Lobektomie durchgeführt (n = 42; 75,0%), weniger häufig eine Pneumonektomie (n = 12; 21,4%) oder eine Segmentresektion (n = 2; 3,6%). Eine begleitende Lymphadenektomie des Mediastinums erhielten 23 Patienten (38,3%). Eine begleitende Resektion infiltrierter Strukturen wie der Thoraxwand, Rippenanteile oder des Zwerchfells wurde bei 10 Patienten (16,7%) durchgeführt. Die R-Klassifikation war bei 50 der 60 kurativ operierten Patienten vorhanden (83,3%). Eine R0-Resektion und somit komplette Entfernung des Tumors war zu erreichen bei 34 Patienten (68,0%), während bei 16 Patienten (32,0%) mikroskopisch ein Resttumor bei R1-Resektion blieb.

3.1.3.3 Chemotherapie

Eine Chemotherapie erhielten im Laufe ihrer Behandlung 153 Patienten (75,7%), während bei 46 Patienten (22,8%) keine Chemotherapie appliziert wurde. Bei drei Patienten (1,5%) waren keine Informationen über durchgeführte Chemotherapien vorhanden, obwohl diese geplant waren. Lediglich bei zwei Patienten (1,3%) waren die Chemotherapeutika unbekannt. Bei 151 Patienten (98,7%) konnten die Substanzklassen in Erfahrung gebracht werden. Die meisten dieser Patienten erhielten Platinanaloga (n = 138; 91,4%), gefolgt von Vinca-Alkaloiden (n = 73; 47,7%), Taxanen (n = 51; 33,3%), Topoisomerasehemmern (n = 45; 29,4%), Pyrimidinanaloga (n = 27; 17,6%), Stickstoff-Lost-Derivaten (n = 23; 15,0%). Ein ACO-Schema, bestehend aus Adriamycin, Cyclophosphamid und Vincristin, wurde 16 Patienten (10,5%) verordnet. Selten wurden Folsäureantagonisten (n = 12; 7,8%) und sehr selten Anthrazyklin (n = 2; 1,3%) verwendet. Der Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib, wirksam gegen den EGF-Rezeptor, wurde 19 Patienten (12,4%) verabreicht. Bei insgesamt 20 Patienten (9,9% des Gesamtkollektivs) war der EGF-Rezeptor sicher exprimiert, bei einem Patienten (0,5%) war er sicher nicht exprimiert, während der EGFR-Status bei 181 Patienten (89,6%) anhand der Befunde nicht in Erfahrung gebracht werden konnte.
Bei 147 der 153 Patienten mit Chemotherapie (96,1%) konnte die Gesamtanzahl der Chemotherapiezyklen bestimmt werden. Die Anzahl reichte von minimal einem Zyklus bis maximal 18 Zyklen (Mittelwert 5,0, Median 4,0, Standardabweichung 3,22).

3.1.3.4 Bestrahlung weiterer Zielvolumina pro Patient

Eine oder mehrere zusätzliche Bestrahlungen erhielten 83 Patienten (41,4% des Gesamtkollektivs). Zwei additive Bestrahlungen wurden bei 22 dieser Patienten (26,5%) appliziert, während bei drei Patienten (3,6%) sogar drei additive Bestrahlungen

durchgeführt wurden. Verwendet wurden diese Bestrahlungen zur Therapie bestehender Metastasen mit Ausnahme der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung, welche bis auf einen Patienten nur bei kleinzelligem Bronchialkarzinom durchgeführt wurde. Das Gehirn wurde am häufigsten additiv bestrahlt (n = 50; 60,2%), gefolgt von Knochenmetastasen (n = 25; 30,1%), Tumorstrukturen im Thorax (n = 14; 16,9%), Lymphknoten axillär, klavikulär oder zervikal (n = 4; 4,8%) und Hautmetastasen (n = 3; 3,6%). Die zerebrale Bestrahlung lässt sich weiter aufgliedern in therapeutische Ganzhirnbestrahlung (n = 38; 76,0% der zerebralen Bestrahlungen) und prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (n = 13; 26,0%). Eine zusätzliche stereotaktische Hirnbestrahlung von Metastasen zur therapeutischen Ganzhirnbestrahlung wurde sechs Patienten (12%) appliziert, während ein Patient (2%) zusätzlich zur therapeutischen Ganzhirnbestrahlung eine Teilhirnbestrahlung erhielt. Ein Patient (2%) erhielt nacheinander sowohl eine prophylaktische als auch eine therapeutische Ganzhirnbestrahlung. Die Gesamtdosis der Ganzhirnbestrahlungen (therapeutisch und prophylaktisch) reichte von 15-56 Gy (Mittelwert 31,3 Gy, Median 30,0 Gy, Standardabweichung 5,8 Gy). Am häufigsten wurde somit eine Gesamtdosis von 30 Gy appliziert (n = 40; 80,0%). Bei einer Kombination beider Verfahren wurden die Gesamtdosen addiert (n = 1). Die Gesamtdosis der stereotaktischen Hirnbestrahlung reichte von 18-72 Gy (Mittelwert 35,5 Gy, Median 24,5 Gy, Standardabweichung 22,2 Gy), während bei der Teilhirnbestrahlung (n = 1) 30 Gy appliziert wurden. Die Gesamtdosis der ossären Bestrahlung reichte von 9-72 Gy (Mittelwert 31,6 Gy, Median 30,0 Gy, Standardabweichung 13,6 Gy), die Gesamtdosis der thorakalen Bestrahlung von 8-39 Gy (Mittelwert 30,6 Gy, Median 30,0 Gy, Standardabweichung 8,1 Gy), die Gesamtdosis der Lymphknoten-Bestrahlung von 20-36 Gy (Mittelwert 29,2 Gy, Median 30,3 Gy, Standardabweichung 6,7 Gy) und die Gesamtdosis der kutanen Bestrahlung von 13-60 Gy (Mittelwert 34,3 Gy, Median 30,0 Gy, Standardabweichung 23,8 Gy).

3.1.3.5 Akute radiogene Nebenwirkungen aus Arztbriefen

Bei 84 Patienten (41,6% des Gesamtkollektivs) konnten Informationen zu akuten radiogenen Nebenwirkungen aus Arztbriefen in Erfahrung gebracht werden. Bei 70 dieser Patienten (83,3%) waren Nebenwirkungen in Form eines Erythems vorhanden. Diese gliederten sich auf in Grad 1 (n = 60; 85,7%), Grad 2 (n = 9; 12,9%) und Grad 3 (n = 1; 1,4%). Bei 18 Patienten (21,4%) waren Nebenwirkungen in Form von Dysphagie/Ösophagitis vorhanden. Die Aufgliederung erfolge in Grad 1 (n = 6; 33,3%), Grad 2 (n = 9; 50,0%), Grad 3 (n = 2; 11,1%) und Grad 4 (n = 1; 5,6%). Bei sechs Patienten (7,1%) war als akute Nebenwirkung eine radiogene Pneumonitis bekannt. Diese war als Grad 1 (n = 2; 33,3%) oder Grad 2 (n = 4; 66,7%) ausgeprägt.

3.1.3.6 Späte radiogene Nebenwirkungen aus Arztbriefen

Bei n = 25 der verstorbenen Patienten (12,4% der Gesamtkohorte) konnten Informationen zu späten radiogenen Nebenwirkungen aus Arztbriefen in Erfahrung gebracht werden. Bei n = 14 dieser Patienten (56,0%) waren Hyperpigmentierungen und/oder Teleangiektasien vorhanden, während bei 11 Patienten (44,0%) fibrotische Lungenveränderungen auftraten. Der Ausprägungsgrad der Nebenwirkungen konnte nicht ermittelt werden. Diese Angaben dienen nur zur Ergänzung der deskriptiven

Statistik, die Erhebung der Spätnebenwirkungen mittels der LENT-SOMA-Fragebögen der noch lebenden Patienten stehen im Mittelpunkt (s. Kap. 3.1.3.7).

3.1.3.7 Späte radiogene Nebenwirkungen aus der Befragung der langzeitüberlebenden Patienten mittels LENT-SOMA-Klassifikation

Bei n = 12 langzeitüberlebenden Patienten (5,9% des Gesamtkollektivs) wurden Informationen zu späten radiogenen Nebenwirkungen mittels Fragebögen der LENT-SOMA-Klassifikation erhoben. Die Auswertung befindet sich in Kap. 3.4.

3.1.4 Lokalrezidive

Ein Lokalrezidiv trat bei 14 Patienten (23,3% der Patienten mit kurativer Operation, 6,9% des Gesamtkollektivs) auf, nachdem der Tumor zunächst mittels kurativ intendierter Operation entfernt werden konnte. Von diesen hatten histologisch n = 13 Patienten (92,9%) ein NSCLC und n = 1 Patient (7,1%) ein SCLC. Eine R1-Resektion, also einen mikroskopischen Resttumoranteil im Randgebiet der Operation, war bei fünf Patienten (35,7%) mit späterem Lokalrezidiv zu finden, während acht Patienten (57,1%) mit Lokalrezidiv eine R0-Resektion aufwiesen. Als Lokalisation des Lokalrezidivs war vor allem das Mediastinum (n = 9; 64,3%) betroffen, gefolgt von der Lunge (n = 6; 42,9%) und der Thoraxwand (n = 2; 14,3%). Bei drei Patienten (21,4%) war das Lokalrezidiv sowohl im Mediastinum als auch in der Lunge lokalisiert.

3.1.5 Krankheitsprogress

Die Daten über den Krankheitsprogress der Patienten können nicht als vollständig angesehen werden, da nicht in allen Arztbriefen die genauen Krankheitsverläufe beschrieben wurden, auch wenn die Patienten im Verlauf verstorben sind, sodass angenommen werden muss, dass bei mehr Patienten als angegeben ein Krankheitsprogress vorgelegen haben muss.

3.1.5.1 Lokalprogress

Ein Progress der lokalen Tumorstrukturen im Thorax ließ sich bei 47 Patienten (23,3% der Gesamtkohorte) in Erfahrung bringen, darunter waren n = 28 Patienten (59,6%) mit initial kurativem Bestrahlungskonzept und n = 19 Patienten (40,4%) mit palliativer Bestrahlung. Histologisch war bei n = 32 Patienten (68,1%) ein NSCLC und bei n = 15 Patienten (31,9%) ein SCLC vorhanden. Bei n = 39 Patienten (83,0%) fand sich ein Progress des Primär- oder Lokalrezidivtumors der Lunge, während n = 19 Patienten (40,4%) von einem Progress der Lymphknotenmetastasen betroffen waren. Einige Patienten (n = 11; 23,4%) wiesen einen Progress beider Entitäten auf.

3.1.5.2 Progress bestehender Metastasen

Ein Progress bereits bestehender Metastasen wurde in den Arztbriefen von 14 Patienten (6,9% des Gesamtkollektivs) gefunden, davon n = 7 Patienten (50,0%), die initial mit kurativer Intention bestrahlt wurden und im Verlauf zunächst neue Metastasen und dann einen Progress dieser Metastasen aufwiesen, während n = 7 Patienten (50,0%) bereits initial bei Metastasen nach Erstdiagnose mit einem palliativen Bestrahlungskonzept therapiert wurden. Ebenfalls n = 7 Patienten (50,0%) wiesen histologisch ein NSCLC und n = 7 Patienten (50,0%) ein SCLC auf, die beiden Gruppen waren aber nicht identisch, in den beiden histologischen Gruppen befanden sich jeweils sowohl kurativ als auch palliativ behandelte Patienten. Jeweils drei Patienten (21,4%) wiesen einen

Progress von Metastasen in Lunge, Leber und/oder Nebenniere auf. Zwei Patienten (11,4%) hatten einen Progress ihrer Knochenmetastasen und jeweils ein Patient (7,1%) einen Progress der Hirn- oder Hautmetastasen.

3.1.5.3 Neue Metastasen

Die Entstehung neuer Metastasen war bei 70 Patienten (34,7% des Gesamtkollektivs) bekannt, davon bei 45 Patienten (64,3%) mit initial kurativem Bestrahlungskonzept und 25 Patienten (35,1%) mit palliativem Bestrahlungskonzept. Histologisch befanden sich darunter 49 Patienten (70,0%) mit NSCLC und 21 Patienten (30,0%) mit SCLC.
Am häufigsten waren neue Hirnmetastasen zu finden (n = 29; 41,4%), gefolgt von Metastasen in Knochen (n = 22; 31,4%), Leber (n = 17; 24,3%), Lunge (n = 16; 22,9%), Nebenniere (n = 11; 15,7%), abdominellen Lymphknoten (n = 7; 10,0%). Seltener waren neue Metastasen in Haut und Pleura (jeweils n = 3; 4,3%) und Niere, Thoraxwand und zervikalen Lymphknoten (jeweils n = 2; 2,9%). Jeweils ein Patient (1,4%) hatte neue Metastasen im Knochenmark, Darm, Mediastinum, kleinen Becken, Pankreas und Perikard. Bei 57 der Patienten mit neuen Metastasen (81,4%) war die Anzahl bekannt. So entstanden bei 40 Patienten (70,2%) mehr als drei neue Metastasen, während bei 17 Patienten (29,8%) nur 1-3 neue Metastasen auftraten.

3.1.5.4 Komplikationen

Bei 24 Patienten (11,9% der Gesamtkohorte) war bekannt, dass im Laufe des Krankheitsprogresses Komplikationen auftraten, darunter befanden sich 14 Patienten (58,3%) mit initial kurativem Bestrahlungskonzept und 10 Patienten (41,7%) mit palliativem Bestrahlungskonzept. Histologisch war bei 21 Patienten (87,5%) ein NSCLC und bei drei Patienten (12,5%) ein SCLC vorhanden.
Bei zehn Patienten (41,7%) entstand eine Querschnittsymptomatik aufgrund des Einwachsens von Tumorgewebe ins Myelon, bei sechs Patienten (25,0%) eine Lymphangiosis carcinomatosa, bei drei Patienten (12,5%) eine Pleurakarzinose, bei jeweils zwei Patienten (8,3%) eine ösophagotracheale Fistel oder pathologische Fraktur durch Knochenmetastasen und bei jeweils einem Patienten (4,2%) eine Peritonealkarzinose oder Meningeosis carcinomatosa.

3.1.6 Dosis-Volumen-Parameter

Die Dosis-Volumen-Parameter der Summenlunge konnten bei 107 Patienten (53,0% des Gesamtkollektivs) in Erfahrung gebracht werden, davon wiesen 63 Patienten (58,9%) ein initial kurativ Bestrahlungskonzept auf, während 44 Patienten (41,1%) palliativ thorakal bestrahlt wurden. Die mittlere Dosis in Gy der Summenlunge (D_{mean}/Average) reichte von minimal 1,77 Gy bis maximal 22,0 Gy (Mittelwert 12,55 Gy, Median 12,96 Gy, Standardabweichung 5,2 Gy). Die V20 der Summenlunge (n = 105), also das Volumen, das 20 Gy erhielt, reichte von minimal 2% bis maximal 40% (Mittelwert 23,5%, Median 24,0%, Standardabweichung 9,1%).
Die Dosis-Volumen-Parameter des Herzens waren bei 49 Patienten (24,3% des Gesamtkollektivs) bekannt, davon wurden 35 Patienten (71,4%) mit kurativer Intention bestrahlt, während 14 Patienten (28,6%) ein palliatives Bestrahlungskonzept aufwiesen. Die mittlere Dosis in Gy des Herzens (D_{mean}/Average) reichte von minimal 0,0 Gy bis

maximal 35,8 Gy (Mittelwert 12,7 Gy, Median 11,1 Gy, Standardabweichung 8,83 Gy).Die V30 des Herzens (n=47), also das Volumen, das 30 Gy erhielt, reichte von minimal 0,0% bis maximal 77,0% (Mittelwert 18,0%, Median 15,0%, Standardabweichung 17,9%).

3.2 Univariate Überlebenszeitanalysen: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier

3.2.1 Gesamtüberleben

Die Überlebenszeit in Monaten von der Erstdiagnose bis zum Tod bzw. dem Endpunkt der Datenerhebung bei lebenden Patienten war bei 196 Patienten (97,0%) bekannt. Nach Ausschluss eines Ausreißers betrug das mediane Gesamtüberleben (Abb. 3.2.1-1) 18 Monate (Mittelwert 31,7 Monate, Standardabweichung 2,9 Monate) mit einer Spannweite von 0 bis 166 Monaten. Das 95%-Konfidenzintervall für den Medianwert betrug 15,5 bis 20,5 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate des Gesamtkollektivs kann mit 15,8% (n = 31) angegeben werden. Weitere Überlebensraten des Gesamtkollektivs sind in Tabelle 3.2.1-1 aufgeführt. In Tabelle 3.2.1-2 sind die Absolutzahlen der Patienten in Abhängigkeit von der Zeit seit Erstdiagnose dargestellt.
(* Das 10-Jahres-Überleben kann nicht vollständig angegeben werden, da zum Endpunkt der Datenerhebung sechs der noch lebenden Patienten (50%) noch keine 120 Monate von ihrem Erstdiagnosedatum entfernt waren, sondern nur 103-117 Monate. Wenn davon ausgegangen wird, dass diese Patienten bis 120 Monate nach Erstdiagnosedatum gelebt haben, kann ein 10-Jahres-Überleben von 7,1% (n = 14) angenommen werden.)

	1-Jahres-Überleben	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	10-Jahres-Überleben *
Patientenanzahl (n)	126	75	31	14
Überlebensrate (%)	64,3	38,3	15,8	7,1

Tabelle 3.2.1-1: Überlebensraten des Gesamtkollektivs

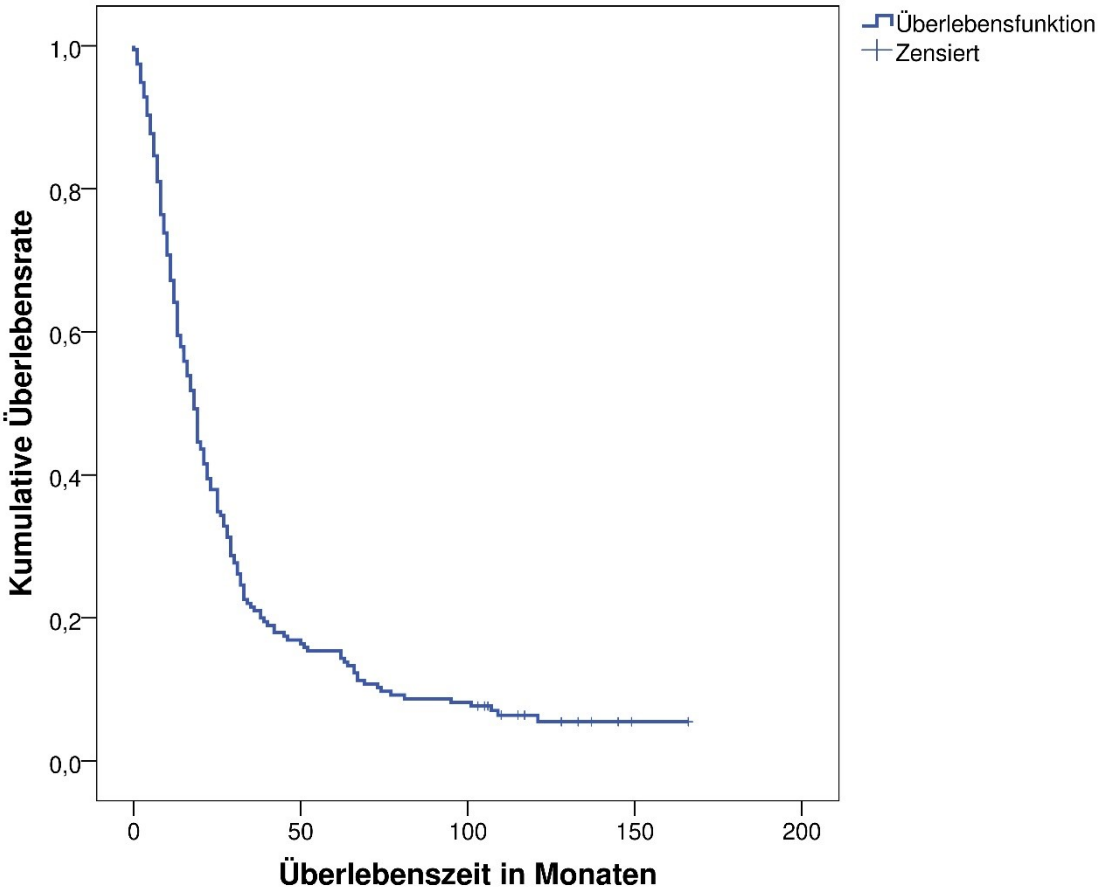

Abb. 3.2.1-1: Überlebenskurve für den gesamten Patientenpool (n = 195). Medianwert: 18 Monate

T	0	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96
n	195	165	125	96	74	41	33	30	21	17	16

Tabelle 3.2.1-2: Absolutzahlen noch lebender Patienten abhängig von der Zeit seit Erstdiagnose T = Zeit in Monaten seit Erstdiagnose; n = Absolutzahl noch lebender Patienten nach Vollendung des angegebenen Monats. Die Angabe endet bei 96 Monaten, weil ab 103 Monaten noch lebende Patienten zensiert werden mussten, da zu diesem Zeitpunkt für diese die Datenerhebung abgeschlossen war.

3.2.2 Überleben in Abhängigkeit der Todesursache

Da knapp die Hälfte der verstorbenen Patienten (n = 95; 50,5%) das Tumorleiden oder höchstwahrscheinlich Tumorleiden als Todesursache hatten, während die der anderen Hälfte (n = 90; 47,9%) unbekannt blieb, wurde im Folgenden untersucht, ob es einen signifikanten Unterschied in den Überlebenskurven (Abb. 3.2.2-1) beider Gruppen gab, um festzustellen, ob eine Aufspaltung bei der Untersuchung anderer Abhängigkeiten sinnvoll sein könnte. Es ergab sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang; Log Rank X^2 (1) = 0,769, p = 0,381. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Tumorleiden betrug 17 Monate (95%-CI: 13,4-20,6; Mittelwert 24,7) und mit unbekannter Todesursache 16 Monate (95%-CI: 12,8-19,2; Mittelwert 21,5). In Tabelle 3.2.2-1 sind die Absolutzahlen der Patienten in Abhängigkeit von der Zeit seit Erstdiagnose der verschiedenen Gruppen dargestellt.

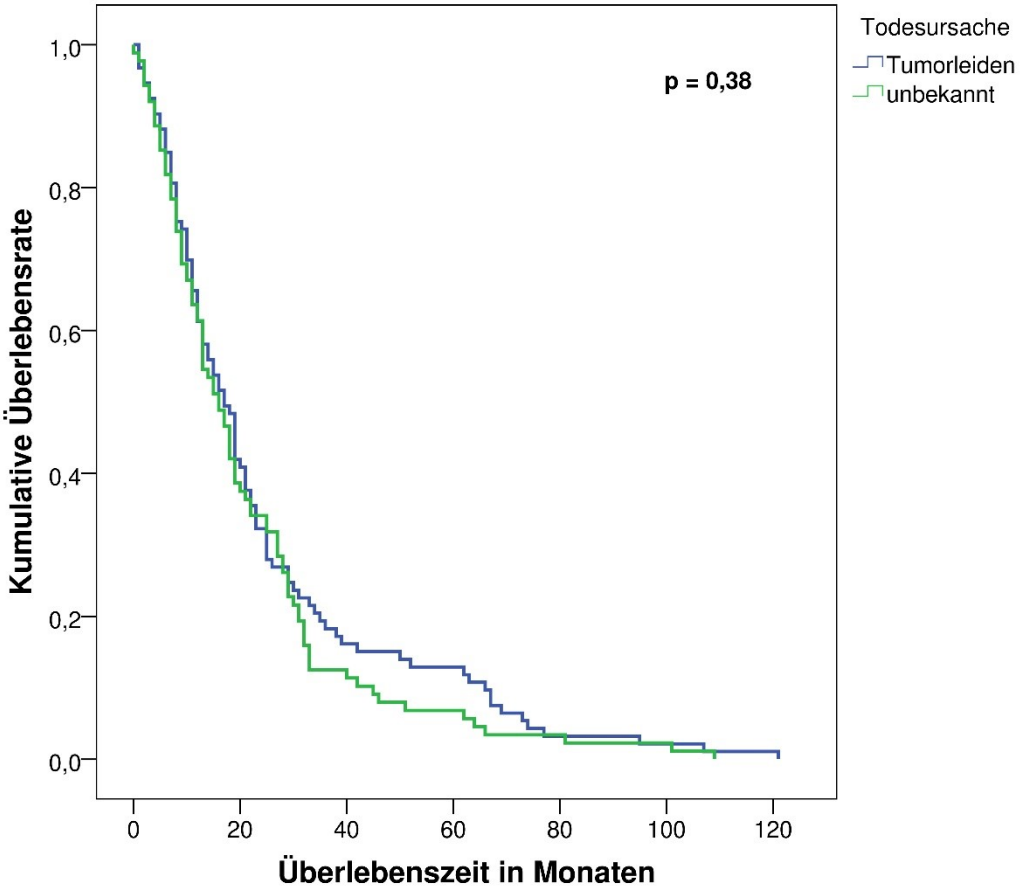

Abb. 3.2.2-1: Überleben der Verstorbenen in Abhängigkeit der Todesursache (n = 181). Log-Rank-Test: p = 0,38, Medianwert: 17 Monate (Tumorleiden; n = 93) und 16 Monate (unbekannt; n = 88)

T	0	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96
n (Tumorleiden)	93	79	57	45	30	17	14	12	6	3	2
n (unbekannt)	88	72	54	37	30	11	7	6	3	2	2

Tabelle 3.2.2-1: Absolutzahlen noch lebender Patienten abhängig von der Zeit seit Erstdiagnose, Aufspaltung nach der Todesursache; T = Zeit in Monaten seit Erstdiagnose; n = Absolutzahl noch lebender Patienten nach Vollendung des angegebenen Monats in den Gruppen „Tumorleiden“ und „unbekannt“ (unbekannter Todesursache)

3.2.3 Überleben in Abhängigkeit der Patientencharakteristika

3.2.3.1 Alter

Das Gesamtkollektiv (n = 195) wurde zur Untersuchung der Abhängigkeit der Überlebenszeit (Abb. 3.2.3.1-1) vom Alter der Patienten in folgende zwei Gruppen eingeteilt: Alter ≤ 60 Jahre (n = 74) und > 60 Jahre (n = 121). Acht der überlebenden Patienten (66,7%) waren bei Diagnosestellung ≤ 60 Jahre alt, während 4 der überlebenden Patienten (33,3%) > 60 Jahre alt waren. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen; Log Rank X^2 (1) = 5,257, p = 0,022. Die

mediane Überlebenszeit betrug zwar in beiden Gruppen jeweils 18 Monate (95%-CI ≤ 60 Jahre: 12,9-23,1 Monate; 95%-CI > 60 Jahre: 14,6-21,4 Monate), die Mittelwerte unterschieden sich jedoch deutlich voneinander (≤ 60 Jahre: 39,3 Monate; > 60 Jahre: 26,1 Monate). In Tabelle 3.2.3.1-1 sind die Absolutzahlen der Patienten in Abhängigkeit von der Zeit seit Erstdiagnose der verschiedenen Gruppen dargestellt.

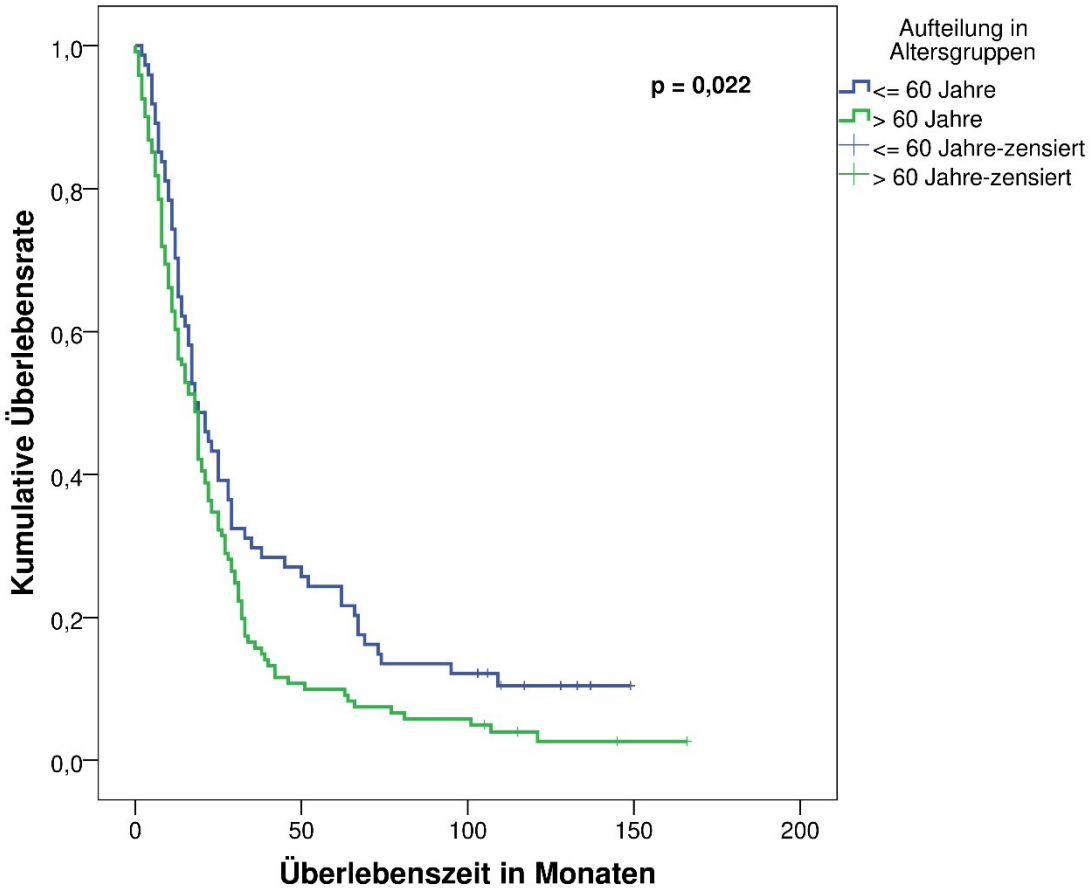

Abb. 3.2.3.1-1: Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit des Alters (n = 195). Log-Rank-Test p = 0,022, Medianwert 18 Monate (≤ 60 Jahre; n = 74) und 18 Monate (> 60 Jahre; n = 121)

T	0	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96
n (≤ 60 Jahre)	74	66	52	37	32	22	20	18	12	10	9
n (> 60 Jahre)	121	99	73	59	42	19	13	12	9	7	7

Tabelle 3.2.3.1-1: Absolutzahlen noch lebender Patienten abhängig von der Zeit seit Erstdiagnose, Aufspaltung nach Alter; T = Zeit in Monaten seit Erstdiagnose; n = Absolutzahl noch lebender Patienten nach Vollendung des angegebenen Monats in den Gruppen „≤ 60 Jahre“ und „> 60 Jahre“

3.2.3.2 Geschlecht

Bei der Untersuchung des Gesamtkollektivs (n = 196) in Abhängigkeit des Geschlechts (männlich: n = 141; weiblich: n = 54) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen festgestellt werden; Log Rank X^2 (1) = 0,042, p = 0,838 (Abb. 3.2.3.2-1). Das mediane Überleben der männlichen Patienten lag bei 19 Monaten (95%-CI 15,1-22,9 Monate, Mittelwert 29,9 Monate), während das mediane Überleben der weiblichen Patienten 16 Monate betrug (95%-CI 10,9-21,1 Monate, Mittelwert 34,6 Monate). Von den Überlebenden waren sieben Patienten (58,3%) männlich und fünf Patienten (41,7%) weiblich. In Tabelle 3.2.3.2-1 sind die Absolutzahlen der Patienten in Abhängigkeit von der Zeit seit Erstdiagnose der verschiedenen Gruppen dargestellt.

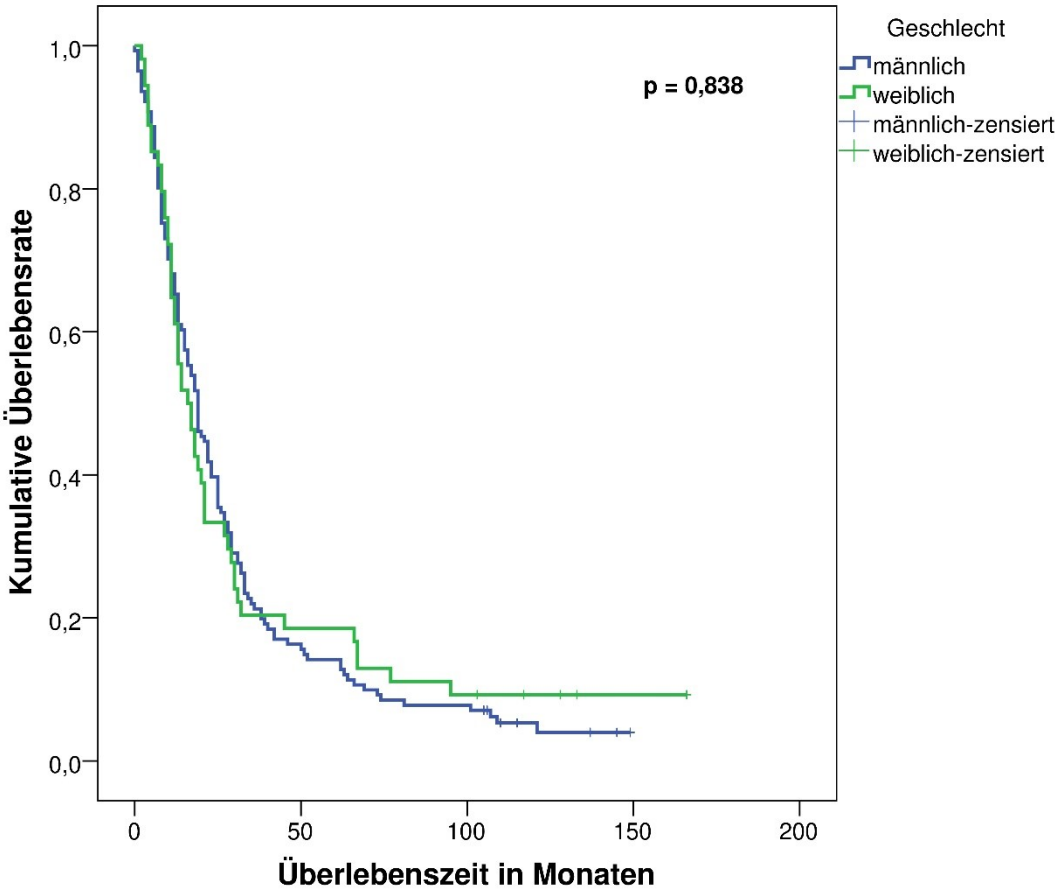

Abb. 3.2.3.2-1: Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit des Geschlechts (n = 195), Log-Rank-Test p = 0,838, Medianwert 19 Monate (Männer; n = 141) und 16 Monate (Frauen; n = 54)

T	0	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96
n (Männer)	141	119	92	73	56	30	23	20	14	11	11
n (Frauen)	54	46	33	23	18	11	10	10	7	6	5

Tabelle 3.2.3.2-1: Absolutzahlen noch lebender Patienten abhängig von der Zeit seit Erstdiagnose, Aufspaltung nach Geschlecht; T = Zeit in Monaten seit Erstdiagnose; n = Absolutzahl noch lebender Patienten nach Vollendung des angegebenen Monats in den Gruppen „Männer“ und „Frauen“

3.2.4 Überleben in Abhängigkeit der Tumorcharakteristika

3.2.4.1 Tumorgröße

Bei Untersuchung des Unterschiedes zwischen Patienten mit verschiedenen Tumorgrößen (T-Klassifikation) im Gesamtkollektiv (n = 147, Abb.3.2.4.1-1) ließen sich unterschiedliche Ergebnisse erhalten. So ergab sich nur ein signifikanter Unterschied, wenn man alle Faktoren zusammengefasst und mit einem linearen Trend zwischen den Faktorstufen betrachtete (Log Rank X^2 (1) = 4,748, p = 0,029). Ohne linearen Trend waren die Ergebnisse nicht signifikant (Log Rank X^2 (3) = 5,128, p = 0,163). Im Paarvergleich ergab sich nur eine Signifikanz zwischen T2- und T4-Tumoren (Log Rank X^2 (1) = 4,280, p = 0,039), nicht aber zwischen den anderen Gruppen. Das mediane Überleben betrug bei T1-Tumoren 29,0 Monate (95%-CI: 14,9-43,1; Mittelwert 35,4), bei T2-Tumoren 25,0 Monate (95%-CI: 17,5-32,5; Mittelwert 41,1), bei T3-Tumoren 19,0 Monate (95%-CI: 8,5-29,5; Mittelwert 33,1) und bei T4-Tumoren 13,0 Monate (95%-CI: 9,7-16,3; Mittelwert 26,8). In Tabelle 3.2.4.1-1 sind die Absolutzahlen der Patienten in Abhängigkeit von der Zeit seit Erstdiagnose der verschiedenen Gruppen dargestellt.

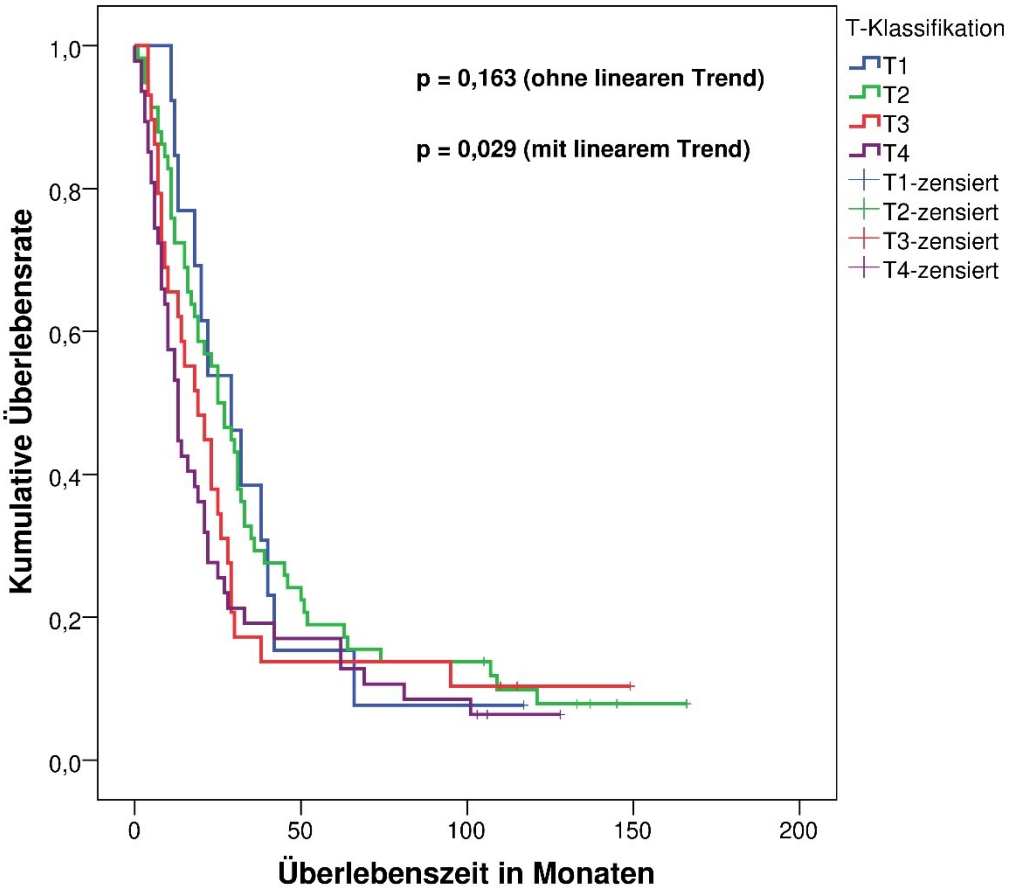

Abb. 3.2.4.1-1: Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit der Tumorgröße (n = 147), Log-Rank-Test: p = 0,029 (mit linearerem Trend) und p = 0,163 (ohne linearen Trend) im Gesamtvergleich der Faktorstufen, Medianwert 29 Monate (T1; n = 13), 25 Monate (T2; n = 58), 19 Monate (T3; n = 29) und 13 Monate (T4; n = 47)

T	0	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96
n (T1)	13	13	11	9	7	5	2	2	1	1	1
n (T2)	58	53	42	36	32	17	14	11	9	8	8
n (T3)	29	25	19	15	11	5	4	4	4	4	3
n (T4)	47	35	25	18	13	9	8	8	5	4	4

Tabelle 3.2.4.1-1: Absolutzahlen noch lebender Patienten abhängig von der Zeit seit Erstdiagnose, Aufspaltung nach Tumorgröße (T-Klassifikation); T = Zeit in Monaten seit Erstdiagnose; n = Absolutzahl noch lebender Patienten nach Vollendung des angegebenen Monats in den Gruppen „T1“, „T2“, „T3“ und „T4“

3.2.4.2 Regionalmetastasierung

In Abb. 3.2.4.2-1 sind die Überlebenskurven der Patienten des Gesamtkollektivs (n = 128) mit verschiedenem Regionalmetastasierungsgrad dargestellt. Es ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied im Gesamtvergleich der Faktorstufen (Log Rank X^2 (3) = 26,083, $p < 0,001$). Im Paarvergleich zwischen den einzelnen Faktorstufen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit N0- und N2, sowie N0- und N3-Status und bei Patienten mit N1- und N2-, sowie N1 und N3-Status, während sich zwischen N0/N1- und N2/N3-Status keine Signifikanz feststellen ließ (s. Tabelle 3.2.4.2-1). Die medianen Überlebenszeiten betrugen für Patienten mit N0-Status 32,0 Monate (95%-CI: 20,0-44,0; Mittelwert 59,6), mit N1-Status 32,0 Monate (95%-CI: 25,0-39,0; Mittelwert 55,3), mit N2-Status 18,0 Monate (95%-CI: 12,1-23,9; Mittelwert 24,6) und mit N3-Status 12,0 Monate (95%-CI: 8,5-15,5; Mittelwert 19,4). In Tabelle 3.2.4.2-2 sind die Absolutzahlen der Patienten in Abhängigkeit von der Zeit seit Erstdiagnose der verschiedenen Gruppen dargestellt.
Von den Überlebenden wiesen n = 4 Patienten einen N0-, n = 4 Patienten einen N1-, n = 1 Patient einen N2- und n = 2 Patienten einen N3-Status auf.

	N1	N2	N3
N0	X^2 (1) = 0,048, p = 0,827	X^2 (1) = 10,480, **p = 0,001**	X^2 (1) = 12,271, **p < 0,001**
N1		X^2 (1) = 11,809, **p = 0,001**	X^2 (1) = 13,997, **p < 0,001**
N2			X^2 (1) = 2,423, p = 0,120

Tabelle 3.2.4.2-1: Log-Rank-Test im Paarvergleich zwischen Patienten des Gesamtkollektivs mit unterschiedlichem Regionalmetastasierungsgrad (n = 128)

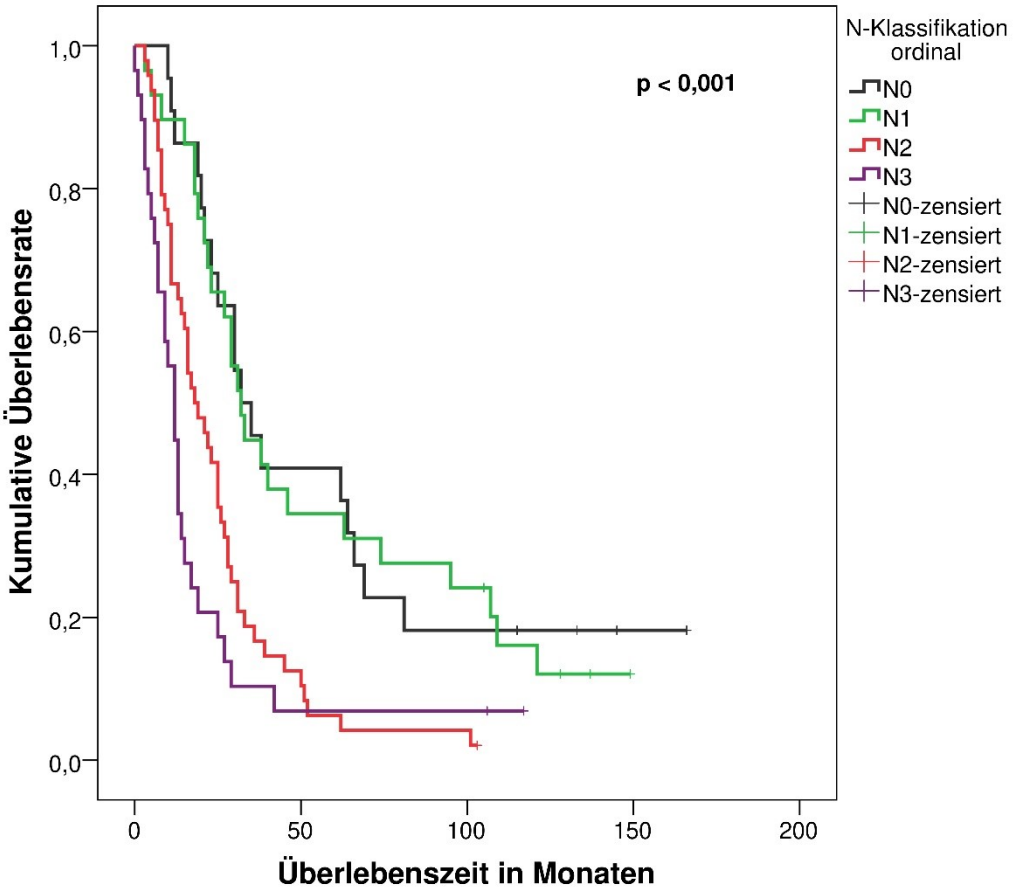

Abb. 3.2.4.2-1: Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit des Regionalmetastasierungsgrades (n = 128), Log-Rank-Test im Gesamtvergleich der Faktorstufen: p < 0,001, Medianwert 32 Monate (N0; n = 22), 32 Monate (N1; n = 29), 18 Monate (N2; n = 48) und 12 Monate (N3; n = 29)

T	0	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96
n (N0)	22	22	19	19	15	10	9	9	5	4	4
n (N1)	29	27	26	23	19	13	10	10	9	8	7
n (N2)	48	43	32	24	20	8	6	3	2	2	2
n (N3)	29	21	13	7	6	3	2	2	2	2	2

Tabelle 3.2.4.2-2: Absolutzahlen noch lebender Patienten abhängig von der Zeit seit Erstdiagnose, Aufspaltung nach Regionalmetastasierungsgrad (N-Klassifikation); T = Zeit in Monaten seit Erstdiagnose; n = Absolutzahl noch lebender Patienten nach Vollendung des angegebenen Monats in den Gruppen „N0“, „N1“, „N2“ und „N3“

3.2.4.3 Fernmetastasierung

In Abb. 3.2.4.3-1 werden die Überlebenskurven der Patienten mit (n = 76) und ohne Fernmetastasen (n = 119) bei Erstdiagnose einander gegenübergestellt. Der Log-Rank-Test ergab einen hochsignifikanten Unterschied (p < 0,001) im Überleben beider Kollektive. Alle überlebenden Patienten (n = 12) befanden sich in der Gruppe der Patienten ohne Fernmetastasen. Das mediane Überleben der Patienten mit Fernmetastasen betrug 13 Monate (95%-CI 10,4-15,6 Monate; Mittelwert 16,8 Monate), während die mediane Überlebenszeit ohne Fernmetastasen 21 Monate erreichte (95%-

CI 16,6-25,4 Monate; Mittelwert 41,2 Monate). In Tabelle 3.2.4.3-2 sind die Absolutzahlen der Patienten in Abhängigkeit von der Zeit seit Erstdiagnose der verschiedenen Gruppen dargestellt.
Die Überlebensraten beider Kollektive unterschied sich ebenfalls deutlich voneinander, wie in Tabelle 3.2.4.3-1 dargestellt ist. (* Das 10-Jahres-Überleben ohne Fernmetastasen kann nicht vollständig angegeben werden, da zum Endpunkt der Datenerhebung sechs der noch lebenden Patienten (50%) noch keine 120 Monate von ihrem Erstdiagnosedatum entfernt waren, sondern nur 103-117 Monate. Wenn davon ausgegangen wird, dass diese Patienten bis 120 Monate nach Erstdiagnosedatum überlebt haben, kann ein 10-Jahres-Überleben von 11,7% (n = 14) angenommen werden.)

	1-Jahres-Überleben	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben	10-Jahres-Überleben *
Überlebensrate mit FM	52,6% (n = 40)	25,0% (n = 19)	3,9% (n = 3)	0% (n = 0)
Überlebensrate ohne FM	71,7% (n = 86)	46,7% (n = 56)	23,3% (n = 28)	11,7% (n = 14)

Tabelle 3.2.4.3-1: Überlebensraten von Patienten mit und ohne Fernmetastasen (n = 196)

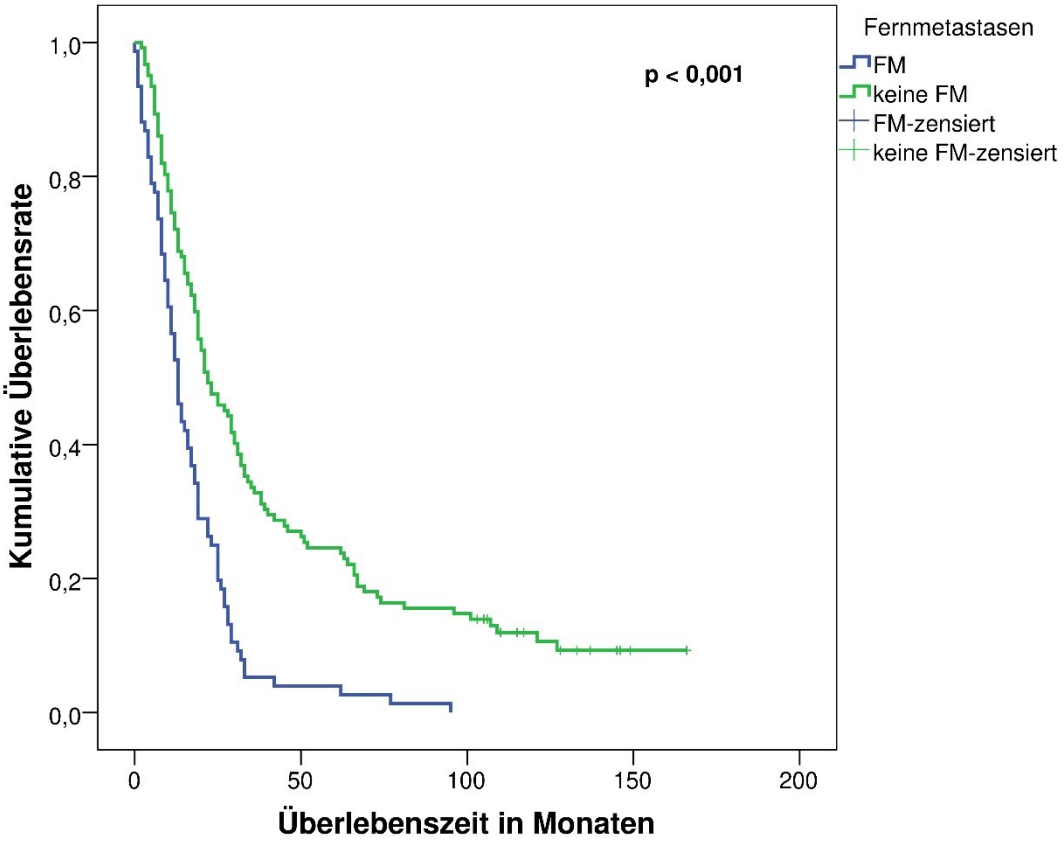

Abb.3.2.4.3-1: Überlebenskurve des Gesamtkollektivs mit und ohne Fernmetastasen bei Erstdiagnose (n = 195). Log-Rank-Test: p < 0,001, Medianwert: 13 Monate (mit FM; n = 76) und 21 Monate (ohne FM; n = 119); FM = Fernmetastasen

T	0	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96
n (FM)	76	59	40	26	19	4	3	3	2	1	0
n (keine FM)	119	106	85	70	55	37	30	27	19	16	16

Tabelle 3.2.4.3-2: Absolutzahlen noch lebender Patienten abhängig von der Zeit seit Erstdiagnose, Aufspaltung nach Fernmetastasierung ja/nein; T = Zeit in Monaten seit Erstdiagnose; n = Absolutzahl noch lebender Patienten nach Vollendung des angegebenen Monats in den Gruppen „FM“ und „keine FM“

3.2.4.4 Tumorstadium

In Abb. 3.2.4.4-1 wurden die Unterschiede in den Überlebenskurven zwischen Patienten verschiedener UICC-Tumorstadien des Gesamtkollektivs herausgearbeitet (n = 182). Im Gesamtvergleich über alle Faktorstufen mit linearem Trend lässt sich ein hochsignifikanter Zusammenhang finden (Log Rank X^2 (1) = 38,59, p < 0,001). In Tabelle 3.2.4.4-3 sind die Absolutzahlen der Patienten in Abhängigkeit von der Zeit seit Erstdiagnose der verschiedenen Gruppen dargestellt.
Das mediane und mittlere Überleben der Patienten ist in Tabelle 3.2.4.2-1 aufgeführt. Führt man paarweise Vergleiche durch, erhält man ebenfalls mehrere signifikante Unterschiede (s. Tabelle 3.2.4.4-2). So unterscheidet sich vor allem das Überleben der Patienten mit Tumorstadium I-IIIA stark von dem der Patienten mit Tumorstadium IIIB und IV. Da kein signifikanter Unterschied (Log Rank X^2 (1) = 0,13, p = 0,71) zwischen Tumorstadium IIA und IIB vorhanden war, wurden diese Patienten zur besseren Übersicht gemeinsam als Stadium II zusammengefasst.

Tumorstadium	n	Median (Mon.) [95%-CI]	MW (Mon.) [95%-CI]
I	6	**30,0** [0-84,0]	**78,2** [27,0-129,3]
II	31	**35,0** [27,4-42,6]	**55,3** [39,7-70,9]
IIIA	34	**21,0** [14,1-27,9]	**36,9** [24,7-49,0]
IIIB	35	**12,0** [9,1-14,9]	**23,8** [12,5-35,1]
IV	76	**13,0** [10,4-15,6]	**16,8** [13,2-20,4]

Tabelle 3.2.4.4-1: medianes und mittleres Überleben bei Patienten verschiedener UICC-Tumorstadien (n=182)

	II	IIIA	IIIB	IV
I	X^2 (1) = 0,532, p = 0,466	X^2 (1) = 2,638, p = 0,104	X^2 (1) = 4,994, **p = 0,025**	X^2 (1) = 9,741, **p = 0,002**
II		X^2 (1) = 4,000 **p = 0,045**	X^2 (1) = 11,730, **p = 0,001**	X^2 (1) = 32,746, **p < 0,001**
IIIa			X^2 (1) = 4,006, **p = 0,045**	X^2 (1) = 13,724, **p = < 0,001**
IIIb				X^2 (1) = 0,535, p = 0,464

Tabelle 3.2.4.4-2: paarweise Vergleiche im Log-Rank-Test bei Patienten verschiedener UICC-Tumorstadien (n = 182)

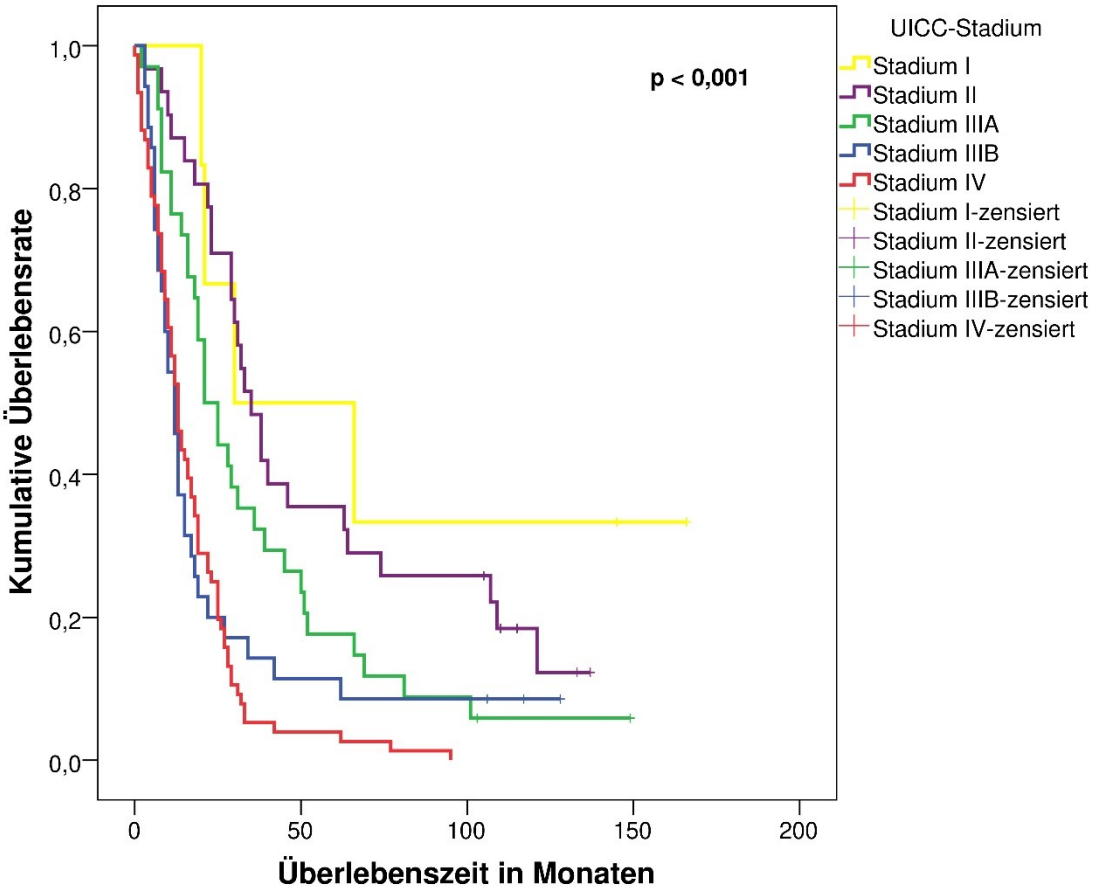

Abb. 3.2.4.4-1: Überleben in Abhängigkeit des Tumorstadiums nach UICC (n = 182). Log-Rank-Test im Gesamtvergleich der Faktorstufen mit linearem Trend: p < 0,001, Medianwert: 30 Monate (Stadium I; n = 6), 35 Monate (Stadium II; n = 31), 21 Monate (Stadium IIIA; n = 34), 12 Monate (Stadium IIIB; n = 35), 13 Monate (Stadium IV; n = 76); UICC = *Union internationale contre le cancer*

T	0	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96
n (Stadium I)	6	6	6	6	4	3	3	3	2	2	2
n (Stadium II)	31	30	27	25	22	15	11	11	9	8	8
n (Stadium IIIA)	34	33	26	22	17	11	9	6	4	3	3
n (Stadium IIIB)	35	26	16	9	7	5	4	4	3	3	3
n (Stadium IV)	76	59	40	26	19	4	3	3	2	1	0

Tabelle 3.2.4.4-3: Absolutzahlen noch lebender Patienten abhängig von der Zeit seit Erstdiagnose, Aufspaltung nach Tumorstadium der UICC; T = Zeit in Monaten seit Erstdiagnose; n = Absolutzahl noch lebender Patienten nach Vollendung des angegebenen Monats in den Gruppen „Stadium I“, „Stadium II“, „Stadium IIIA“, „Stadium IIIB“ und „Stadium IV“; UICC = *Union internationale contre le cancer*

3.2.4.5 Histologie

In der folgenden Überlebenskurve (Abb. 3.2.4.5-1; n = 193) wurde untersucht, ob es einen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit NSCLC (n = 154) und SCLC (n = 39) gab. Es konnte kein signifikanter Unterschied auf einem Signifikanzniveau von p = 0,05 festgestellt werden, eine Tendenz zur besseren

Überlebenswahrscheinlichkeit bei NSCLC ließ sich aber trotzdem erkennen; Log Rank $X^2(1) = 2{,}76$, $p = 0{,}096$, weshalb man den Zusammenhang als marginal signifikant beschreiben könnte. Das mediane Überleben betrug bei Patienten mit NSCLC 19 Monate (95% CI 15,0-23,0 Monate; Mittelwert 34,7 Monate) und bei Patienten mit SCLC 17 Monate (95% CI 12,9-21,1 Monate; Mittelwert 21,2 Monate). In Tabelle 3.2.4.5-1 sind die Absolutzahlen der Patienten in Abhängigkeit von der Zeit seit Erstdiagnose der verschiedenen Gruppen dargestellt.
Alle überlebenden Patienten (n = 12) befanden sich in der Gruppe NSCLC.
Bei zusätzlicher Aufspaltung der beiden Kollektive in jeweils zwei Gruppen mit und ohne Fernmetastasen bei Erstdiagnose, lässt sich kein signifikanter Zusammenhang erkennen; Log Rank $X^2(1) = 0{,}331$, $p = 0{,}565$ (ohne FM); Log Rank $X^2(1) = 0{,}681$, $p = 0{,}409$ (mit FM).

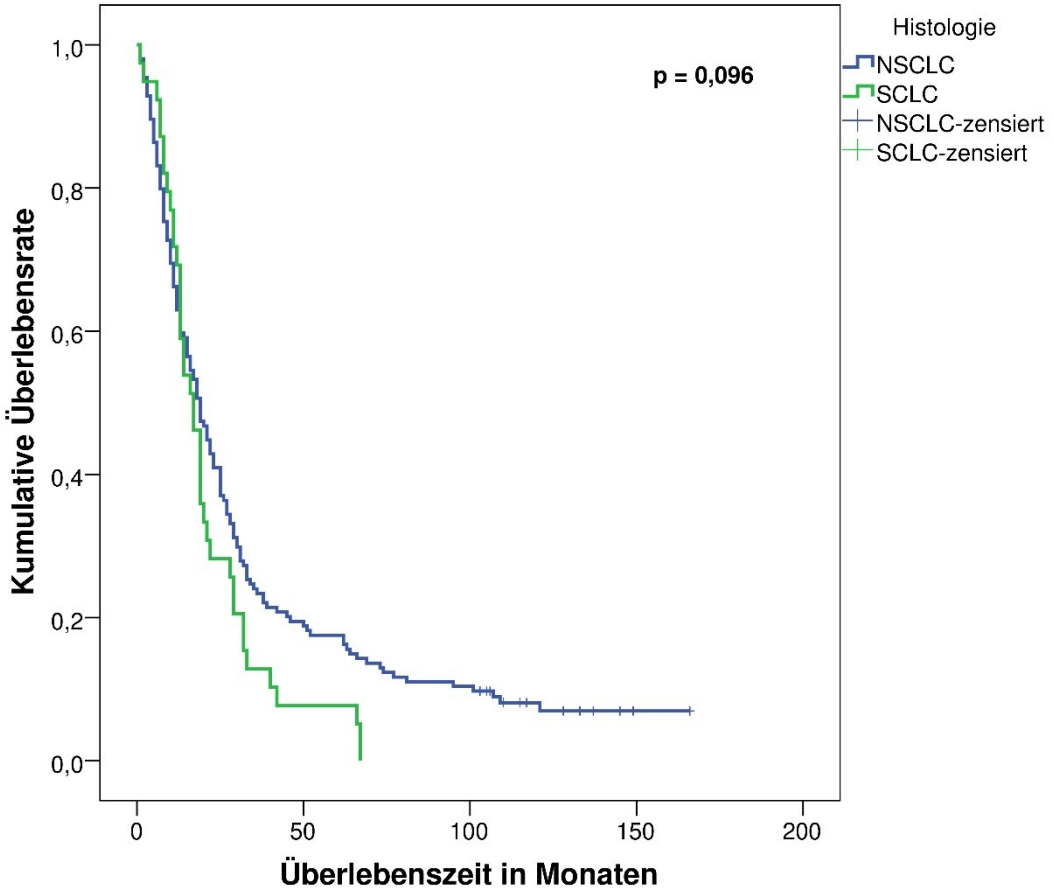

Abb. 3.2.4.5-1: Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit der Histologie NSCLC/SCLC (n = 193). Log-Rank-Test p = 0,096, Medianwert 19 Monate (NSCLC; n = 154) und 17 Monate (SCLC; n = 39); NSCLC = *Non-Small Cell Lung Cancer*, SCLC = *Small Cell Lung Cancer*

T	0	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96
n (NSCLC)	154	128	97	78	63	36	30	27	21	17	16
n (SCLC)	39	36	27	18	11	5	3	3	0	0	0

Tabelle 3.2.4.5-1: Absolutzahlen noch lebender Patienten abhängig von der Zeit seit Erstdiagnose, Aufspaltung nach Histologie NSCLC/SCLC; T = Zeit in Monaten seit

Erstdiagnose; n = Absolutzahl noch lebender Patienten nach Vollendung des angegebenen Monats in den Gruppen „NSCLC“ und „SCLC“; NSCLC = *Non-Small Cell Lung Cancer*, SCLC = *Small Cell Lung Cancer*

3.2.4.6 Differenzierungsgrad

Bezüglich des Differenzierungsgrades (n = 162) wurde das Überleben von Patienten mit G2-Tumoren (n = 59), G3-Tumoren (n = 60) und G4-Tumoren (n = 43) miteinander verglichen. Es lassen sich verschiedene Aussagen treffen. Betrachtet man den Gesamtvergleich über alle Faktorstufen und berücksichtigt einen linearen Trend der Faktorstufen, kann der Unterschied zwischen den Gruppen als signifikant gewertet werden (Abb.3.2.4.6-1); Log Rank X^2 (1) = 7,147, p = 0,008. Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit G2-Tumoren betrug 25 Monate (95%-CI: 18,5-31,5 Monate; Mittelwert 42,1 Monate), mit G3-Tumoren 19 Monate (95%-CI: 12,4-25,6 Monate; Mittelwert 31,9 Monate) und mit G4-Tumoren 16 Monate (95%-CI: 10,9-21,1 Monate; Mittelwert 22,2 Monate). In Tabelle 3.2.4.6-1 sind die Absolutzahlen der Patienten in Abhängigkeit von der Zeit seit Erstdiagnose der verschiedenen Gruppen dargestellt.

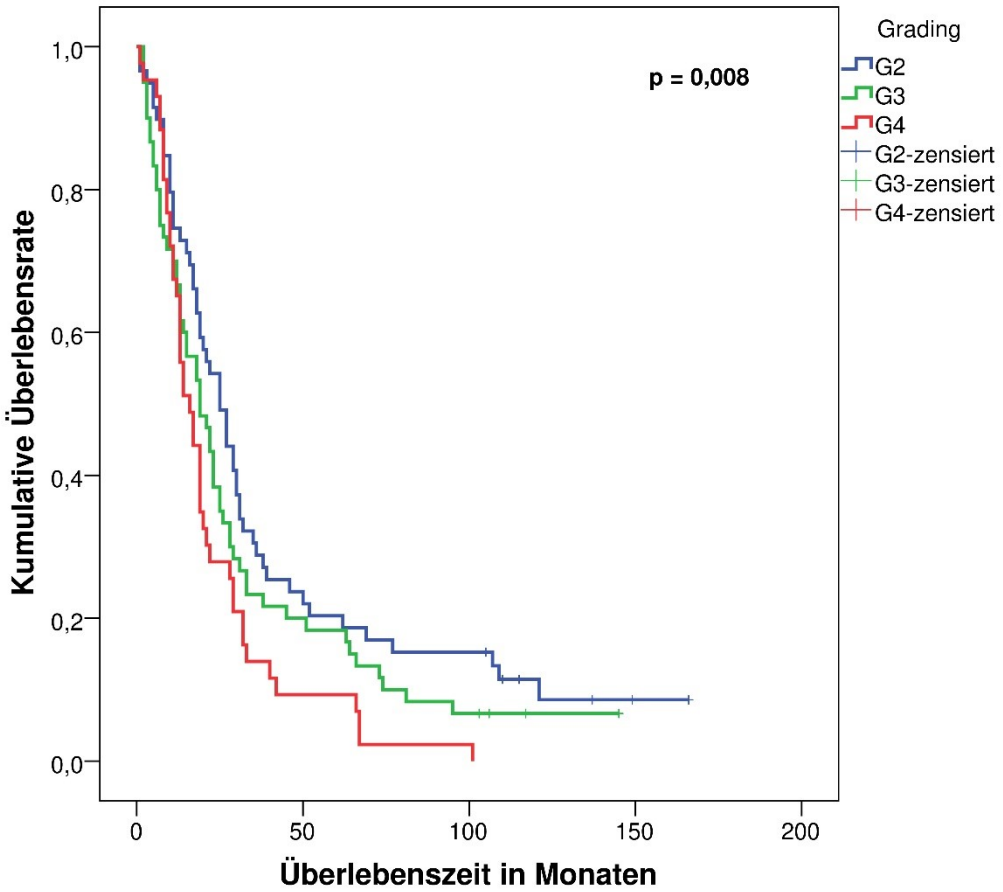

Abb. 3.2.4.6-1: Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades (n = 162). Log-Rank-Test im Gesamtvergleich über alle Faktorstufen mit linearem Trend: p = 0,008, Medianwert 25 Monate (G2; n = 59), 19 Monate (G3; n = 60) und 16 Monate (G4; n = 43)

T	0	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96
n (G2)	59	53	44	37	32	17	14	12	10	9	9
n (G3)	60	48	40	32	23	14	12	11	8	5	4
n (G4)	43	40	28	19	12	6	4	4	1	1	1

Tabelle 3.2.4.6-1: Absolutzahlen noch lebender Patienten abhängig von der Zeit seit Erstdiagnose, Aufspaltung nach Grading im Gesamtvergleich; T = Zeit in Monaten seit Erstdiagnose; n = Absolutzahl noch lebender Patienten nach Vollendung des angegebenen Monats in den Gruppen „G2“, „G3“ und „G4“

Bei einem paarweisen Vergleich der drei Gruppen ließ sich jedoch feststellen, dass nur eine Signifikanz zwischen G2- und G4-Tumoren gegeben war; Log Rank X^2 (1) = 7,662, p = 0,006. Zwischen G2- und G3-Tumoren ließ sich hier kein signifikanter Unterschied feststellen; Log Rank X^2 (1) = 1,854, p = 0,173. Ebenfalls keine Signifikanz fand sich zwischen G3- und G4-Tumoren; Log Rank X^2 (1) = 1,949, p = 0,163.
Nach Aufspaltung der Gruppen in Schichten von Patienten mit und ohne Fernmetastasen (Abb. 3.2.4.6-2 und Abb. 3.2.4.6-3) ließ sich im Gesamtvergleich über alle Faktorstufen auch keine Signifikanz mehr feststellen; Log Rank (ohne FM) X^2 (2) = 3,101, p = 0,212; Log Rank (mit FM) X^2 (2) = 2,613, p = 0,271.

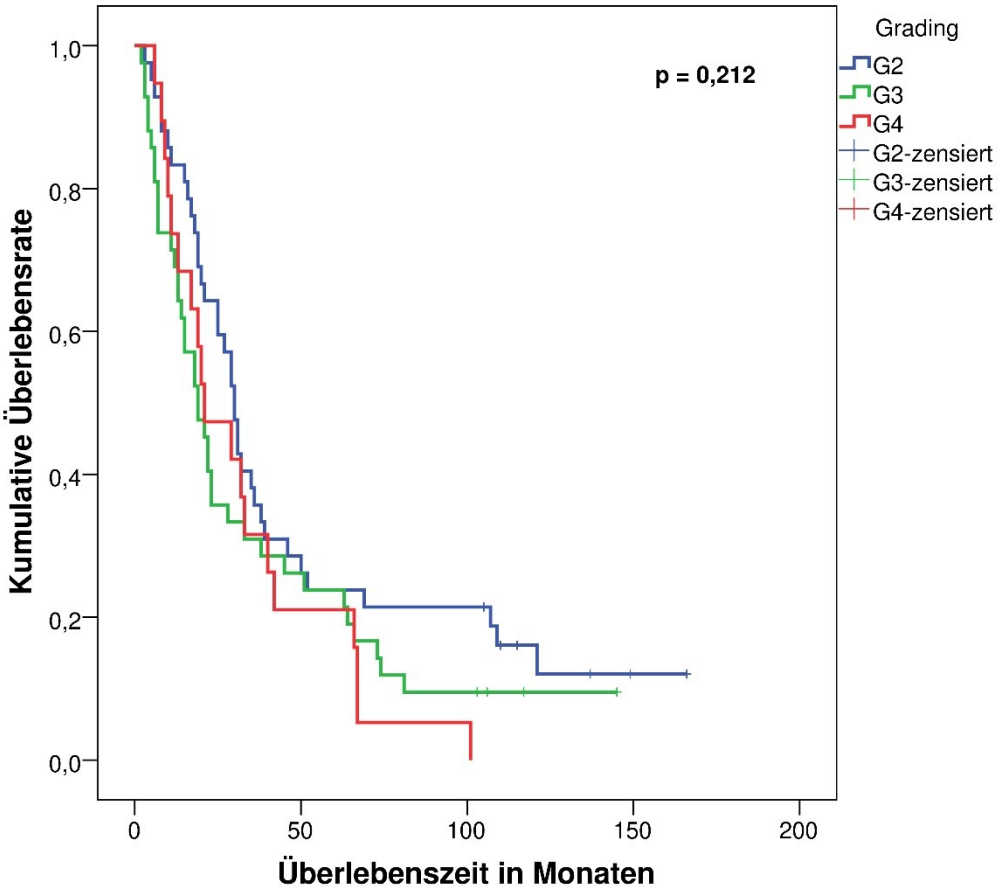

Abb. 3.2.4.6-2: Überleben von Patienten ohne Fernmetastasen in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades (n = 103). Log-Rank-Test im Gesamtvergleich über alle Faktorstufen: p = 0,212, Medianwert 30 Monate (G2; n = 42), 19 Monate (G3; n = 42), 21 Monate (G4; n = 19)

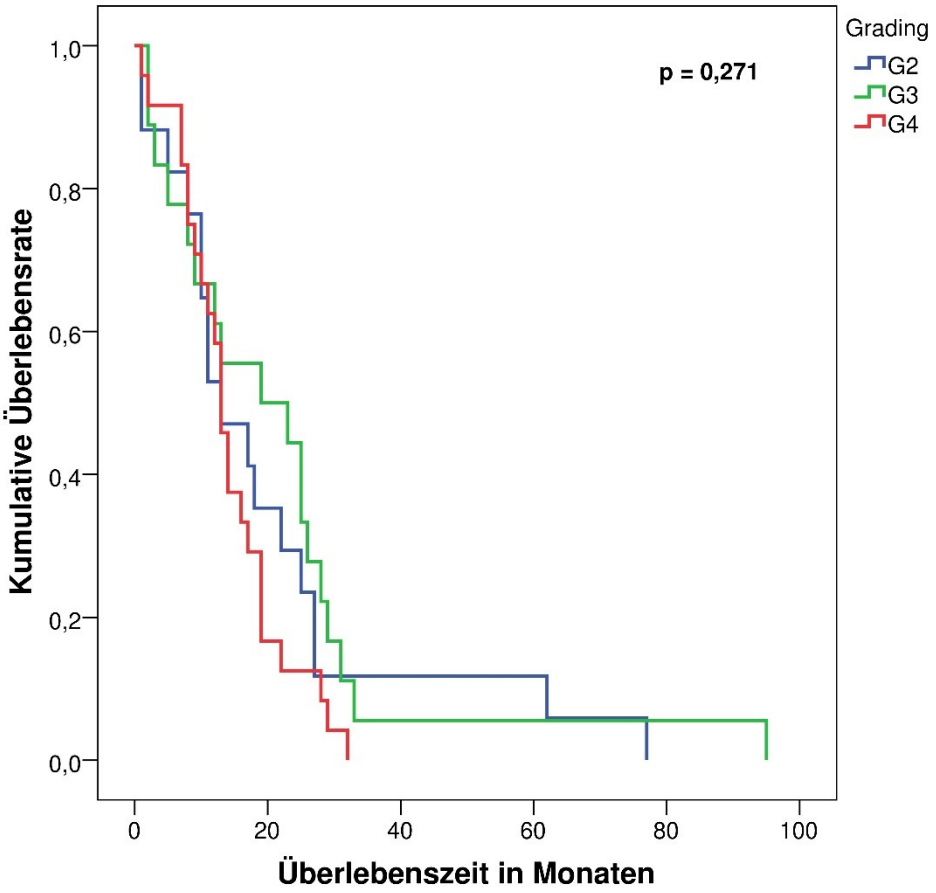

Abb. 3.2.4.6-3: Überleben von Patienten mit Fernmetastasen in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades (n = 59). Log-Rank-Test im Gesamtvergleich über alle Faktorstufen: p = 0,271, 13 Monate (G2; n = 17), 19 Monate (G3; n = 18) und 13 Monate (G4; n = 24)

3.2.5 Überleben in Abhängigkeit der Therapie

3.2.5.1 Bestrahlungsintention palliativ/kurativ

Zwischen Patienten des Gesamtkollektivs (n = 195) mit palliativ (n = 83) oder kurativ (n = 112) intendierter Radiotherapie (Definition s. Kap. 3.1.3.1.1) konnte ein hochsignifikanter Unterschied festgestellt werden (Abb.3.2.5.1-1); Log Rank X^2 (1) = 56,154, p < 0,001. Das mediane Überleben betrug 10 Monate (95%-CI: 7,9-12,1 Monate; Mittelwert 14,1 Monate) bei Patienten mit palliativer Intention und 25 Monate (95%-CI: 19,1-30,9 Monate; Mittelwert 44,7 Monate) bei Patienten mit kurativer Intention. In Tabelle 3.2.5.1-1 sind die Absolutzahlen der Patienten in Abhängigkeit von der Zeit seit Erstdiagnose der verschiedenen Gruppen dargestellt.
Alle überlebenden Patienten (n = 12) befanden sich in der Gruppe der kurativ intendierten Radiotherapie.
Bei Aufspaltung der Patienten hinsichtlich der Histologie in Schichten mit NSCLC und SCLC ergab sich ein signifikanter Unterschied beider Kollektiven zwischen einer palliativen oder kurativen Bestrahlungsintention; Log Rank NSCLC X^2 (1) = 49,076, p < 0,001; Log Rank SCLC X^2 (1) = 7,676, p = 0,006). Das mediane Überleben von Patienten mit NSCLC lag bei 9 Monaten (95%-CI: 7,2-10,8 Monate; Mittelwert 14,5 Monate) mit palliativer Bestrahlung und bei 28 Monaten (95%-CI: 21,4-34,6 Monate;

Mittelwert 50,2 Monate) bei kurativer Bestrahlung, während das mediane Überleben von Patienten mit SCLC bei 12 Monaten (95%-CI: 8,3-15,7 Monate; Mittelwert 13,1) bei palliativer Bestrahlung und bei 19 Monaten (95%-CI: 14,1-23,9 Monate; Mittelwert 25,7 Monate) bei kurativer Bestrahlung lag.

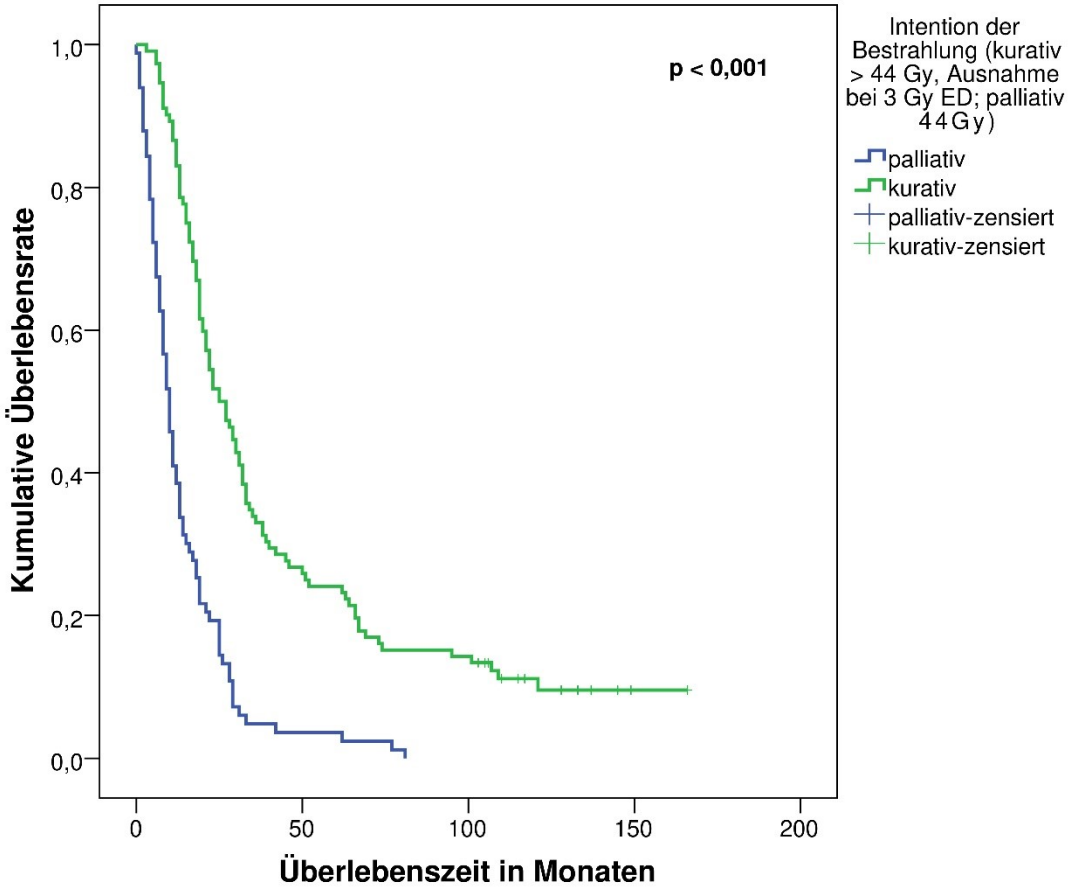

Abb. 3.2.5.1-1: Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit der Bestrahlungsintention palliativ/kurativ (n = 195), Log-Rank-Test: p < 0,001, Medianwert 10 Monate (palliativ; n = 83) und 25 Monate (kurativ; n = 112); ED = Einzeldosis

T	0	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96
n (palliativ)	83	56	32	21	16	4	3	3	2	0	0
n (kurativ)	112	109	93	75	58	37	30	27	19	17	16

Tabelle 3.2.5.1-1: Absolutzahlen noch lebender Patienten abhängig von der Zeit seit Erstdiagnose, Aufspaltung nach Bestrahlungsintention palliativ/kurativ abhängig von Gesamtdosis; T = Zeit in Monaten seit Erstdiagnose; n = Absolutzahl noch lebender Patienten nach Vollendung des angegebenen Monats in den Gruppen „palliativ“ und „kurativ“; palliativ = Gesamtdosis ≤ 44 Gy oder 3 Gy Einzeldosis, kurativ = Gesamtdosis > 44 Gy, Gy = Gray

3.2.5.2 Simultane Radiochemotherapie vs. alleinige Radiotherapie

Zwischen den Patientengruppen mit simultaner Radiochemotherapie (gesamt: n = 58; ohne FM: n = 43, mit FM: n = 15) und Patienten, die im Bestrahlungszeitraum keine Chemotherapie erhielten (gesamt: n = 137, ohne FM: n = 76, mit FM: n = 61) konnte eine hochsignifikante Differenz im Überleben des Gesamtkollektivs (Log Rank X^2 (1) =

13,149; p < 0,001; Abb. 3.2.5.2-1) und bei Patienten ohne Fernmetastasen bei Erstdiagnose (Log Rank X^2 (1) = 7,535, p = 0,006) festgestellt werden, während bei Patienten mit Fernmetastasen keine Signifikanz zwischen beiden Gruppen nachgewiesen wurde (Log Rank X^2 (1) = 1,414, p = 0,234). In Tabelle 3.2.5.2-2 sind die Absolutzahlen der Patienten in Abhängigkeit von der Zeit seit Erstdiagnose der verschiedenen Gruppen dargestellt, während in Tabelle 3.2.5.2-1 die Überlebenszeiten beschrieben werden. Von den überlebenden Patienten waren n = 8 (66,7%) in der Gruppe der simultanen Radiochemotherapie, während sich n = 4 Patienten (33,3%) in der Gruppe der alleinigen Radiotherapie befanden.

	Gesamtkollektiv	Ohne FM	Mit FM
Median RT (Mon.)	15,0	19,0	13,0
MW RT (Mon.)	24,6	31,8	15,6
Median RCT (Mon.)	28,0	33,0	16,0
MW RCT (Mon.)	47,8	56,8	22,0

Tabelle 3.2.5.2-1: Vergleich Median und Mittelwert von Patienten mit alleiniger Radiotherapie oder simultaner Radiochemotherapie in den Gruppen Gesamtkollektiv, ohne FM und mit FM

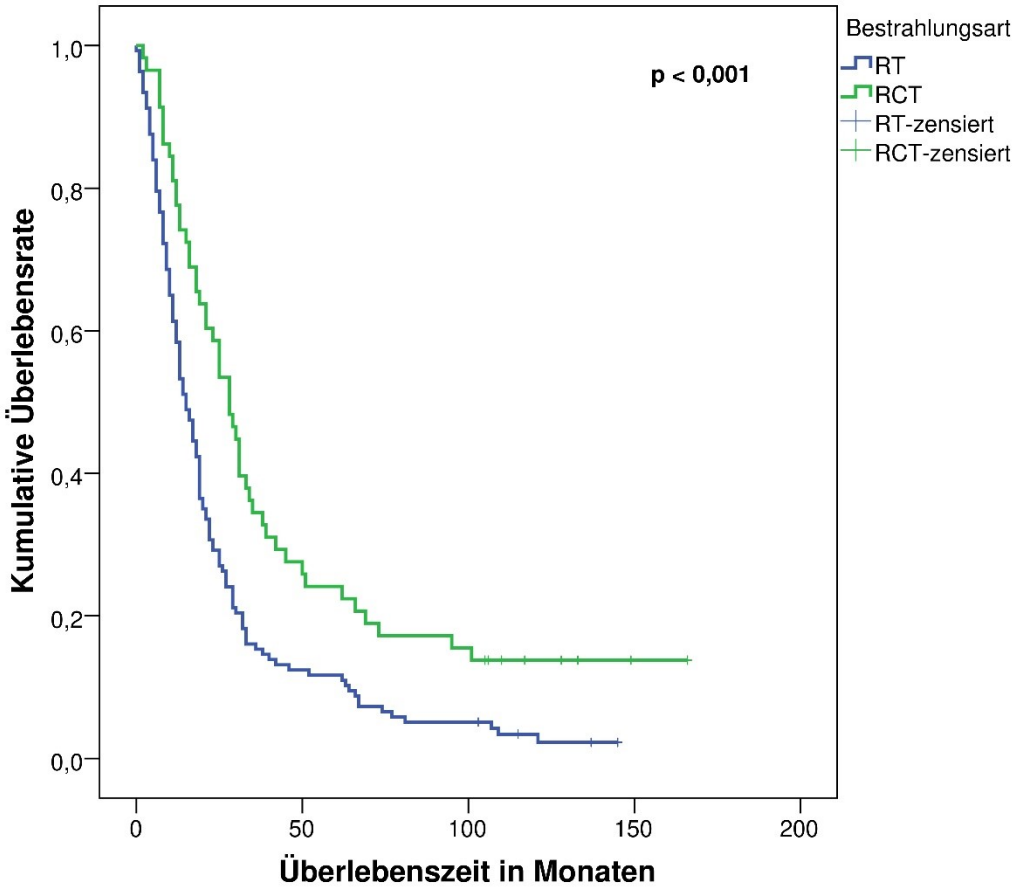

Abb. 3.2.5.2-1: Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit der Bestrahlungsart: simultane RCT oder alleinige RT (n = 195), Log-Rank-Test: p < 0,001, Medianwert 15 Monate (RT; n = 137) und 28 Monate (RCT; n = 58); RT = alleinige Radiotherapie, RCT = simultane Radiochemotherapie

T	0	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96
n (RT)	137	109	80	58	40	21	17	16	10	7	7
n (RCT)	58	56	45	38	34	20	16	14	11	10	9

Tabelle 3.2.5.2-2: Absolutzahlen noch lebender Patienten abhängig von der Zeit seit Erstdiagnose, Aufspaltung nach Bestrahlungsart RT/RCT; T = Zeit in Monaten seit Erstdiagnose; n = Absolutzahl noch lebender Patienten nach Vollendung des angegebenen Monats in den Gruppen „RT“ und „RCT“; RT = alleinige Radiotherapie, RCT = simultane Radiochemotherapie

3.2.5.3 Bestrahlung (neo-)adjuvant oder ohne begleitende Operation

Das Gesamtkollektiv wurde in drei Gruppen eingeteilt: Patienten mit neoadjuvanter Bestrahlung (n = 13), mit adjuvanter Bestrahlung (n = 41) und ohne begleitende Operation (n = 141), was jedoch nicht bedeutet, dass bei diesen Patienten gar keine kurative Operation durchgeführt wurde, sondern lediglich, dass keine Operation direkt vor oder nach der Radiotherapie stattgefunden hat. Es ließ sich ein hochsignifikanter Unterschied im Gesamtvergleich (Log Rank X^2 (2) = 31,179, $p < 0,001$) feststellen (Abb.3.2.5.3-1; n = 195). In Tabelle 3.2.5.3-2 sind die Absolutzahlen der Patienten in Abhängigkeit von der Zeit seit Erstdiagnose der verschiedenen Gruppen dargestellt. In den Paarvergleichen zeigte sich eine hohe Signifikanz zwischen Patienten mit neoadjuvanter Radiotherapie und Patienten ohne Operation (Log Rank X^2 (1) = 15,452, $p < 0,001$) und Patienten mit adjuvanter Radiotherapie und Patienten ohne Operation (Log Rank X^2 (1) = 18,054, $p < 0,001$). Der Vergleich zwischen Patienten mit neoadjuvanter und adjuvanter Radiotherapie ergab keine Signifikanz (Log Rank X^2 (1) = 2,757, $p = 0,097$), man könnte aber von einem leichten Unterschied im Sinne einer marginalen Signifikanz zugunsten der neoadjuvanten Radiotherapie sprechen. In Tabelle 3.2.5.3-1 sind die Überlebenszeiten aufgeführt. Teilte man die drei Kollektive jeweils zusätzlich in Schichten mit und ohne Fernmetastasen auf, so zeigte sich nur eine Signifikanz bei Patienten ohne Fernmetastasen im Gesamtvergleich der Faktorstufen (Log Rank X^2 (2) = 15,521, $p < 0,001$), nicht jedoch bei Patienten mit Fernmetastasen (Log Rank X^2 (2) = 3,593, $p = 0,166$). Von den Überlebenden befanden sich jeweils n = 4 Patienten in jeder Gruppe.

	Neoadjuvante RT	Adjuvante RT	Keine OP
Median (Mon.)	62,0	29,0	13,0
Mittelwert (Mon.)	81,2	47,4	21,8

Tabelle 3.2.5.3-1: Vergleich Median und Mittelwert von Patienten mit (neo-)adjuvanter Radiotherapie oder ohne Operation im Gesamtkollektiv

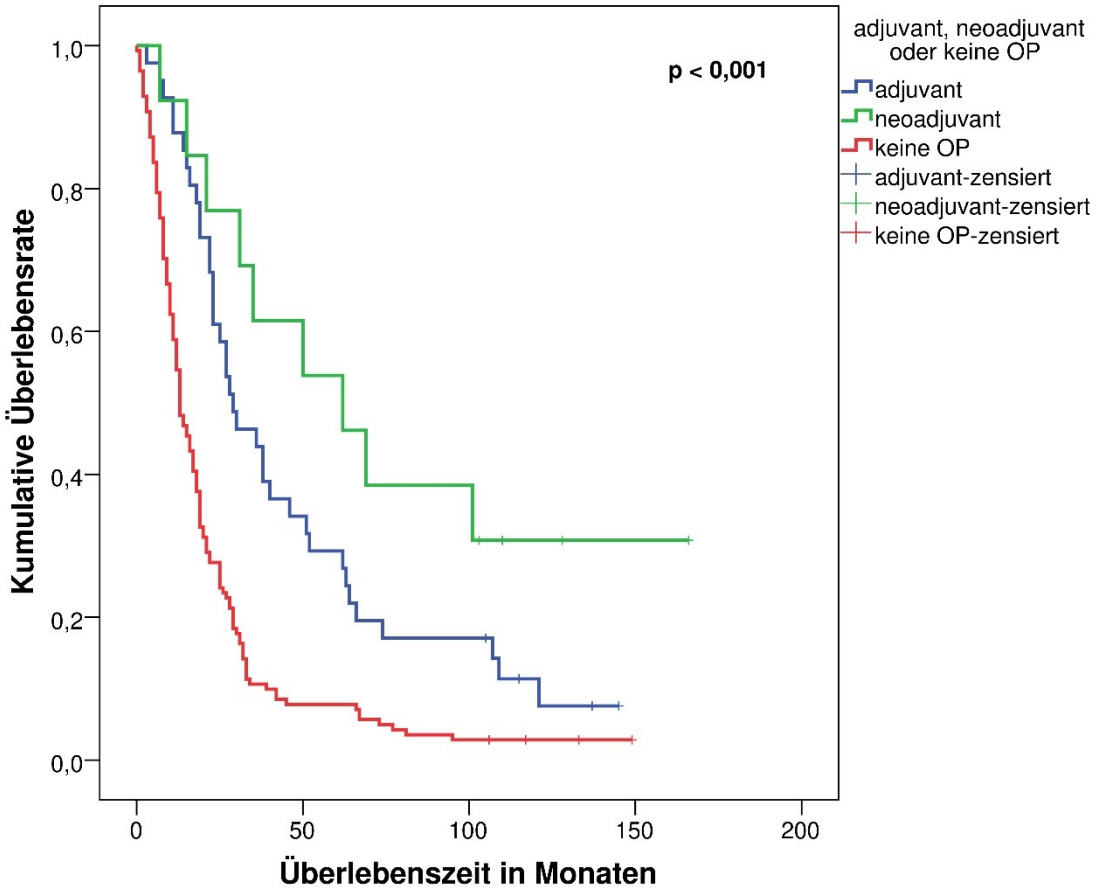

Abb. 3.2.5.3-1: Überleben des Gesamtkollektivs mit (neo-)adjuvanter Radiotherapie oder ohne direkt begleitende Operation (n = 195), Gesamtvergleich über alle Faktorstufen Log-Rank-Test: p < 0,001, Medianwert 62 Monate (neoadjuvant; n = 13), 29 Monate (adjuvant; n = 41) und 13 Monate (ohne OP; n = 141)

T	0	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96
n (adjuvant)	41	40	36	32	25	18	14	12	8	7	7
n (neoadjuvant)	13	13	12	11	10	8	8	7	5	5	5
n (keine OP)	141	112	77	53	39	15	11	11	8	5	4

Tabelle 3.2.5.3-2: Absolutzahlen noch lebender Patienten abhängig von der Zeit seit Erstdiagnose, Aufspaltung nach (neo-)adjuvanter Radiotherapie oder ohne direkt begleitende Operation; T = Zeit in Monaten seit Erstdiagnose; n = Absolutzahl noch lebender Patienten nach Vollendung des angegebenen Monats in den Gruppen „adjuvant“, „neoadjuvant“ und „keine OP“

3.2.5.4 Kurative Operation

Im Folgenden wurde untersucht, welche Auswirkungen eine kurativ intendierte Operation des Bronchialkarzinoms auf das Überleben der Patienten des Gesamtkollektivs (Abb.3.2.5.4-1; n = 193) und auf die Kollektive mit und ohne Fernmetastasen hat. Bei 58 Patienten wurde eine kurative Operation durchgeführt, während 135 Patienten keine kurative Operation erhielten. Es ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied der Überlebenskurven des Gesamtkollektivs (Log Rank X^2 (1) = 39,905, p < 0,001) und ebenfalls bei Patienten ohne Fernmetastasen (Log Rank X^2 (1) = 19,601, p < 0,001). Bei Patienten mit Fernmetastasen wurde auch ein

signifikanter Unterschied erkannt (Log Rank X^2 (1) = 6,392, p = 0,011). In Tabelle 3.2.5.4-2 sind die Absolutzahlen der Patienten in Abhängigkeit von der Zeit seit Erstdiagnose der verschiedenen Gruppen dargestellt, während in Tabelle 3.2.5.4-1 die Überlebenszeiten aufgeführt sind. Von den Überlebenden hatten n = 9 Patienten (75%) eine kurative Operation, während bei n = 3 Patienten (25%) keine kurativ intendierte Operation durchgeführt wurde. Bezüglich des Resektionsstatus nach Operation (R0: n = 34, R1: n = 15) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Log Rank X^2 (1) = 0,720, p = 0,396).

	Gesamtkollektiv	Ohne FM	Mit FM
Median mit OP (Mon.)	36,0	38,0	27,0
MW mit OP (Mon.)	58,7	61,6	37,9
Median ohne OP (Mon.)	13,0	16,0	12,0
MW ohne OP (Mon.)	19,8	25,1	14,7

Tabelle 3.2.5.4-1: Vergleich Median und Mittelwert von Patienten des Gesamtkollektivs (n = 193) mit und ohne kurativ intendierte Operation

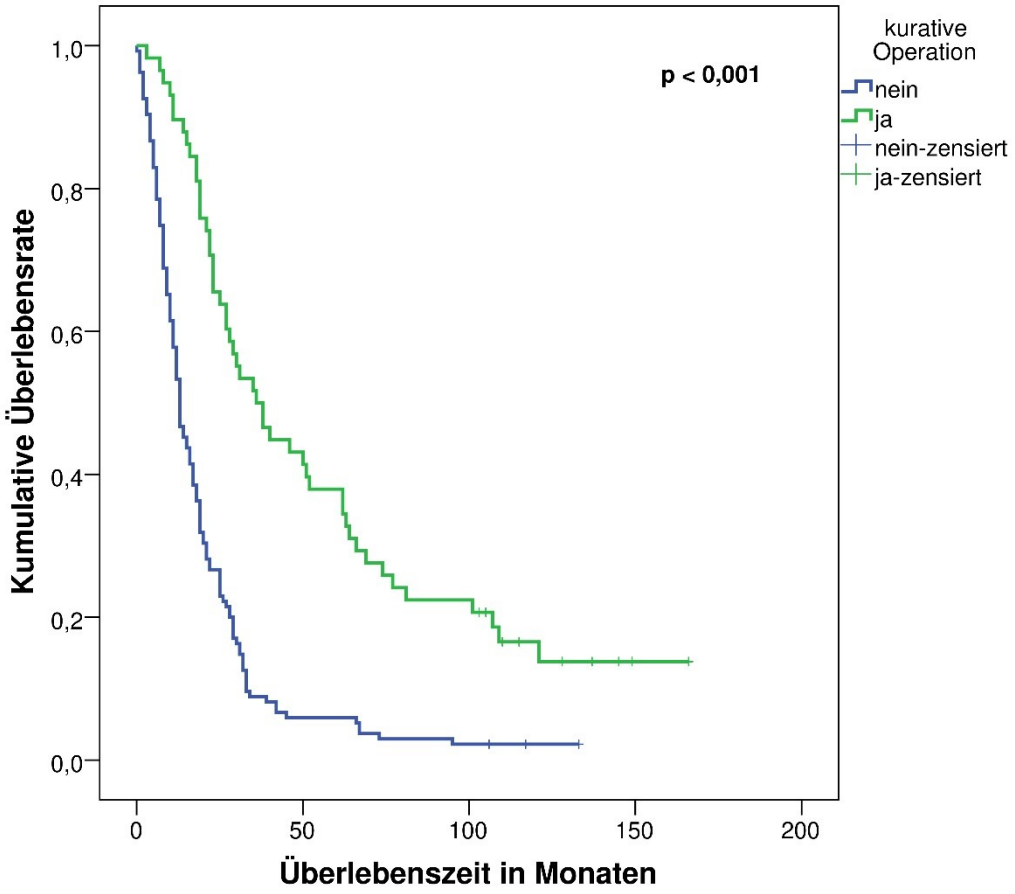

Abb.3.2.5.4-1: Überleben des Gesamtkollektivs mit und ohne kurativ intendierte Operation (n = 193), Log-Rank-Test: p < 0,001, Medianwert 36 Monate (mit OP; n = 58) und 13 Monate (ohne OP; n = 135)

T	0	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96
n (OP)	58	57	52	47	38	29	25	22	16	13	13
n (keine OP)	135	106	72	49	36	12	8	8	5	4	3

Tabelle 3.2.5.4-2: Absolutzahlen noch lebender Patienten abhängig von der Zeit seit Erstdiagnose, Aufspaltung nach durchgeführter kurativ intendierter Operation ja/nein; T = Zeit in Monaten seit Erstdiagnose; n = Absolutzahl noch lebender Patienten nach Vollendung des angegebenen Monats in den Gruppen „OP“ und „keine OP“; OP = Operation

3.2.5.5 Chemotherapie

In der folgenden Überlebenskurve (Abb.3.2.5.5-1; n = 193) wurde untersucht, ob es einen Unterschied im Überleben der Patienten gab, die im Laufe ihrer Behandlung mindestens einen Zyklus Chemotherapie erhielten (n = 149) und den Patienten, denen überhaupt keine Chemotherapie appliziert wurde (n = 44). Es konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden (Log Rank X^2 (1) = 0,142, p = 0,706). Das mediane Überleben betrug ohne Chemotherapie 15,0 Monate (95%-CI 9,2-20,8 Monate; Mittelwert 31,3 Monate) und mit Chemotherapie 19,0 Monate (95%-CI 15,5-20,5; Mittelwert 31,8 Monate). In Tabelle 3.2.5.5-1 sind die Absolutzahlen der Patienten in Abhängigkeit von der Zeit seit Erstdiagnose der verschiedenen Gruppen dargestellt. Von den Überlebenden hatten n = 9 (75%) Patienten eine Chemotherapie, während n = 3 Patienten (25%) keine Chemotherapie erhielten. Nach Aufspaltung der Patienten in Schichten mit und ohne Fernmetastasen bei Erstdiagnose konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden (Log Rank ohne FM X^2 (1) = 0,244, p = 0,622; Log Rank mit FM X^2 (1) = 0,669, p = 0,413).

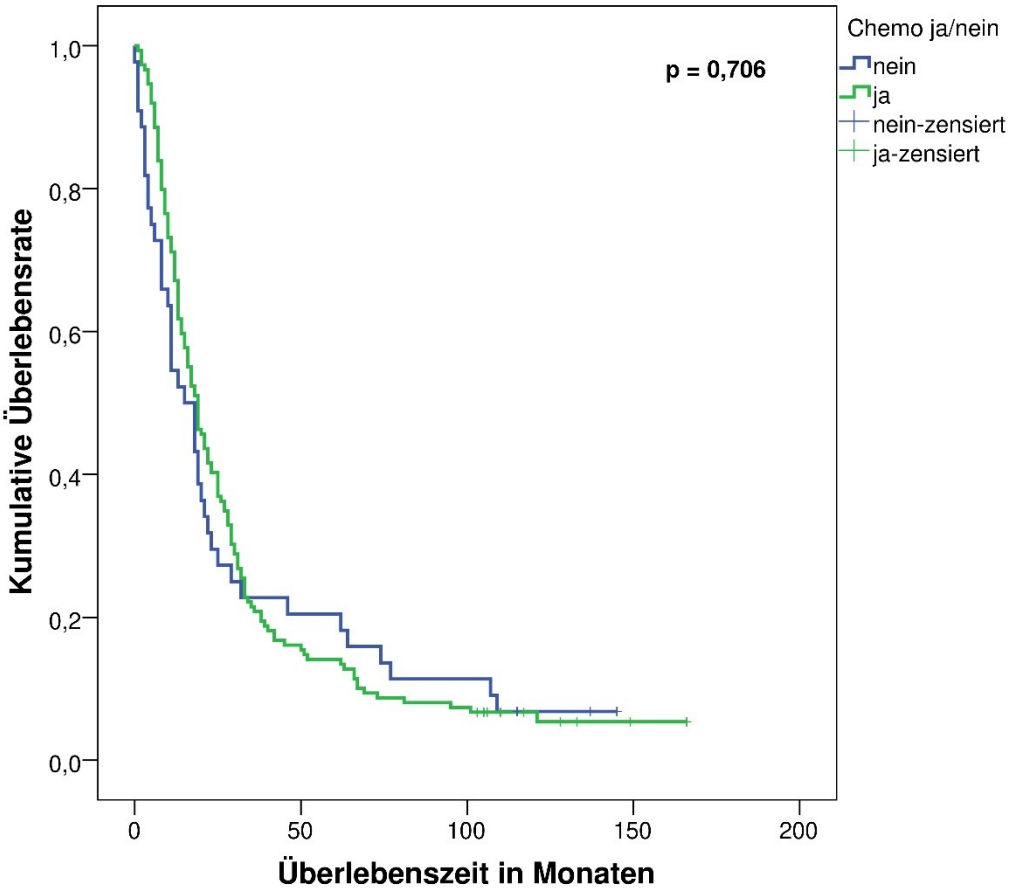

Abb.3.2.5.5-1: Überleben des Gesamtkollektivs mit und ohne Chemotherapie (n = 193), Log-Rank-Test: p = 0,706, Medianwert 15 Monate (ohne Chemotherapie; n = 44) und 19 Monate (mit Chemotherapie; n = 149)

T	0	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96
n (mit Chemo)	149	132	100	76	60	31	24	21	14	12	11
n (ohne Chemo)	44	32	24	19	13	10	9	9	7	5	5

Tabelle 3.2.5.5-1: Absolutzahlen noch lebender Patienten abhängig von der Zeit seit Erstdiagnose, Aufspaltung nach durchgeführter Chemotherapie ja/nein; T = Zeit in Monaten seit Erstdiagnose; n = Absolutzahl noch lebender Patienten nach Vollendung des angegebenen Monats in den Gruppen „mit Chemo“ und „ohne Chemo“

3.2.6 Lokalrezidivfreies Überleben

Das lokalrezidivfreie Überleben wurde definiert als die Zeit vom Ende der Bestrahlung bis zum Auftreten des Rezidivs. Das mediane lokalrezidivfreie Überleben betrug 12 Monate (95%-CI: 0,0-29,1 Monate; Mittelwert 36,5 Monate). In Abb. 3.2.6-1 ist die zugehörige Überlebenskurve dargestellt, während in Tabelle 3.2.6-1 die Absolutzahlen der Patienten in Abhängigkeit von der Zeit seit Bestrahlungsende aufgeführt sind.
Eine Aufteilung der Patienten in zwei Gruppen bezüglich der Histologie in NSCLC und SCLC war nicht sinnvoll, da nur ein Patient (7,1%) mit Lokalrezidiv von einem SCLC betroffen war.

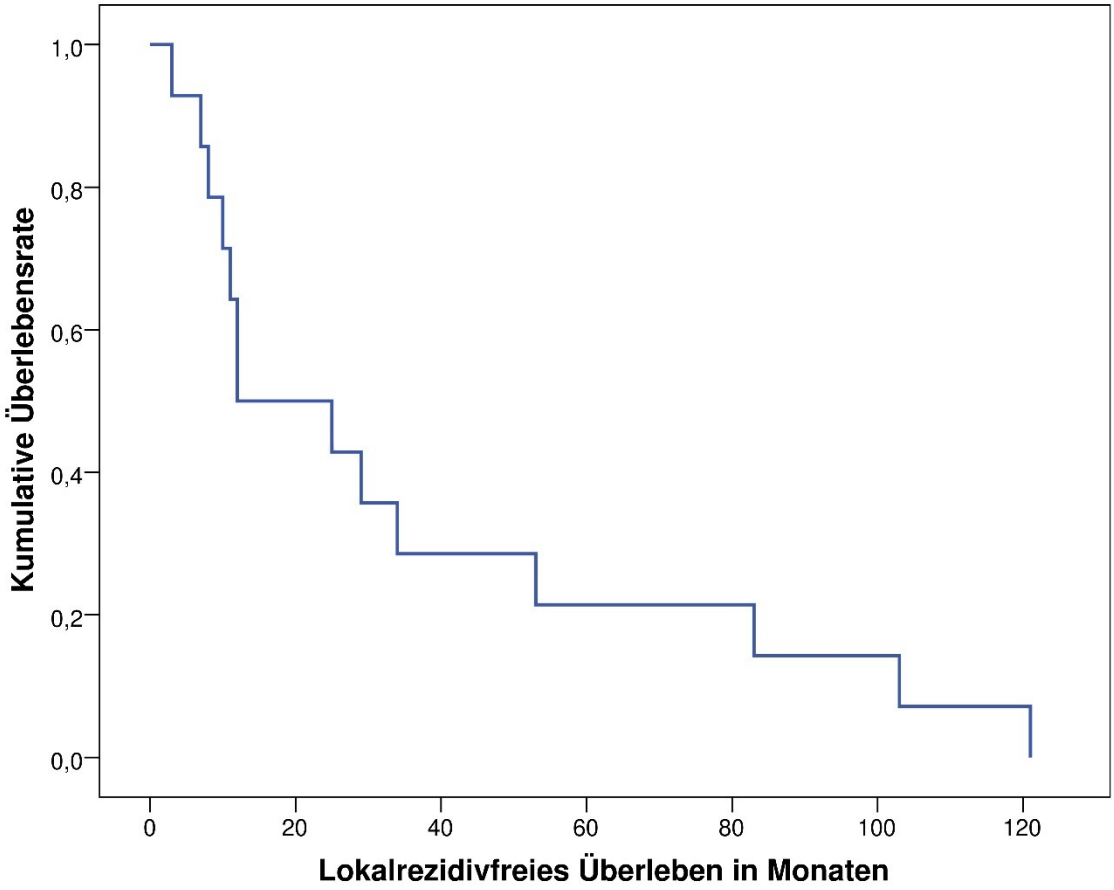

Abb. 3.2.6-1: Lokalrezidivfreies Überleben (n = 14); Zeit vom Bestrahlungsende bis zum Auftreten des Lokalrezidivs, Medianwert 12 Monate

T	0	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96
n	14	13	7	7	7	4	4	3	3	2	2

Tabelle 3.2.6-1: Absolutzahlen lokalrezidivfreier Patienten abhängig von der Zeit nach Bestrahlungsende; T = Zeit in Monaten seit Bestrahlungsende; n = Absolutzahl lokalrezidivfreier Patienten nach Vollendung des angegebenen Monats

3.2.7 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war definiert als die Zeit vom Ende der Bestrahlung bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression im Sinne eines Lokalrezidivs, einer Lokaltumorvergrößerung, Vergrößerung bestehender Metastasen oder neu aufgetretener Metastasen. Eine Krankheitsprogression war sicher nachgewiesen bei n = 106 Patienten (51,0%), das Datum der ersten Progression war aber nur bei 96 Patienten (90,6%) bekannt, weshalb auch nur diese Patienten in die Berechnung der Kaplan-Meier-Kurve mit eingingen. Das progressionsfreie Überleben wurde auf zwei unterschiedliche Arten untersucht. In der ersten Berechnung wurde als Ereignis nur ein Progress oder Rezidiv angenommen (streng progressionsfreies Überleben, n = 96, Abb. 3.2.7-1), während in der zweiten Berechnung ebenfalls der Tod der Patienten mit einging (erweitertes progressionsfreies Überleben, n = 199 mit Entfernung eines Ausreißers, Abb. 3.2.7-2), falls keine Informationen zu einem vorigen Progress vorhanden waren. Das mediane streng progressionsfreie Überleben lag bei 6 Monaten (95%-CI: 4,6-7,4; Mittelwert 12,3), während das mediane erweiterte progressionsfreie Überleben ebenfalls bei 6 Monaten lag (95%-CI: 4,7-7,3; Mittelwert 20,6 Monate). In Tabelle 3.2.7-1 sind die Absolutzahlen der Patienten des streng progressionsfreien Überlebens und in Tabelle 3.2.7-2 die Absolutzahlen der Patienten des erweitert progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit von der Zeit seit Bestrahlungsende dargestellt.

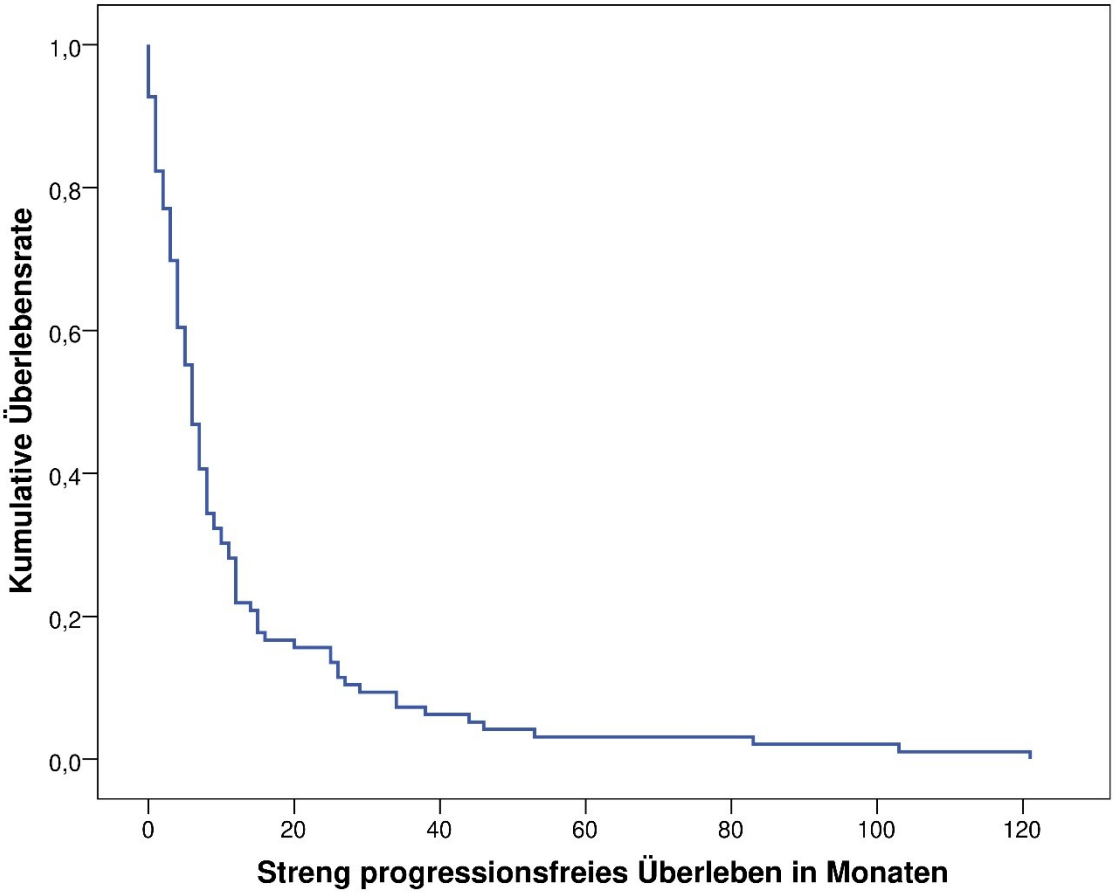

Abb. 3.2.7-1: Streng progressionsfreies Überleben mit Ereignis Krankheitsprogress (n = 96), Medianwert 6 Monate

T	0	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96
n	96	45	21	16	15	7	4	3	3	2	2

Tabelle 3.2.7-1: Absolutzahlen streng progressionsfreier Patienten abhängig von der Zeit nach Bestrahlungsende; T = Zeit in Monaten seit Bestrahlungsende; n = Absolutzahl streng progressionsfreier Patienten nach Vollendung des angegebenen Monats

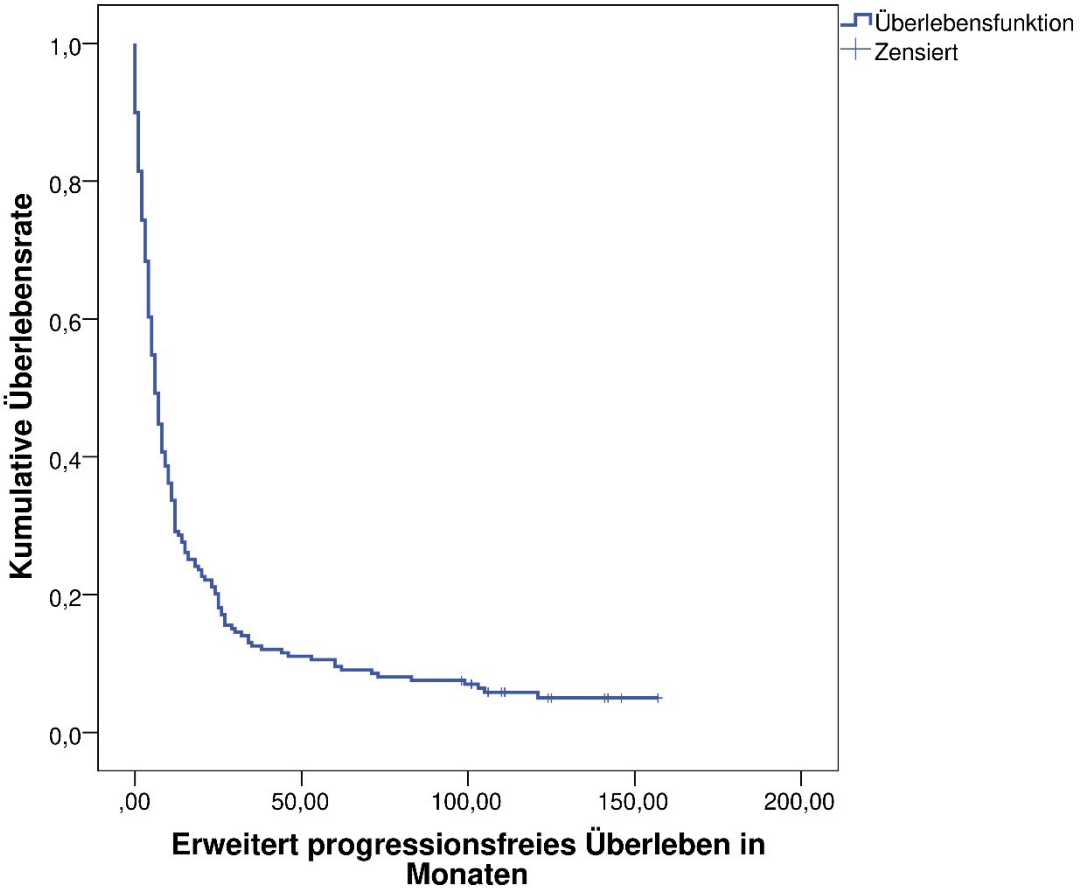

Abb. 3.2.7-2: Erweitertes progressionsfreies Überleben mit Ereignis Krankheitsprogress oder Tod (n = 199), Medianwert 6 Monate

T	0	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96
n	199	98	58	48	40	25	22	19	17	15	15

Tabelle 3.2.7-2: Absolutzahlen erweitert progressionsfreier Patienten abhängig von der Zeit nach Bestrahlungsende; T = Zeit in Monaten seit Bestrahlungsende; n = Absolutzahl erweitert progressionsfreier Patienten nach Vollendung des angegebenen Monats

Bei Aufspaltung beider Kurven bezüglich der Histologie in NSCLC und SCLC lässt sich zwar ein leichter Unterschied, jedoch keine Signifikanz feststellen. Beim streng progressionsfreien Überleben (Abb. 3.2.7-3) war der p-Wert jedoch größer (Log Rank X^2 (1) = 1,881, p = 0,170). Das mediane streng progressionsfreie Überleben lag hier beim NSCLC (n = 73) bei 7 Monaten (95%-CI: 5,6-8,4; Mittelwert 13,3 Monate) und beim SCLC (n = 23) bei 3 Monaten (95%-CI: 0,7-5,3; Mittelwert 9,0). Beim erweiterten progressionsfreien Überleben (Abb. 3.2.7-4) war der p-Wert geringer (Log Rank X^2 (1) = 3,289, p = 0,07). Das mediane erweiterte progressionsfreie Überleben lag beim

NSCLC (n = 157) bei 7 Monaten (95%-CI: 5,5-8,5 Monate; Mittelwert 23,3 Monate) und beim SCLC (n = 40) bei 5 Monaten (95%-CI: 1,9-8,1; Mittelwert 10,7).
In Tabelle 3.2.7-3 sind die Absolutzahlen der Patienten des streng progressionsfreien Überlebens und in Tabelle 3.2.7-4 die Absolutzahlen der Patienten des erweitert progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit von der Zeit seit Bestrahlungsende beider Gruppen dargestellt.

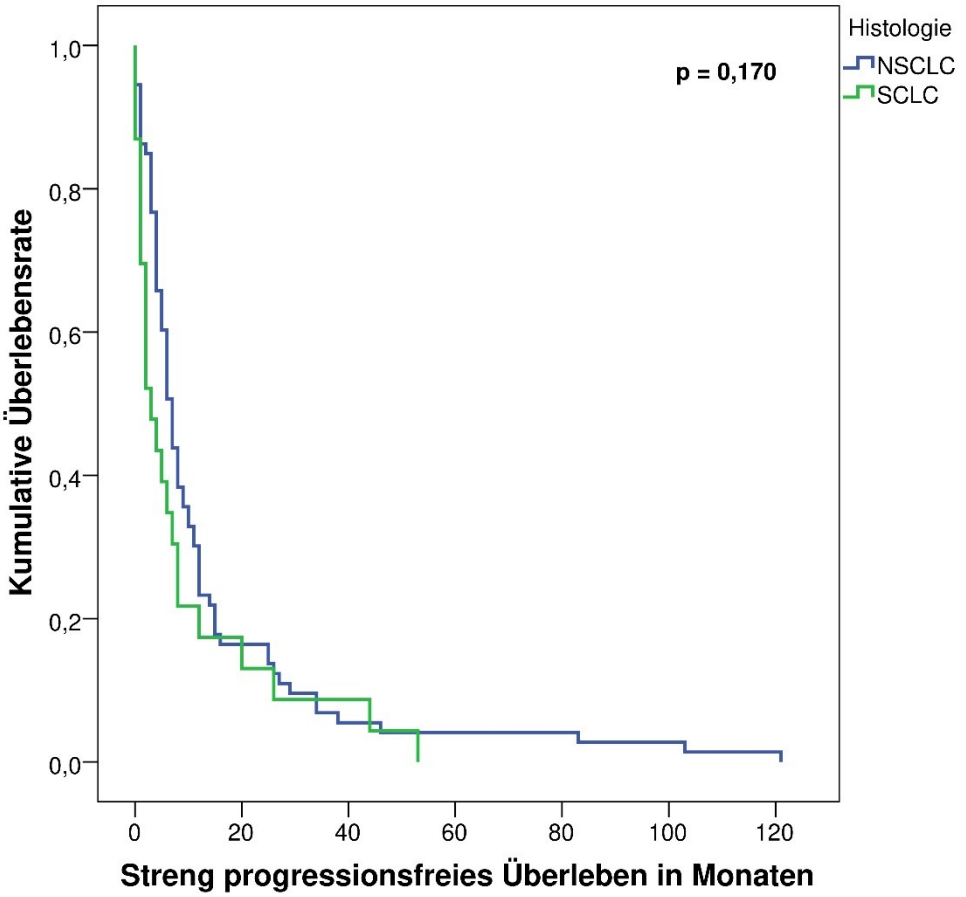

Abb. 3.2.7-3: Streng progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Histologie (n = 96), Log-Rank-Test: p = 0,170, Medianwert 7 Monate (NSCLC; n = 73) und 3 Monate (SCLC; n = 23); NSCLC = Non-Small-Cell-Lung-Cancer, SCLC = Small-Cell-Lung-Cancer

T	0	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96
n (NSCLC)	73	37	17	12	12	5	3	3	3	2	2
n (SCLC)	23	8	4	4	3	2	1	0	0	0	0

Tabelle 3.2.7-3: Absolutzahlen streng progressionsfreier Patienten abhängig von der Zeit nach Bestrahlungsende, Aufspaltung nach Histologie; T = Zeit in Monaten seit Bestrahlungsende; n = Absolutzahl streng progressionsfreier Patienten nach Vollendung des angegebenen Monats in den Gruppen „NSCLC“ und „SCLC“; NSCLC = Non-Small-Cell-Lung-Cancer, SCLC = Small-Cell-Lung-Cancer

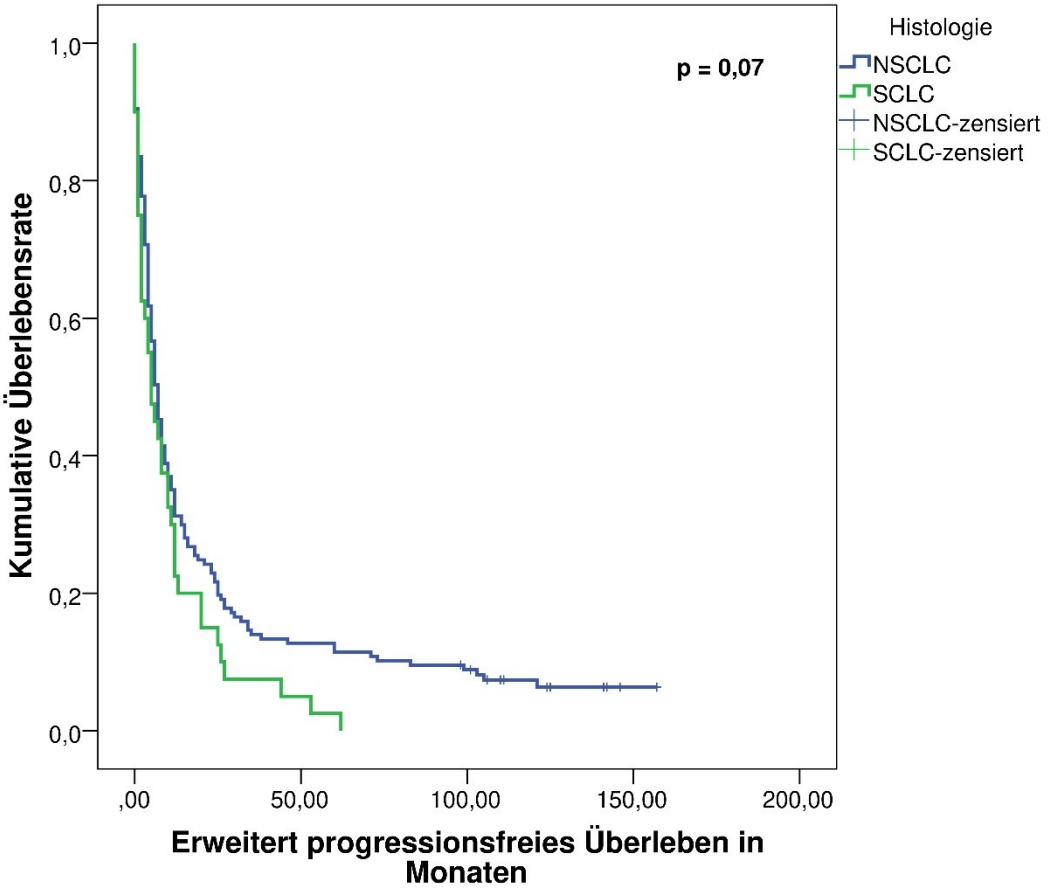

Abb. 3.2.7-4: erweitertes progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Histologie (n = 197), Log-Rank-Test: p = 0,07, Medianwert 7 Monate (NSCLC; n = 157) und 5 Monate (SCLC; n = 40); NSCLC = Non-Small-Cell-Lung-Cancer, SCLC = Small-Cell-Lung-Cancer

T	0	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96
n (NSCLC)	157	79	49	40	34	22	20	18	17	15	15
n (SCLC)	40	18	9	8	6	3	2	1	0	0	0

Tabelle 3.2.7-4: Absolutzahlen erweitert progressionsfreier Patienten abhängig von der Zeit nach Bestrahlungsende, Aufspaltung nach Histologie; T = Zeit in Monaten seit Bestrahlungsende; n = Absolutzahl erweitert progressionsfreier Patienten nach Vollendung des angegebenen Monats in den Gruppen „NSCLC“ und „SCLC“; NSCLC = Non-Small-Cell-Lung-Cancer, SCLC = Small-Cell-Lung-Cancer

3.2.8 Übersicht der Signifikanz der univariaten Analysen

In der unten dargestellten Tabelle 3.2.8-1 findet sich eine Übersicht der Signifikanzen im Gesamtvergleich der jeweiligen Faktorstufen. Es zeigt sich, dass die Einflussgrößen Alter, Tumorgröße, Regionalmetastasierung, Fernmetastasierung, Tumorstadium, Differenzierungsgrad, Bestrahlungsintention palliativ/kurativ, Radiotherapie vs. Radiochemotherapie, (neo-)adjuvante RT vs. RT ohne begleitende Operation und kurative Operation Auswirkungen auf die Überlebenszeit der Patienten haben.

Einflussgröße	p-Wert Gesamtvergleich	p-Wert ohne FM	p-Wert mit FM
Todesursache	0,381		
Alter	**0,022**		
Geschlecht	0,838		
Tumorgröße	**0,029**		
Regionalmetastasierung	**< 0,001**		
Fernmetastasierung	**< 0,001**		
Tumorstadium	**< 0,001**		
Histologie	0,096	0,565	0,409
Differenzierungsgrad	**0,008**	0,212	0,271
Bestrahlungsintention palliativ/kurativ	**< 0,001**		
Radiotherapie/Radiochemotherapie	**< 0,001**	**0,006**	0,234
(neo-)adjuvante RT oder RT ohne begleitende OP	**< 0,001**	**< 0,001**	0,166
Kurative Operation	**< 0,001**	**< 0,001**	**0,011**
Resektionsstatus	0,396		
Chemotherapie	0,706	0,622	0,413

Tabelle 3.2.8-1: Übersicht der Signifikanzen der einzelnen univariaten Analysen nach Kaplan-Meier im Gesamtvergleich der jeweiligen Faktorstufen; FM = Fernmetastasen, RT = Radiotherapie, OP = Operation

3.3 Multivariate Überlebenszeitanalyse: Cox-Regression

Nach Auswertung der multivariaten Überlebenszeitanalyse mittels Cox-Regression (s. Material und Methoden Kap. 2.7.2) lässt sich anhand der unten abgebildeten Tabelle 3.3-1 erkennen, dass für das Überleben als unabhängige Einflussfaktoren das Alter der Patienten in Jahren bei Erstdiagnose (HR 1,021; je älter der Patient, desto geringer die Überlebenswahrscheinlichkeit), die Gesamtdosis in Gy bei thorakaler Bestrahlung (HR 0.963; je höher die Gesamtdosis, desto höher das Überleben), eine durchgeführte kurative Operation (HR 8,827; bei durchgeführter kurativer OP höhere Überlebenswahrscheinlichkeit) und die Gesamtanzahl der Chemotherapiezyklen (HR 0,905; je mehr Chemotherapiezyklen, desto höher die Überlebenswahrscheinlichkeit) ausschlaggebend sind. Die Signifikanz im Unterschied zwischen (neo-)adjuvanter

Radiotherapie und Radiotherapie ohne begleitende Operation schien nicht ganz eindeutig. Die übrigen Einflussgrößen, die in der univariaten Analyse signifikant waren, in der Cox-Regression aber nicht signifikant sind (Fernmetastasierung, Differenzierungsgrad, Radiotherapie/Radiochemotherapie), scheinen also keine unabhängigen, sondern von anderen Faktoren abhängige Einflussgrößen zu sein. Trotzdem nehmen sie Einfluss auf die Überlebenszeiten der Patienten.

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Untere	Obere
Geschlecht	,016	,196	,007	1	,933	1,017	,693	1,492
Alter_in_Jahren_bei_Erstdiagnose	,021	,009	5,121	1	**,024**	1,021	1,003	1,039
Histologie			,182	2	,913			
Referenz unbekannt								
- NSCLC	-,262	,790	,110	1	,741	,770	,164	3,623
- SCLC	-,416	,977	,182	1	,670	,659	,097	4,473
Grading			1,529	3	,676			
Referenz G4								
- unbekannt	-,151	,571	,070	1	,791	,860	,280	2,635
- G2	-,252	,556	,205	1	,650	,777	,261	2,312
- G3	-,007	,556	,000	1	,990	,993	,334	2,954
Fernmetastasen J/N	-,144	,201	,511	1	,475	,866	,583	1,285
Gesamtdosis in Gy	-,038	,009	17,083	1	**,000**	,963	,946	,980
RT/RCT	,321	,209	2,365	1	,124	1,379	,916	2,076
(neo-)adjuvant oder keine OP; Referenz neoadjuvant			6,310	2	**,043**			
- keine OP	-,636	,525	1,469	1	,226	,530	,189	1,481
- adjuvant	,620	,451	1,887	1	,170	1,859	,767	4,502
Additiver Tumor	,292	,212	1,889	1	,169	1,339	,883	2,030
Kurative Operation	2,178	,468	21,688	1	**,000**	8,827	3,530	22,074
Chemotherapie erhalten?			2,604	2	,272			
Referenz unbekannt								
- nein	-,831	,769	1,169	1	,280	,436	,097	1,965
- ja	-,470	,787	,357	1	,550	,625	,134	2,921
Gesamtanzahl der Chemotherapiezyklen	-,100	,030	10,971	1	**,001**	,905	,853	,960

Tabelle 3.3-1: Übersicht über verschiedenen Einflussfaktoren in der Cox-Regression (n = 194); NSCLC = Non-Small-Cell-Lung-Cancer, SCLC = Small-Cell-Lung-Cancer, J/N = Ja/Nein, Gy = Gray, RT = alleinige Radiotherapie, RCT = simultane Radiochemotherapie, OP = Operation

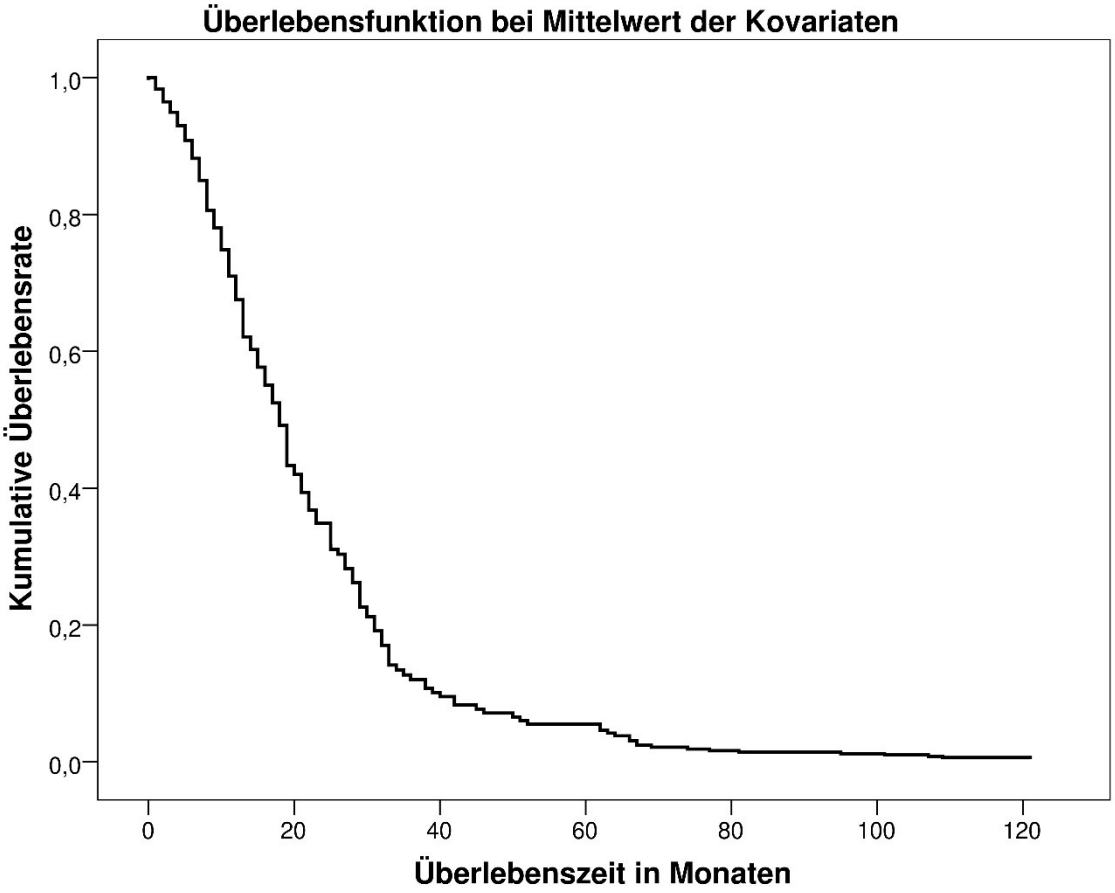

Abb. 3.3-1: Cox-Regression Überlebensfunktion zur Darstellung des Überlebens mit multiplen Kovariaten Methode Einschluss (n = 194)

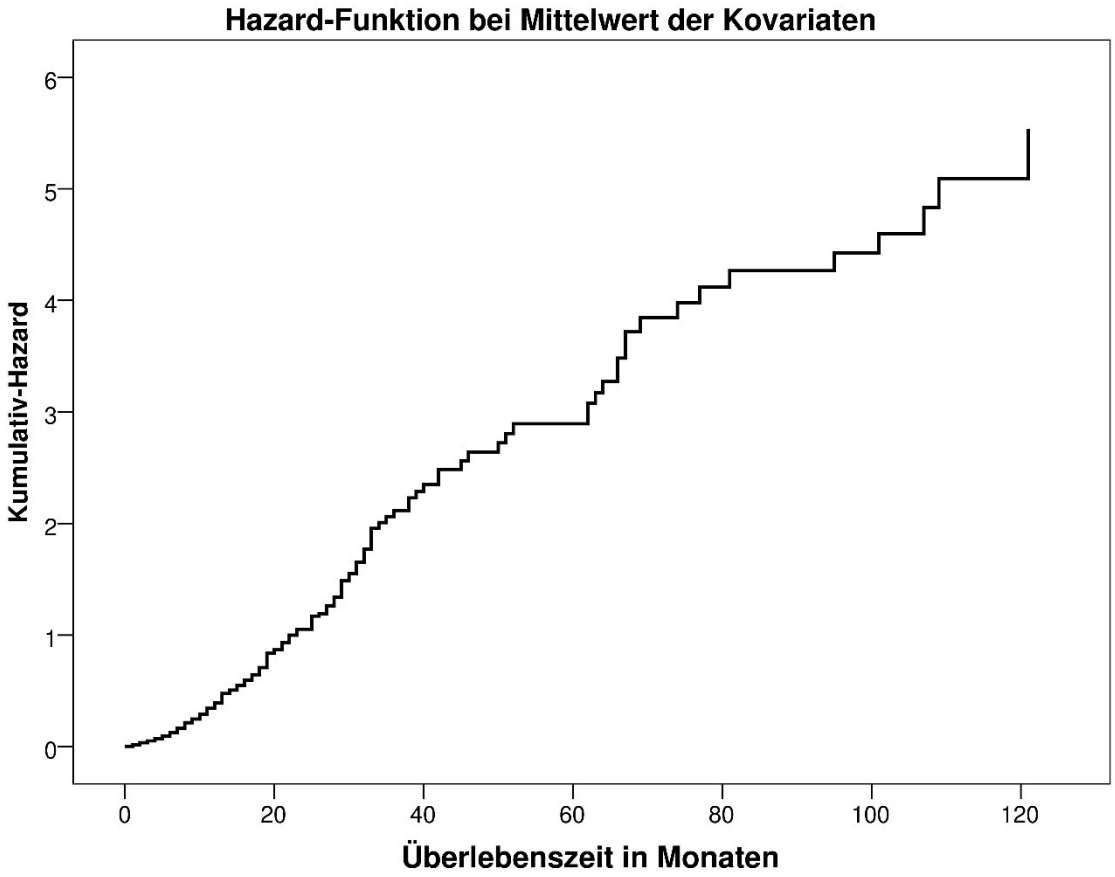

Abb. 3.3-2: Cox-Regression Hazard-Funktion zur Darstellung des Überlebens mit multiplen Kovariaten Methode Einschluss (n = 194)

In Abb. 3.3-1 ist die Überlebensfunktion der Cox-Regression und in Abb. 3.3-2 die Hazard-Funktion der Cox-Regression dargestellt.
Mit der Hazard-Funktion wird die Wahrscheinlichkeit pro Zeiteinheit (hier in Monaten) bezeichnet, in dem ein Patient im Beobachtungsintervall ein Ereignis erfährt (hier Tod). Das Hazard bezeichnet die momentane Sterberate für eine Patientengruppe. Die Hazard-Ratio ist der Quotient aus den Hazards zweier Gruppen und gibt an, wie viel höher die Sterberate in einer Gruppe im Vergleich zu der in der anderen Gruppe ist. Zu interpretieren ist sie wie ein relatives Risiko (Zwiener, Blettner & Hommel 2011). Bei Betrachtung des Einflussfaktors Alter (in Jahren) lässt sich die HR von 1,021 so interpretieren, dass Patienten pro Jahr, das sie älter sind, eine 1,021-fache Risikoerhöhung haben zu versterben. Das Risiko steigt pro Jahr des Alters bei Erstdiagnose also um 2,1%. Bezüglich der Gesamtdosis in Gy haben Patienten mit einem Gy mehr eine Risikominderung auf das 0,963-fache. Das Risiko, am Bronchialkarzinom zu sterben, nimmt also pro Gy Dosiserhöhung um 3,7% ab. Eine Therapie ohne kurative Operation hat im Gegensatz zur Operation eine Risikoerhöhung um das 8,8-fache zur Folge, was einer Erhöhung um 780% entspricht und somit erhebliche Auswirkungen auf das Überleben hat. Mit einer Erhöhung der Chemotherapie um einen Zyklus sinkt das Risiko zu versterben, um das 0,905-fache, also um 9,5%.

3.4 Spätnebenwirkungen nach LENT-SOMA-Fragebogen

Alle Spätnebenwirkungen wurden mit den überlebenden Patienten im Rahmen des Fragebogens erhoben, welcher auf der Grundlage der LENT-SOMA-Kriterien erstellt wurde. Die Gesamtzahl der Patienten, welche diesen Fragebogen ausfüllten, betrug n = 12. Alle Patienten hatten histologisch ein NSCLC und wiesen ein kurativ es Bestrahlungskonzept auf. Eine kurative Operation des Primarius hatten 8 Patienten (66,7%) erhalten, davon erhielten 4 Patienten eine neoadjuvante Radiotherapie und 4 Patienten eine adjuvante Radiotherapie. Die Gesamtdosis der thorakalen Bestrahlung reichte von 45,0 Gy bis 65,0 Gy (MW 53,2 Gy, Median 50,4 Gy, SD 8,1 Gy).
Tabelle 3.4-1 und Abb. 3.4-1 geben eine Übersicht über die Häufigkeiten des Auftretens von Nebenwirkungen in den unterschiedlichen Lokalisationen.

Lokalisation	Anzahl der Patienten	%
Lunge	12	100,0
Herz	6	50,0
Haut	6	50,0
Speiseröhre	6	50,0
Rückenmark	6	50,0
Periphere Nerven	3	25,0
Muskulatur/Weichteile	1	8,3
Reifer Knochen	0	0,00

Tabelle 3.4-1: Übersicht der Häufigkeiten von Spätnebenwirkungen unterschiedlicher Organsysteme der überlebenden Patienten (n = 12)

3.4.1 Lunge

Bei allen Patienten (n = 12) waren chronische pulmonale Spätnebenwirkungen vorhanden. Die häufigsten chronischen Nebenwirkungen waren fibrotische Lungenveränderungen (n = 11; 91,7%), gefolgt von Atemnot/Dyspnoe (n = 9; 75%), Husten (n = 7; 58,3%), herabgesetzter Lungenfunktion (n = 7; 70%, da die Lungenfunktionswerte zweier Patienten fehlten) und Brustschmerz/Engegefühl (n = 3; 25%). Therapiert wurde am häufigsten gegen die Atemnot mit Sauerstoffgabe (n = 4; 33,3%), seltener gegen Husten (n = 1; 8,3%) und Schmerzen (n = 1, 8,3%). Von zwei Patienten (16,7%), die eine Diffusionskapazitätsmessung aufweisen konnten, hatte ein Patient eine Verminderung um Grad 2 und ein Patient um Grad 3. Werte einer Sauerstoffsättigungsmessung ließen sich bei sechs Patienten (50%) finden, von denen aber keiner pathologische Werte aufwies. Eine CT-Untersuchung konnte bei 10 Patienten (83,3%) nachgewiesen werden, von denen bei 8 Patienten ein pathologisches Ergebnis bekannt war.
Bei einem Patienten (8,3%), welcher als Spätnebenwirkung eine Lungenfibrose Grad 2 entwickelte, war während der Radiotherapie bereits eine akute Pneumonitis aufgetreten (Grad 2). Da die Datenlage zu akuten radiogenen Nebenwirkungen jedoch sehr gering war, kann dies im Folgenden nicht weiter berücksichtigt werden.

3.4.1.1 Subjektive Spätfolgen

An subjektiven Spätfolgen der Lunge im Rahmen der Bestrahlung (s. Tabelle 3.4.1.1-1), konnten Informationen zu chronischem Husten, Atemnot und Brustschmerz/Engegefühl erhalten werden. So gaben fünf Patienten (41,7%) keinen chronischen Husten an (Grad 0), während vier Patienten (33,3%) chronischen Husten mit Grad 1, zwei Patienten (16,7%) mit Grad 2 und ein Patient (8,3%) mit Grad 3 angaben. Chronischer Husten Grad 4 war nicht vorhanden. Chronische Atemnot war bei drei Patienten (25%) nicht vorhanden (Grad 0), während drei Patienten (25%) chronische Atemnot mit Grad 1 und sechs Patienten (50%) mit Grad 2 angaben. Chronische Atemnot Grad 3 oder 4 waren nicht vorhanden. Brustschmerz oder Engegefühl wurde von neun Patienten (75%) nicht angegeben (Grad 0), während drei Patienten (25%) unter einem Grad 1 litten.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Husten	n = 5 (41,7%)	n = 4 (33,3%)	n = 2 (16,7%)	n = 1 (8,3%)	
Atemnot	n = 3 (25%)	n = 3 (25%)	n = 6 (50%)		
Brustschmerz/Engegefühl	n = 9 (75%)	n = 3 (25%)			

Tabelle 3.4.1.1-1: Übersicht der subjektiven Spätnebenwirkungen an der Lunge nach LENT-SOMA (n = 12)

3.4.1.2 Objektive Spätfolgen

Lungenfibrose und Lungenfunktion waren Kriterien der objektiven Spätfolgen (s. Tabelle 3.4.1.2-1). Besonders viele Patienten waren von fibrotischen Veränderungen der Lunge betroffen. So fanden sich nur bei einem Patienten (8,3%) keine Veränderungen (Grad 0), während ein Patient (8,3%) von einem Grad 1, vier Patienten (33,3%) von einem Grad 2 und sechs Patienten (50%) von einem Grad 3 betroffen waren. Veränderungen 4. Grades waren nicht vorhanden. Ergebnisse einer Lungenfunktionsdiagnostik konnten nur bei n = 10 Patienten (83,3%) von Ärzten erhalten werden. Von diesen Patienten hatten n = 3 (30%) keine Veränderungen des Atemvolumens (Grad 0), bei n = 0 Patienten waren Veränderungen 1. Grades vorhanden, von einer Minderung 2. Grades waren n = 5 (50%) Patienten betroffen und von einer Minderung 3. Graden n = 2 (20%) Patienten.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Lungenfibrose (n = 12)	n = 1 (8,3%)	n = 1 (8,3%)	n = 4 (33,3%)	n = 6 (50%)	
Lungenfunktionsverminderung (n = 10)	n = 3 (30%)		n = 5 (50%)	n = 2 (20%)	

Tabelle 3.4.1.2-1: Übersicht der objektiven Spätnebenwirkungen an der Lunge nach LENT-SOMA

3.4.1.3 Management/Therapie der Spätfolgen

Nur ein Patient (8,3%) war von Schmerzen betroffen und therapierte diese gelegentlich mit nicht zentral wirksamen Analgetika (Grad 1). Ebenfalls nur ein Patient (8,3%) therapierte seinen Husten mit zentral wirksamen Antitussiva und zeitweilig mit Kortikosteroiden (Grad 3). Eine Therapie der Atemnot wurde bei vier Patienten (33,3%) veranlasst, von denen ein Patient (25%) gelegentlich eine Sauerstoffgabe erhielt (Grad 2), während drei Patienten (75%) durchgängig Sauerstoff erhielten (Grad 3).

3.4.2 Herz

Bei sechs Patienten (50%) waren chronische Symptome im Bereich den Herzens vorhanden. Diese waren jedoch relativ leicht ausgeprägt. Am häufigsten vorhanden waren Dyspnoe (n = 3, 25%; jeweils Grad 2) und Knöchelödem (n = 3, 25%; Grad 2: n = 2, Grad 3: n = 1), gefolgt von Herzrhythmusstörungen (HRST) (n = 2, 16,7%; Grad 1: n = 1, Grad 3: n = 1). Selten vorhanden bei jeweils einem Patienten (8,3%) waren Angina pectoris (Grad 1), Palpitationen (Grad 1), Kardiomegalie (Grad 1). Nur ein Patient (8,3%) erhielt eine Therapie gegen seine Symptome (Grad 4 = Ablation bei Vorhofflimmern). Nur ein Patient (8,3%) hatte im Abschnitt Analyse/Diagnostik eine durchgeführte und pathologische Koronarangiographie. Alle anderen möglichen kardialen Nebenwirkungen waren nicht vorhanden. In Tabelle 3.4.2-1 sind die vorhandenen kardialen Nebenwirkungen aufgeführt.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Dyspnoe	n = 9 (75%)		n = 3 (25%)		
Knöchelödem subjektiv	n = 9 (75%)		n = 2 (16,7%)	n = 1 (8,3%)	
Knöchelödem objektiv	n = 9 (75%)	n = 1 (8,3%)	n = 1 (8,3%)	n = 1 (8,3%)	
HRST	n = 10 (83,3%)	n = 1 (8,3%)		n = 1 (8,3%)	
Angina pectoris	n = 11 (91,7%)	n = 1 (8,3%)			
Palpitationen	n = 11 (91,7%)	n = 1 (8,3%)			
Kardiomegalie	n = 11 (91,7%)	n = 1 (8,3%)			

Tabelle 3.4.2-1: Übersicht der Spätnebenwirkungen am Herzen nach LENT-SOMA; HRST = Herzrhythmusstörungen

3.4.3 Haut

Bei sechs Patienten (50%) waren chronische Spätnebenwirkungen im Bereich der Haut vorhanden. Die meisten Patienten waren von Änderungen der Pigmentierung (n = 3, 25%, jeweils Grad 2) und Teleangiektasien (makroskopisch sichtbare Erweiterungen oberflächlich gelegener kleinster Blutgefäße; n = 3, 25%, Grad 1: n = 2, Grad 3: n = 1) betroffen. Selten bei jeweils einem Patienten (8,3%) waren Gefühlsstörungen (Grad 1),

Hautödem (Grad 2) und Ulkus (Grad 1). Tabelle 3.4.3-1 zeigt eine Auflistung der kutanen Spätnebenwirkungen.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Pigmentänderung	n = 9 (75%)		n = 3 (25%)		
Teleangiektasie	n = 9 (75%)	n = 2 (16,7%)		n = 1 (8,3%)	
Gefühlsstörungen	n = 11 (91,7%)	n = 1 (8,3%)			
Hautödem	n = 11 (91,7%)		n = 1 (8,3%)		
Ulkus	n = 11 (91,7%)	n = 1 (8,3%)			

Tabelle 3.4.3-1: Übersicht der Spätnebenwirkungen an der Haut nach LENT-SOMA

In den Abb. 3.4.3-1 und 3.4.3-2 sind zwei selbst angefertigte Fotoaufnahmen von Patienten mit Pigmentänderungen und Teleangiektasien abgebildet.

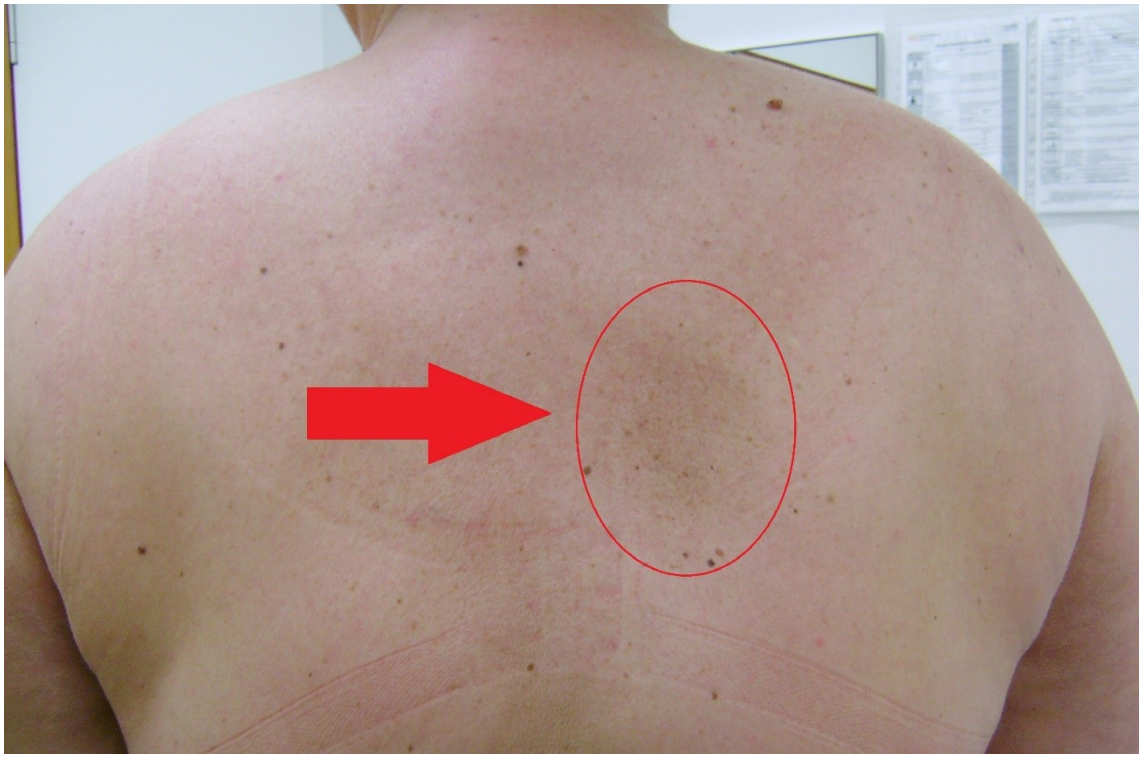

Abb. 3.4.3-1: Fotoaufnahme einer Patientin mit Hyperpigmentierung im ehemaligen Bestrahlungsgebiet (mediastinal rechts) vom 19.11.2014

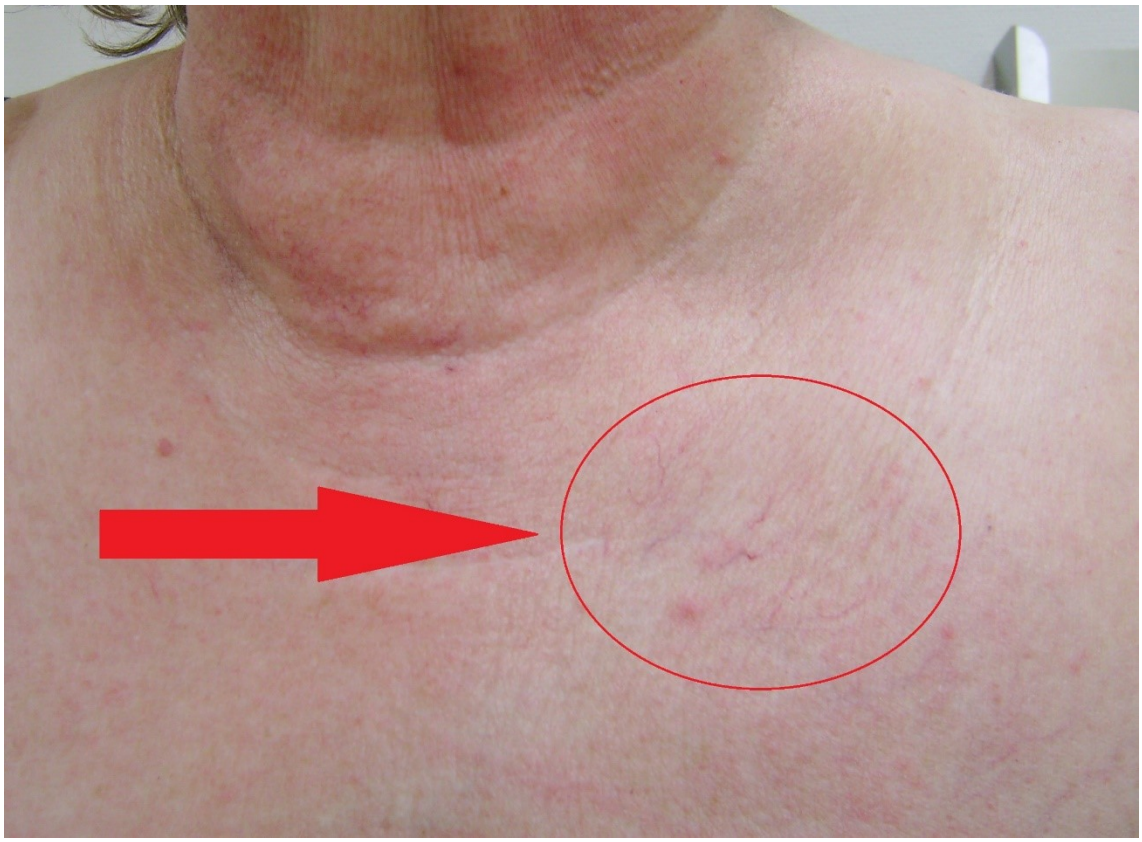

Abb. 3.4.3-2: Fotoaufnahme einer Patientin mit Teleangiektasie im ehemaligen Bestrahlungsgebiet (linker Oberlappen; Pancoasttumor) vom 12.11.2014

3.4.4 Speiseröhre

Bei sechs Patienten (50%) waren chronische Beschwerden der Speiseröhre vorhanden, welche jedoch relativ gering ausgeprägt waren. Die meisten Patienten hatten Schluckbeschwerden/Dysphagie (n = 5, 41,7%, Grad 1: n = 4, Grad 2: n = 1), gefolgt von Schmerzen (n = 2, 16,7%, Grad 1: n = 1, Grad 2: n = 1). Selten bei jeweils einem Patienten (8,3%) waren eine Striktur/Verengung (Grad 1) und Ulzeration (Grad 2). Therapiert wurden die Schluckbeschwerden bei n = 3 Patienten (25%) mit diätetischen Maßnahmen und Antazida (Grad 1). In Tabelle 3.4.4-1 sind die Beschwerden der Speiseröhre zusammengefasst.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Schluckbeschwerden	n = 7 (58,3%)	n = 4 (33,3%)	n = 1 (8,3%)		
Schmerzen	n = 10 (83,3%)	n = 1 (8,3%)	n = 1 (8,3%)		
Striktur	n = 11 (91,7%)	n = 1 (8,3%)			
Ulzeration	n = 11 (91,7%)		n = 1 (8,3%)		

Tabelle 3.4.4-1: Übersicht der Spätnebenwirkungen der Speiseröhre nach LENT-SOMA

3.4.5 Weitere Lokalisationen

Die übrigen Lokalisationen der Spätnebenwirkungen (Rückenmark, Muskulatur/Weichteilgewebe, periphere Nerven, reifer Knochen) werden in diesem Kapitel zusammengefasst, da sie eher selten auftraten. Beschwerden, die in den LENT-SOMA-Kriterien zum Bereich Rückenmark gehören, waren bei sechs Patienten (50%) vorhanden. Sie könnten aber wahrscheinlicher die applizierte Chemotherapie als Ursache haben. Die meisten Patienten (n = 4, 33,3%, Grad 1: n = 1, Grad 2: n = 2, Grad 4: n = 1) klagten über Taubheitsgefühl im Bereich der Füße/Beine, gefolgt von Parästhesien (n = 3, 25%, jeweils Grad 2) im gleichen Bereich. Seltener waren Schwächegefühl (n = 2, 16,7%, Grad 1: n = 1, Grad 3: n = 1) und Beeinträchtigung in der neurologischen Evaluation (n = 1, 8,3%, Grad 1). Eine regelmäßige Physiotherapie bei Funktionsbeeinträchtigungen erhielten n = 2 Patienten (16,7%). Von Beschwerden im Bereich Muskulatur/Weichteilgewebe war nur ein Patient (8,3%) betroffen. Dieser hatte gleichzeitig eine Funktionsbeeinträchtigung (Grad 3), Mobilitätsbeeinträchtigung (Grad 2) und Kontraktur (Grad 2) in der rechten Schulter und wurde damals in der rechten Supraklavikularregion bestrahlt. Im Bereich der peripheren Nerven des Bestrahlungsgebietes hatten drei Patienten (25%) chronische Beschwerden. Zwei Patienten (16,7%) waren von Nervenschmerzen betroffen (Grad 1: n = 1, Grad 2: n = 1), während ein Patient (8,3%) von Parästhesien berichtete (Grad 2). Chronische Nebenwirkungen im Bereich des reifen Knochens waren bei keinem Patienten vorhanden. In Tabelle 3.4.5-1 sind die chronischen Beschwerden der unterschiedlichen Lokalisationen zusammengefasst.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Rückenmark Taubheitsgefühl	n = 8 (66,7%)	n = 1 (8,3%)	n = 2 (16,7%)		n = 1 (8,3%)
Rückenmark Parästhesien	n = 9 (75%)		n = 3 (25%)		
Rückenmark Schwächegefühl	n = 10 (83,3%)	n = 1 (8,3%)		n = 1 (8,3%)	
Rückenmark Neurolog. Evaluation	n = 11 (91,7%)	n = 1 (8,3%)			
Musk./Weichteile Funktionsbeeinträchtigung	n = 11 (91,7%)			n = 1 (8,3%)	
Musk./Weichteile Mobilitätsbeeinträchtigung	n = 11 (91,7%)		n = 1 (8,3%)		
Musk./Weichteile Kontraktur	n = 11 (91,7%)		n = 1 (8,3%)		
Periphere Nerven Nervenschmerzen	n = 10 (83,3%)	n = 1 (8,3%)	n = 1 (8,3%)		
Periphere Nerven Parästhesien	n = 11 (91,7%)		n = 1 (8,3%)		

Tabelle 3.4.5-1: Übersicht der Spätnebenwirkungen der übrigen Lokalisationen nach LENT-SOMA; Neurolog. = neurologisch, Musk. = Muskulatur

3.4.6 Übersicht der Schweregrade der Spätnebenwirkungen

In Abb. 3.4.6-1 wird eine Übersicht der Verteilung der unterschiedlichen Schweregrade der erhobenen Spätnebenwirkungen gegeben.

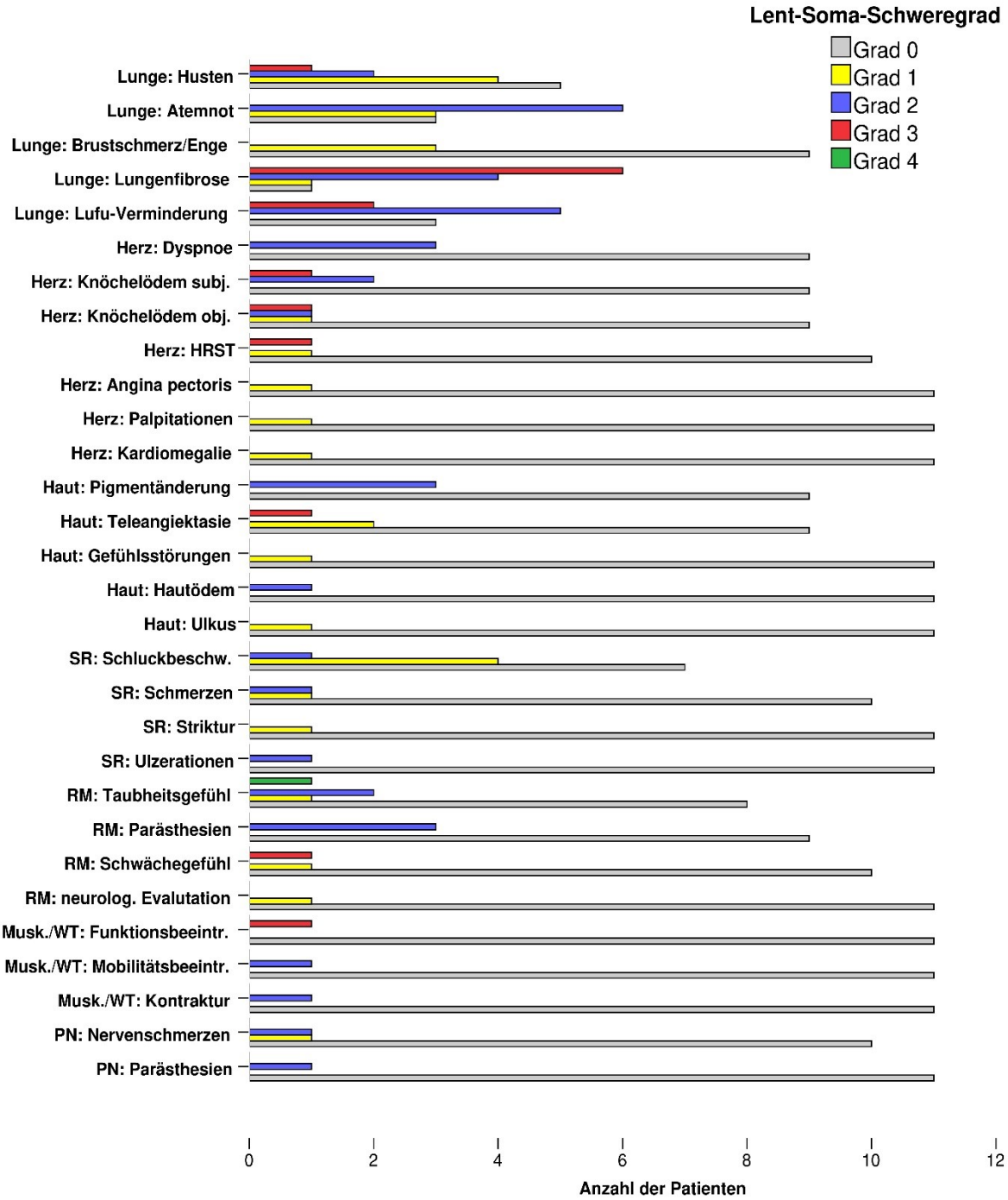

Abb. 3.4.6-1: Verteilung der LENT-SOMA-Schweregrade der einzelnen Spätnebenwirkungen

(n = 12); Lufu = Lungenfunktion, subj. = subjektiv, obj. = objektiv, HRST = Herzrhythmusstörungen, SR = Speiseröhre, Schluckbeschw. = Schluckbeschwerden, RM = Rückenmark, neurolog. = neurologisch, Musk. = Muskulatur, WT = Weichteile, Funktionsbeeintr. = Funktionsbeeinträchtigung, Mobilitätsbeeintr. = Mobilitätsbeeinträchtigung, PN = periphere Nerven

3.4.6 Korrelation chronischer Spätnebenwirkungen mit anderen Faktoren

Bei der Untersuchung auf Korrelation zwischen dem Schweregrad der chronischen Spätnebenwirkungen nach LENT-SOMA und der Gesamtdosis der thorakalen Bestrahlung in Gy konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gesamtdosis und dem Schweregrad an Pigmentveränderungen der Haut ($r_s = 0,654$, $p = 0,021$), sowie der Gesamtdosis und dem Schweregrad an Teleangiektasien der Haut ($r_s = 0,775$, $p = 0,003$) gezeigt werden. So steigt mit zunehmender Gesamtdosis in Gy auch die Wahrscheinlichkeit für stärkere chronische Spätnebenwirkungen in Form von Pigmentveränderungen und Teleangiektasien der Haut.
Eine Korrelation zwischen der Gesamtdosis in Gy und den Spätnebenwirkungen der Lunge konnte nicht nachgewiesen werden. So ergab auch die Spearman-Rangkorrelation zwischen der Gesamtdosis und dem Schweregrad der Lungenfibrose keinen signifikanten Zusammenhang ($r_s = 0,128$, $p = 0,691$). Auch ein Zusammenhang zwischen den Spätnebenwirkungen der Lunge und den Dosisvolumenparametern Average Summenlunge und V20-Summenlunge konnte nicht gefunden werden.
Zwischen der Gesamtdosis in Gy und den Spätnebenwirkungen anderer Organsysteme, sowie den Dosisvolumenparametern des Herzens Average Herz und V30-Herz und den Spätnebenwirkungen anderer Organe konnten keine Korrelationen erhalten werden.
Es muss jedoch beachtet werden, dass die Dosisvolumenparameter der Lunge nur bei n = 8 Patienten (66,7%) und die des Herzens nur bei n = 4 Patienten (33,3%) bekannt waren.

3.5 Lebensqualität

Die Gesamtzahl der Patienten, welche die Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 zur Bestimmung der Lebensqualität ausfüllten, betrug n = 12. Alle Patienten hatten histologisch ein NSCLC und wiesen ein kurativ es Bestrahlungskonzept auf. Eine kurative Operation des Primarius hatten 8 Patienten (66,7%) erhalten, davon erhielten 4 Patienten eine neoadjuvante Radiotherapie und 4 Patienten eine adjuvante Radiotherapie. Die Gesamtdosis der thorakalen Bestrahlung reichte von 45,0 Gy bis 65,0 Gy (MW 53,2 Gy, Median 50,4 Gy, SD 8,1 Gy).

3.5.1 Deskriptive Statistik des QLQ-C30-Bogens

Die Skala des globalen Gesundheitsstatus bzw. der Lebensqualität hat im Mittel einen Wert von 63,9 Punkten (SD 15,2). In den Funktionsskalen zeigen sich die höchsten Werte und somit die beste Funktion bei der kognitiven (MW 80,6; SD 29,2) und der emotionalen Funktion (MW 79,9; SD 20,9), während die niedrigsten Werte bei der Rollenfunktion (MW 54,2; SD 34,2) und der körperlichen Funktion (MW 62,8; SD 27,9) beobachtet wurden. Bei den Symptom- und Einzelitemskalen erzielen Atemnot (MW 50,0; SD 36,2) und Müdigkeit (MW 35,2; SD 25,9) die höchsten Werte und somit die höchste Symptombelastung. Die niedrigsten Werte finden sich bei Übelkeit/Erbrechen (MW 0; SD 0) und Appetitlosigkeit (MW 8,3, SD 15,1). In Abb. 3.5.1-1 und Abb. 3.5.1-2 wurden die Verteilungen der Werte der Funktions- und Symptomskalen grafisch dargestellt, während Tabelle 3.5.1-1 einen Überblick über die Mittelwerte und Standardabweichungen verschafft.

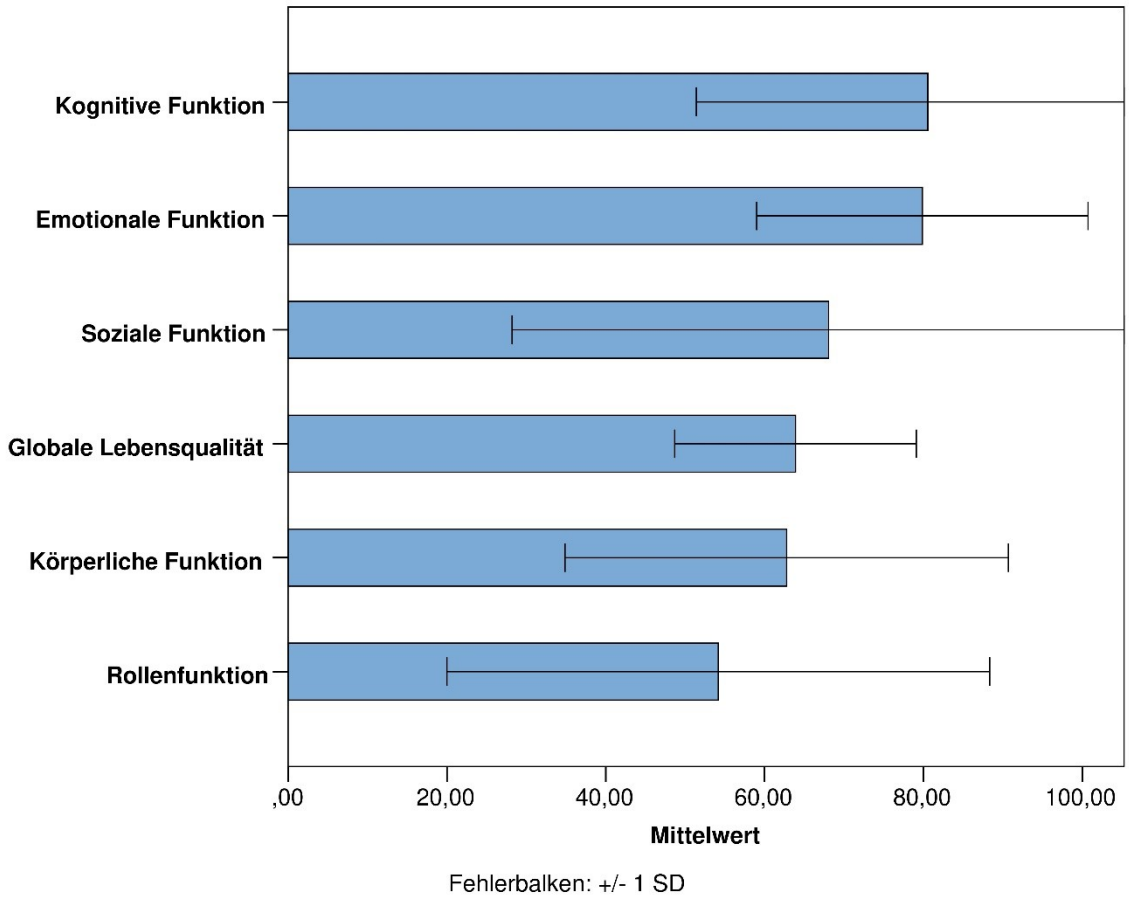

Abb. 3.5.1-1: Verteilung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Funktionsskalen, sowie der Lebensqualitätsskala des Fragebogens QLQ-C30 (n = 12); hohe Werte sind mit einer guten Funktion bzw. Lebensqualität verbunden, niedrige Werte mit einer schlechten Funktion bzw. Lebensqualiät; SD = Standardabweichung

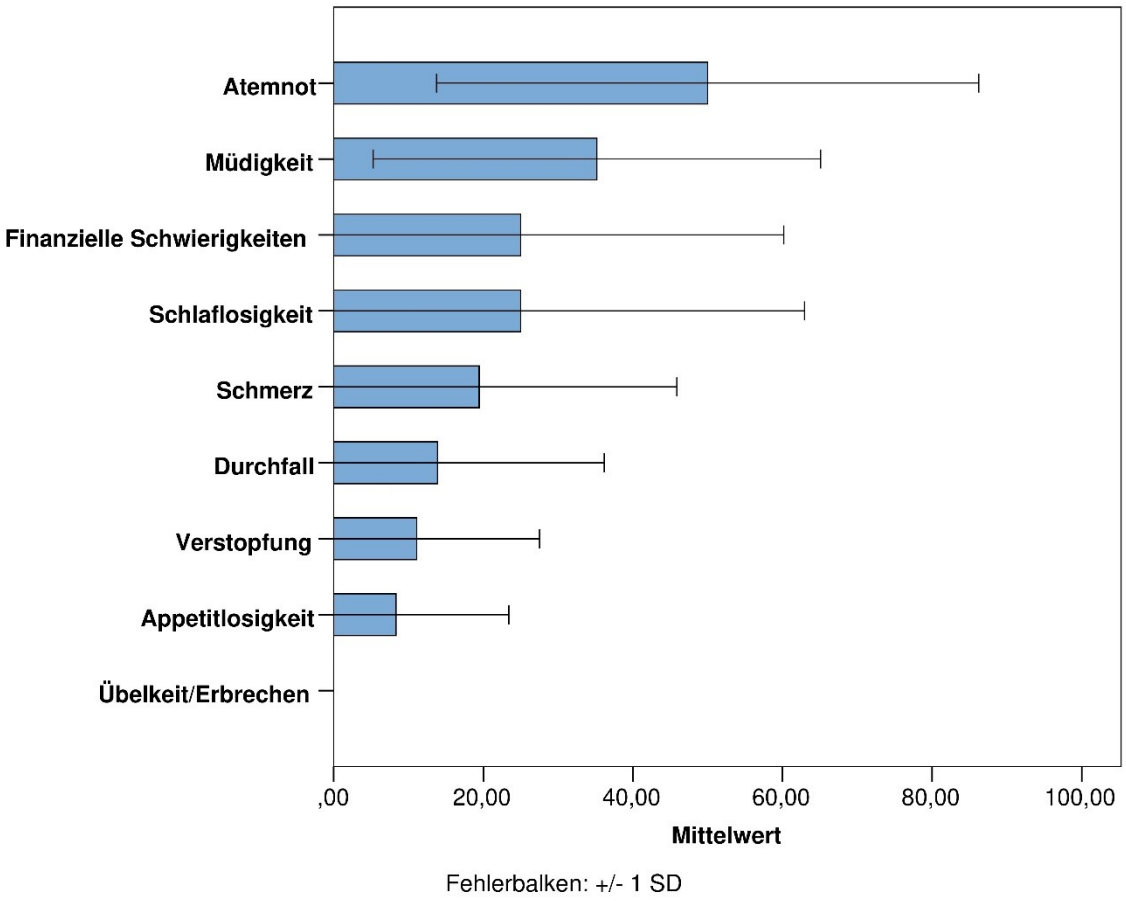

Abb. 3.5.1-2: Verteilung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Symptom- bzw. Einzelitemskalen des QLQ-C30 (n = 12); hohe Werte sind mit einer starken Symptomlast behaftet, während niedrige Werte eine geringe Symptomlast bedeuten; SD = Standardabweichung

Bezeichnung	MW	SD
Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität	63,9	15,2
Körperliche Funktion	62,8	27,9
Rollenfunktion	54,2	34,2
Emotionale Funktion	79,9	20,9
Kognitive Funktion	80,6	29,2
Soziale Funktion	68,1	39,9
Müdigkeit	35,2	29,9
Übelkeit und Erbrechen	0	0
Schmerzen	19,4	26,4
Dyspnoe	50,0	36,2
Schlaflosigkeit	25,0	37,9

Appetitlosigkeit	8,3	15,1
Verstopfung	11,1	16,4
Durchfall	13,9	22,3
Finanzielle Schwierigkeiten	25,0	35,2

Tabelle 3.5.1-1: Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen des QLQ-C30 (n = 12); in den Funktionsskalen (Zeile 2-7) stehen hohe Werte für eine gute Funktion bzw. Lebensqualiät, während niedrige Werte für eine schlechte Funktion bzw. Lebensqualität sprechen; in den Symptomskalen (Zeile 8-16) stehen hohe Werte für eine hohe Symptomlast und niedrige Werte für eine niedrige Symptomlast; MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

3.5.2 Deskriptive Statistik des QLQ-LC13-Bogens

Die höchsten Werte der Symptomskalen oder Einzelitems des QLQ-LC13-Bogens spezifisch zur Lebensqualität bei Lungenkrebs, finden sich bei Atemnot (MW 44,4; SD 31,8) und peripherer Neuropathie (MW 30,6; SD 38,8), während die niedrigsten Werte bei Bluthusten (MW 0, SD 0) und wunder Mund (MW 8,3; SD 15,1) zu finden sind. In Abb. 3.5.2-1 wurde eine grafische Übersicht über die Verteilung der Mittelwerte gegeben, während in Tabelle 3.5.2-1 alle Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen Skalen angegeben wurden.

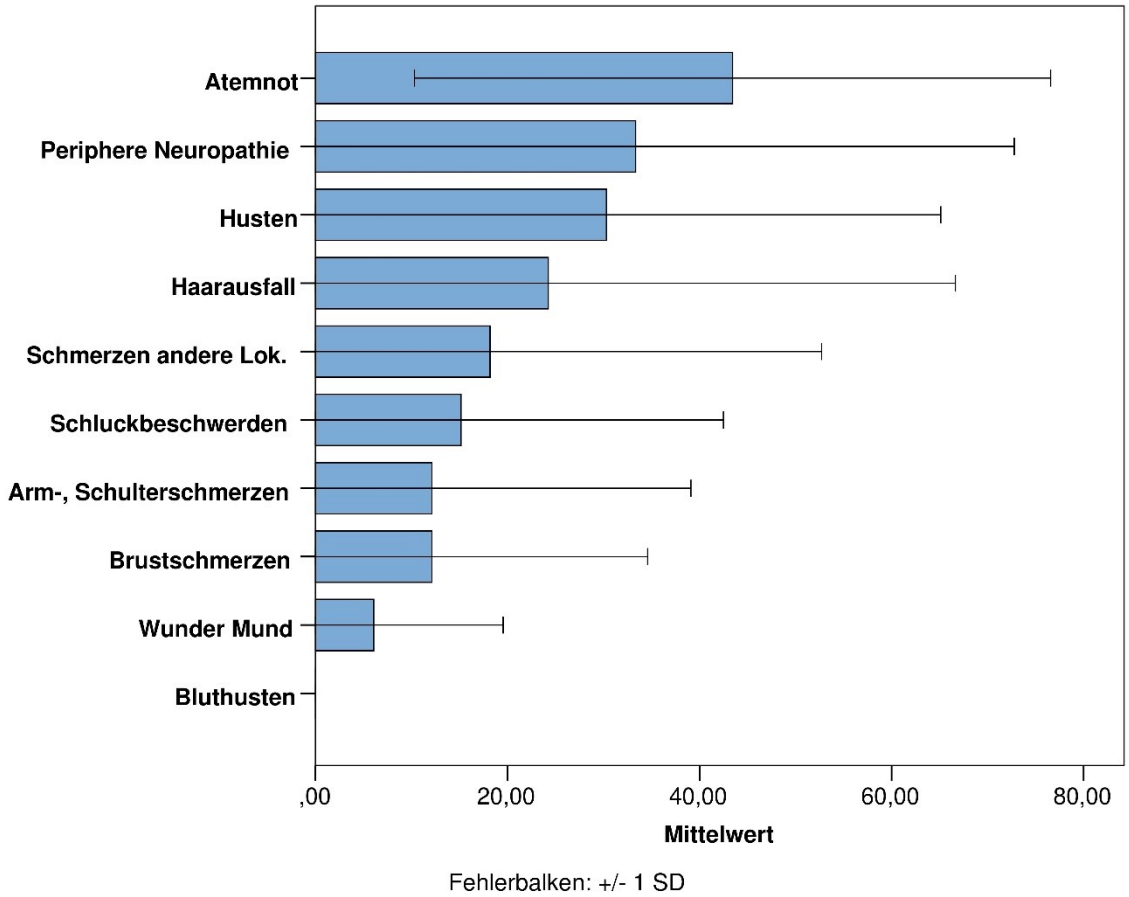

Abb. 3.5.2-1: Verteilung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Symptom- bzw. Einzelitemskalen des QLQ-LC13 spezifisch für Lungenkrebs (n = 12; außer Schluckbeschwerden: n = 11); hohe Werte stehen für eine hohe Symptomlast, während niedrige Werte einer niedrigen Symptomlast entsprechen; SD = Standardabweichung

Bezeichnung	MW	SD
Dyspnoe	44,4	31,8
Husten	30,6	33,2
Bluthusten	0	0
Wunder Mund	8,3	15,1
Schluckbeschwerden	15,2	27,3
Periphere Neuropathie	30,6	38,8
Haarausfall	22,2	41,1
Brustschmerz	13,9	22,3
Arm- oder Schulterschmerzen	13,9	26,4
Schmerz an anderer Lokalisation	19,4	33,2

Tabelle 3.5.2-1: Übersicht über die Mittelwerte und Standardabweichungen des QLQ-LC13 (n = 12, außer Schluckbeschwerden: n = 11); hohe Werte stehen für eine hohe Symptomlast, während niedrige Werte einer niedrigen Symptomlast entsprechen; MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

3.5.3 Korrelation der Lebensqualität mit Gesamtdosis und Dosis-Volumen-Parametern

Im Folgenden wurden verschiedene Lebensqualitätsskalen mit der Gesamtdosis in Gy, sowie den Dosis-Volumenparametern Average Summenlunge, V20-Summenlunge, Average Herz und V30-Herz auf Korrelation mit Hilfe der Spearman-Rangkorrelation untersucht. Die Gesamtdosis in Gy war bei allen der 12 überlebenden Patienten vorhanden, während die Average Summenlunge und V20-Summenlunge nur bei acht Patienten (66,7%), die Average Herz und V30-Herz nur bei vier Patienten (33,3%) vorhanden waren. Es konnte bei keiner der Untersuchungen ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Die einzelnen Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen der Untersuchung zwischen globaler Lebensqualität und den Bestrahlungsparametern sind in Tabelle 3.5.3-1 dargestellt. Bei allen anderen Skalen konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

Vergleich	Korrelationskoeffizient r_s	p-Wert
Globale Lebensqualität mit		
- Gesamtdosis in Gy	0,294	0,177
- Average Summenlunge	-0,276	0,508
- V20-Summenlunge	-0,447	0,267
- Average Herz	-0,316	0,684
- V30-Herz	-0,333	0,667

Tabelle 3.5.3-1: Übersicht der Korrelationskoeffizienten und des p-Wertes der Spearman-Rangkorrelationen zwischen der globalen Lebensqualität und der Gesamtdosis in Gy, sowie den Dosis-Volumen-Parametern; Gy = Gray

3.5.4 ANOVA Geschlecht

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen bei der Einzelitem-Skala Haarausfall des QLQ-LC13 ($F = 8{,}116$, $p = 0{,}017$). Bei allen anderen Skalen konnte kein signifikanter Unterschied der Lebensqualität beider Geschlechter festgestellt werden.

4. Diskussion

4.1 Überlebenskurven

4.1.1 Gesamtüberleben

Die in dieser Arbeit erhobene 5-Jahresüberlebensrate bei Bronchialkarzinom zusammengefasst über alle Tumorausprägungen und -stadien von 15,8% unterscheidet sich nicht wesentlich von den Angaben in der Literatur. Somit gehört das Bronchialkarzinom aufgrund der oft erst im fortgeschrittenen Stadium erhobenen Erstdiagnose zu den Karzinomen mit sehr schlechten prognostischen Aussichten (Herold 2019 pp. 400–405, Jemal et al. 2010, Wannemacher, Debus & Wenz 2006 pp. 491–495).

4.1.2 Überleben in Abhängigkeit der Todesursache

Aufgrund der fehlenden Signifikanz zwischen dem Überleben von Patienten mit gesicherter Todesursache Tumorleiden und unbekannter Todesursache könnte sich vermuten lassen, dass ein Großteil der Patienten, bei denen die Todesursache nicht erhoben werden konnte, ebenfalls am Tumorleiden verstorben sein könnte. Dies lässt sich aber nicht nachweisen.

4.1.3 Überleben in Abhängigkeit der Patientencharakteristika

4.1.3.1 Alter

Mit steigendem Alter nimmt das Risiko für Karzinome zu. Dies ist auch beim Bronchialkarzinom zu beobachten (Siegel, Miller & Jemal 2018). Das mediane Alter der Patienten lag in dieser Arbeit bei 64 Jahren (Range 36-85J). Auch in der Literatur lässt sich eine ähnliche Altersverteilung finden, wobei ältere Patienten in klinischen Studien oft unterrepräsentiert sind (Owonikoko et al. 2007).

Sowohl die vorliegende univariate Analyse der Kaplan-Meier-Überlebenskurve, als auch die multivariate Cox-Regression zeigten auf einem Signifikanzniveau $p < 0,05$, dass das Alter der Patienten als unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben zu werten ist. Dies bestätigt bereits durchgeführte Studien zu NSCLC und SCLC (Owonikoko et al. 2007, Sculier et al. 2008, Tas et al. 2013). Die Abweichung zwischen Median und Mittelwert im Überleben der Patienten zeigt jedoch, dass sich dieser Effekt in der vorliegenden Arbeit erst deutlich herausstellt, wenn bereits 50% der Patienten verstorben sind.

Das schlechtere Outcome älterer Patienten könnte zum einen durch häufigere Komorbiditäten und die geringere Toleranz gegenüber der Toxizitiät von Chemotherapeutika bedingt sein, zum anderen aber auch durch eine unzureichende Therapie bei älteren Patienten mit gutem Performance-Status zustande kommen (Maione et al. 2010). So sollte zur Festlegung einer Therapie möglichst das individuelle biologische Alter anstatt des chronologischen Alters der Patienten durch Performance-Status unter Berücksichtigung von Komorbiditäten betrachtet werden (Makrantonakis, Galani & Harper 2004).

4.1.3.2 Geschlecht

Die Stichprobe dieser Arbeit besteht aus 71,8% männlichen und 28,2% weiblichen Patienten, welche in den Jahren 2004-2008 behandelt wurden. Diese Geschlechterverteilung ist mit den epidemiologischen Angaben des deutschen Krebsregisters aus dem gleichen Zeitraum vergleichbar (Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2019 pp. 60–63). Betrachtet man den Zeitraum von 1990 bis heute, so hat die Inzidenz bei Männern abgenommen, während die Neuerkrankungen bei Frauen zunahmen. Dies ist auf die Änderung der Rauchgewohnheiten zurückzuführen (Siegel, Miller & Jemal 2018).
In den Kaplan-Meier-Überlebenskurven und der Cox-Regression konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben von männlichen und weiblichen Patienten erhoben werden.
In der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Angaben und einige Hinweise auf signifikante Unterschiede. Eine Studie von Svensson et al. zeigt, dass weibliche Patienten sowohl mit NSCLC in Stadien I-III als auch mit SCLC in den Stadien *limited* und *extensive disease* signifikant bessere Überlebenschancen aufwiesen als männliche Patienten. Im Stadium IV des NSCLC konnte dieser Unterschied jedoch nicht festgestellt werden (Svensson et al. 2014). In manchen Studien konnten nur signifikante Überlebensvorteile für Patientinnen mit Adenokarzinom gezeigt werden, während bei anderen histologischen Ausprägungen kein Unterschied vorhanden war (Chang et al. 2009). Eine durchgeführte Metaanalyse bei Patienten mit NSCLC konnte zeigen, dass weibliche Patienten unabhängig von Tumorstadium, Histologie oder Raucherstatus insgesamt bessere Überlebenschancen hatten als männliche Patienten (Nakamura et al. 2011), was zeigt, dass das weibliche Geschlecht als ein weiterer unabhängiger prognostischer Faktor zu werten sein könnte.
Der Unterschied zwischen der hier durchgeführten Studie und den Literaturangaben könnte auf den geringen Anteil an weiblichen Patienten und die niedrige Fallzahl zurückzuführen sein, da sich die Unterschiede in der Metaanalyse erst nach Zusammenfassung aller Studien deutlich zeigen konnte.

4.1.4 Überleben in Abhängigkeit der Tumorcharakteristika

4.1.4.1 Tumorstadium

Das Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation ist der wichtigste prognostische Faktor für das Überleben von Patienten mit NSCLC (Woodard, Jones & Jablons 2016). Dies kann in der vorliegenden Arbeit ebenfalls bestätigt werden, da ein signifikanter Überlebensvorteil in früheren Stadien gegenüber späteren Stadien nachgewiesen werden konnte. Vor allem das Vorhandensein von Fernmetastasen beeinträchtigte die Überlebenswahrscheinlichkeit stark (Log-Rank-Test: $p < 0{,}001$).
Aus diesem Grunde beschäftigt sich die Literatur seit längerer Zeit mit der Möglichkeit der Früherkennung zur besseren Therapie des Bronchialkarzinoms. In einer großen randomisierten Studie, dem „National Lung Cancer Screening Trial“ (NLST) der USA, hat die Früherkennung mittels Low-Dose-CT die krebsspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität an 53.454 starken Rauchern bzw. Ex-Rauchern im Alter von 55-74 Jahren signifikant gesenkt (‘Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed

Tomographic Screening' 2011). Aus diesem Grunde wird in der aktuellen AWMF-S3-Leitlinie zum Bronchialkarzinom die Möglichkeit der jährlichen Low-Dose-CT zur Früherkennung bei Patienten mit Risikoprofil genannt (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF 2018). Es muss jedoch die Gefahr der Überdiagnose mit unnötiger Therapie bzw. Morbidität und erhöhtem Leidensdruck der Patienten bedacht werden (Patz et al. 2014), weshalb es in Europa aktuell noch keine einheitlichen Vorgehensweisen zur Früherkennung gibt.

4.1.4.2 Histologie

In der vorliegenden Arbeit ist das SCLC mit 20,5 % im Vergleich zur Verteilung in der Gesamtbevölkerung (ca. 15 %) leicht überrepräsentiert (Herold 2019 pp. 400–405).
In der uni- und multivariaten Überlebenszeitanalyse konnte keine Signifikanz auf einem Niveau von $p < 0,05$ festgestellt werden, jedoch kann ein marginal signifikanter Vorteil von Patienten mit NSCLC gegenüber jenen mit SCLC mit einem Ergebnis im Log-Rank-Test von $p = 0,096$ erhoben werden. Das mediane Überleben betrug beim NSCLC 19 Monate und beim SCLC 17 Monate.
In der Literatur lassen sich viele Hinweise auf eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit NSCLC gegenüber Patienten mit SCLC finden. Das schlechtere Überleben erklärt sich durch eine schnellere Teilungsgeschwindigkeit, höhere Wachstumsfraktion und eine frühere Metastasierung, weshalb die meisten der neu diagnostizierten Patienten mit SCLC sich schon im Stadium der "*extensive disease*" befinden (Kalemkerian et al. 2013). Das SCLC spricht zwar oft gut auf die initiale Radiochemotherapie an, weist aber eine viel höhere und frühere Rezidivrate auf (HANN & RUDIN 2008).

4.1.4.3 Differenzierungsgrad

In die durchgeführte Überlebenszeitanalyse flossen nur Patienten mit G2-, G3- und G4-Tumoren ein, da nur ein Patient mit G1-Tumor im Patientenpool vorhanden war. Im Gesamtvergleich über alle Faktorstufen mit der Berücksichtigung eines linearen Trends, konnte eine Signifikanz in der Überlebenszeitdifferenz der verschiedenen Stufen erhoben werden ($p = 0,008$). Dieser Unterschied zeigte sich in den Paarvergleichen nur zwischen G2- und G4-Tumoren.
In der Literatur steht der Differenzierungsgrad eines Tumors in direkter Verbindung mit den prognostischen Aussichten eines Patienten, da mit absteigendem Differenzierungsgrad eine höhere Zellteilungsrate und Aggressivität eines Tumors sowie ein damit verbundenes Risiko einer früheren Metastasierung einhergeht (Schmoll, Höffken & Possinger 2005 pp. 358–360). Beim Bronchialkarzinom gibt es jedoch aktuell kein einheitliches allgemein akzeptiertes Gradingsystem, und es besteht kein allgemeiner Konsens über die Anwendung des Grading-Systems (Travis et al. 2015). In der aktuellen S3-Leitlinie zum Bronchialkarzinom wird geraten, beim Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom eine Grading-Klassifikation anzugeben, welche mit der Prognose korreliert (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF 2018). Bei anderen Lungentumoren ergibt sich der Differenzierungsgrad aus der histologischen Ausprägung wie etwa beim SCLC, Karzinoiden oder sarkomatoiden Karzinomen.

4.1.5 Überleben in Abhängigkeit der Therapie

4.1.5.1 Bestrahlungsintention palliativ vs. kurativ/Gesamtdosis in Gy

Die hochsignifikanten Unterschiede bezüglich der Bestrahlungsintention palliativ vs. kurativ in den Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen der Arbeit auf einem Niveau von $p < 0{,}001$ im Gesamtkollektiv und bei Patienten mit NSCLC, sowie bei Patienten mit SCLC von $p = 0{,}006$ sind auf unterschiedliche Arten zu werten.
Einerseits kann darauf geschlossen werden, dass eine hochdosiertere Radiotherapie > 44 Gy, welche bei der kurativ intendierten Bestrahlung verwendet wurde, mit einer höheren Überlebensrate einhergeht, andererseits besaßen die palliativ bestrahlten Patienten durch das Vorhandensein von Fernmetastasen als Indikation zur palliativen Radiotherapie initial schon eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit (s. 4.1.4.1), weshalb sich das Ergebnis nicht eindeutig werten lassen kann.
Um die Effekte einer höheren Bestrahlungsdosis auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nachzuweisen, müssen also die Untersuchungen der Cox-Regression hinzugezogen werden. Hier konnte ein hochsignifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit der Bestrahlungsgesamtdosis in Gy auf einem Niveau von $p < 0{,}001$ nachgewiesen werden. Die Gesamtdosis ist in der vorliegenden Arbeit als unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben zu sehen.
In der Literatur gibt es unterschiedliche Erkenntnisse. Einige Studien konnten ein besseres Überleben bei höherer Gesamtdosis feststellen(Kong et al. 2005), jedoch muss zusätzlich die Toxizitiät bei zu hoher Strahlung bedacht werden, sodass die Dosierung nach oben hin begrenzt werden sollte (Werner-Wasik et al. 2011).
Zhou et al. teilten 491 Patienten mit NSCLC im Stadium III in Gruppen mit verschiedenen Gesamtdosen ein und fanden heraus, dass eine Bestrahlung mit 67-70 Gy mit dem höchsten Gesamtüberleben in Verbindung gebracht werden kann (Zhou et al. 2018). Brower et al. kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine Gesamtdosis von 66-70 Gy mit dem besten Gesamtüberleben von Patienten mit NSCLC im Stadium III und simultaner Radiochemotherapie behaftet ist. Bei einer Gesamtdosis > 70 Gy konnte kein weiterer Benefit festgestellt werden, es nahmen nur die Nebenwirkungen durch Toxizität zu (Brower et al. 2016). Bradley et al. kamen im Rahmen der RTOG 0617-Studie zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit NSCLC im Stadium III eine High-Dose von 74 Gy gegenüber der Standarddosis von 60 Gy keinen Überlebensvorteil brachte (Medianes Gesamtüberleben mit 60 Gy 28,7 Monate vs. 20,3 Monate mit 74 Gy) (Bradley et al. 2015). Dies bestätigte sich ebenfalls in den Langzeitergebnissen dieser Studie (Bradley et al. 2020).
Der Effekt des besseren Überlebens bei höherer Gesamtdosis zeigt sich ebenfalls in einer Studie von Janssen et al. bei Patienten mit SCLC in palliativer Bestrahlungsintention. So konnte ein signifikant höheres Gesamtüberleben bei einer Dosis von 47-52 Gy gegenüber niedrigeren Dosen erhoben werden (Janssen et al. 2016). Eine niederländische Studie unterstützt das höhere Overall Survival bei höherer Dosis (Kramer et al. 2005). Andere Studien konnten jedoch keinen Überlebensvorteil

einer höheren Dosis bei palliativer Bestrahlung feststellen (Erridge et al. 2005, Jeremic et al. 2015).

4.1.5.2 Simultane Radiochemotherapie vs. alleinige Radiotherapie

In den vorliegenden Kaplan-Meier-Überlebenskurven konnten signifikante Unterschiede im Überleben von Patienten mit simultaner Radiochemotherapie gegenüber Patienten ohne direkt begleitende Chemotherapie festgestellt werden. Dies zeigte sich jedoch nur bei Patienten des Gesamtkollektivs ($p < 0,001$) und Patienten ohne Fernmetastasen ($p = 0,006$), nicht jedoch bei Patienten, die bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen hatten ($p = 0,234$). In der multivariaten Cox-Regression konnte keine Signifikanz festgestellt werden, was darauf schließen lässt, dass die simultane Radiochemotherapie hier nicht als unabhängiger Überlebensfaktor zu werten ist.

In einer randomisierten Phase-III-Studie der RTOG (9410) wurden 610 Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium II und III in Gruppen mit sequenzieller und simultaner Radiochemotherapie (Cisplatin/Vinblastin-basiert) eingeteilt. Es konnte eine Zunahme der 5-Jahres-Überlebensrate von 10% bei sequenzieller Therapie auf 16% bei simultaner Radiochemotherapie erhoben werden ($p = 0,046$), was eine deutliche Überlegenheit der simultanen Therapie zeigt (Curran et al. 2011).

Eine ähnliche Phase-III-Studie wurde von Furuse et al. bei 320 Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III durchgeführt (Chemotherapie mit Cisplatin, Vindesin und Mitomycin). Das Ergebnis zeigte eine Zunahme des 5-Jahres-Gesamtüberlebens von 8,9% in der sequenziellen Therapie auf 15,8% in der simultanen Therapie ($p = 0,039$)(Furuse et al. 1999).

In einer Metaanalyse von Aupérin et al. konnte bei einem Patientenkollektiv von insgesamt 1205 Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC aus sechs verschiedenen Studien ein deutlich besseres Gesamtüberleben von Patienten mit simultaner Radiochemotherapie im Vergleich zu Patienten mit sequenzieller Radio- und Chemotherapie nachgewiesen werden. So nahm die 5-Jahres-Überlebensrate um 4,5% zu. Es konnte außerdem ein besseres progressionsfreies Überleben und eine geringere lokoregionale Progression erhoben werden, jedoch nahm das relative Risiko für akute ösophageale Toxizität Grad 3-4 um den Faktor 4,9 zu (Aupérin et al. 2010).

Ein Review von Glatzer et al. berichtet über das bessere Outcome bei Patienten mit sequenzieller Radio-Chemotherapie im Vergleich mit alleiniger Radiotherapie und zusätzlich das bessere Outcome von Patienten mit simultaner Radiochemotherapie gegenüber Patienten mit sequenzieller Radiochemotherapie, jedoch muss auch hier aufgrund höherer Toxizität von Ösophagus und Pneumonitis bei älteren oder geschwächten Patienten mit schlechtem Performance-Status auf die simultane Radiochemotherapie verzichtet werden (Glatzer et al. 2016).

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen also die Literatur, es zeigt sich eine deutliche Überlegenheit der simultanen Radiochemotherapie. Es muss jedoch bedacht werden, dass in die Kaplan-Meier-Überlebenskurven sowohl Patienten, die eine sequenzielle Radiochemotherapie als auch Patienten, die gar keine Chemotherapie erhalten haben, mit eingehen, weshalb dies das Ergebnis etwas verzerren kann. Dies könnte eine

Erklärung für die fehlende Signifikanz in der Cox-Regression sein. Die Nebenwirkungen wie ösophageale Toxizität sollten zusätzlich bei jeder Therapieplanung mit berücksichtigt und nur Patienten für diese Art der Therapie ausgewählt werden, die einen guten Performance-Status vorweisen.

4.1.5.3 Bestrahlung (neo-)adjuvant oder ohne begleitende Operation

In der Überlebenszeitanalyse konnte ein hochsignifikanter Unterschied von Patienten mit neoadjuvanter bzw. adjuvanter Bestrahlung gegenüber Patienten ohne direkt begleitende Operation im Gesamtvergleich sowie im Vergleich von Patienten ohne Fernmetastasen gefunden werden. Im Paarvergleich war dieser Unterschied ebenfalls vorhanden zwischen jeweils neoadjuvanter und adjuvanter Bestrahlung gegenüber Patienten ohne direkt begleitende Operation. Zwischen Patienten mit neoadjuvanter und adjuvanter Bestrahlung war eine marginale Signifikanz zugunsten des neoadjuvanten Konzeptes nachzuweisen.
Da in der Regel eine kurative Operation nur in frühen Tumorstadien vorgesehen ist, während bei Patienten mit Fernmetastasen eher Operationen in palliativer Absicht durchgeführt werden, kann dies ein bedeutender Faktor für die fehlende Signifikanz im Vergleich mit dieser Patientengruppe sein.
Eine durchgeführte Operation nach neoadjuvantem Therapiekonzept kann im Vergleich zu alleiniger Radiochemotherapie auch noch im fortgeschrittenen Stadium ein besseres Überleben mit sich bringen, wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen. Da in der Gruppe der Patienten ohne direkt begleitende Operation sowohl Patienten, die überhaupt keine Operation, als auch Patienten, die zu einem früheren oder späteren Zeitpunkt eine Operation erhalten haben, vorhanden sind, kann dies aber zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.
Herscovic et al. konnten bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC im Stadium IIIB einen hochsignifikanten Unterschied zwischen neoadjuvanter Radiochemotherapie mit nachfolgender Resektion und Patienten ohne Operation erheben (Herskovic et al. 2017). Albain et al. führten eine Studie durch, in der ebenfalls Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium III untersucht wurden auf den Unterschied von alleiniger Radiochemotherapie versus neoadjuvanter Radiochemotherapie mit nachfolgender operativer Resektion des Tumors. Es konnte nur eine Signifikanz im progressionsfreien Überleben ($p = 0,017$), nicht aber im Gesamtüberleben ($p = 0,24$) erhoben werden, weshalb hier beide Verfahren als Therapieoptionen empfohlen werden konnten (Albain et al. 2009).
In der Literatur finden sich keine eindeutigen Ergebnisse zur Frage, ob eine neoadjuvante oder adjuvante Bestrahlung einen besseren Überlebensvorteil bringen kann. Dies könnte zurückzuführen sein auf die unterschiedlichen Therapieansätze. Bei primärer Inoperabilität wird ein neoadjvantes Konzept bevorzugt, während eine adjuvante Bestrahlung bei vorhandenem Resttumor, R1-Resektion, positivem Lymphknotenstatus oder im fortgeschrittenen Stadium angewendet wird (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF 2018). Der hier vorhandene marginale Vorteil einer neoadjuvanten Bestrahlung mit nachfolgender durchgeführter Operation könnte durch den bedeutenden Überlebensvorteil, welcher eine kurative

Operation mit sich bringen kann (s. Kapitel. 4.1.5.4 “kurative Operation”), zu erklären sein, wenn der Tumor nach neoadjuvanter Bestrahlung vollständig entfernt werden kann (R0-Resektion).

4.1.5.4 Kurative Operation

In der vorliegenden Arbeit konnten hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,001$) im Überleben von Patienten mit und ohne kurative Operation des Gesamtkollektivs sowie von Patienten ohne Fernmetastasen festgestellt werden. Bei Patienten mit Fernmetastasen konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied erhoben werden ($p = 0,011$). Die Überlebenszeiten in Monaten unterscheiden sich massiv voneinander. Zusätzlich konnte die kurative Operation in der Cox-Regression als Kriterium Signifikanz erreichen und ist somit in dieser Arbeit als unabhängiger prognostischer Marker für das Überleben zu werten.
Da im Tumorstadium I und II vorwiegend eine operative Therapie durchgeführt wird (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF 2018), während die Überlebensrate hier aber allein aufgrund des Tumorstadiums, welches als wichtigster prognostischer Marker anzusehen ist (s. 4.1.4.1), viel höher gelegen ist, kann die kurative Operation als prognostischer Marker hier etwas verzerrt werden. Um die Möglichkeit der kurativen Operation aber trotzdem als unabhängigen Faktor zu untersuchen, empfiehlt es sich deshalb, die Patienten der fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV hinsichtlich des Outcomes mit und ohne Operation zu untersuchen.
Eberhardt et al. führten eine Studie (“ESPATUE”) an Patienten mit NSCLC des Tumorstadiums IIIA/IIIB durch, welche das Überleben von Patienten verglich, die nach einer simultanen Radiochemotherapie entweder eine Operation oder einen Boost der Radiochemotherapie erhielten. Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben oder progressionsfreien Überleben erhoben werden(Eberhardt et al. 2015).
Sorensen et al. untersuchten Patienten mit NSCLC der Stadien T1-3N2M0 (IIIA/IIIB), welche entweder eine neoadjuvante Chemotherapie mit folgender Operation und adjuvanter Radiotherapie oder eine sequenzielle Radiochemotherapie erhielten. Es konnte zwar keine signifikante Überlegenheit im Gesamtüberleben der beiden Patientenkollektive erhoben werden, jedoch zeigte sich eine Signifikanz bei Patienten mit Adenokarzinom und Patienten mit T1N2-Stadium mit verbessertem Gesamtüberleben und höheren 5-Jahres-Überlebensraten der Patienten, die eine Operation erhielten (Sorensen et al. 2013).
In der Studie von Albain et al. (s. 4.1.5.3) bei Patienten mit NSCLC im Stadium III konnte in einer Post-hoc-Analyse ein signifikant höheres Gesamtüberleben bei Patienten mit Lobektomie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie im Vergleich zu Patienten mit alleiniger Radiochemotherapie auf einem Niveau von $p = 0,002$ erhoben werden. Bei Patienten mit Pneumonektomie gab es jedoch keinen Überlebensvorteil(Albain et al. 2009).
Ein systematisches Review von Swaminath et al. vergleicht die drei oben genannten Studien miteinander (Swaminath et al. 2019) und kommt zu dem Schluss, dass die

Operation im Stadium III keine eindeutig besseren Überlebensraten mit sich bringt und nur bei ausgewählten Patienten eine Option sein kann, wenn keine Pneumonektomie durchgeführt wird.
Einige Studien konnten eine deutliche Signifikanz im Überleben von Patienten fortgeschrittener Stadien (IIIA, IIIB, IV) mit Operation gegenüber Patienten mit alleiniger Radiochemotherapie nachweisen (Bott et al. 2015, David et al. 2016, Patel et al. 2014). Für eine Operation kamen hier jedoch nur ausgewählte Patienten in Frage. In die Kriterien zur Durchführung einer Operation flossen vor allem Komorbidität, Performance Status, Geschlecht und Alter der Patienten mit ein. Eine weitere Studie konnte ebenfalls eine Verlängerung des Überlebens durch Operation ausgewählter Patienten nachweisen und entwarf den „Surgical Selection Score“ (SSS) zur Auswahl geeigneter Patienten und zur Vorhersage des Gesamtüberlebens (David et al. 2019). In den SSS fließen vor allem Tumorstadium und Alter der Patienten mit ein.
Zusammenfassend sind in der Literatur kontroverse Ergebnisse zu finden. Eine Operation im frühen Tumorstadium ist die effektivste Therapie, während im fortgeschrittenen Tumorstadium sowohl alleinige Radiochemotherapie, also auch eine zusätzliche operative Therapie durchgeführt werden kann, diese jedoch nur bei ausgewählten Patienten.

4.1.5.5 Chemotherapie

In der univariaten Überlebenszeitanalyse konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben von Patienten mit und ohne Chemotherapie festgestellt werden. Dies könnte begründet sein in der Tatsache, dass Patienten im frühen Tumorstadium keine Chemotherapie erhalten, aber trotzdem eine viel höhere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als Patienten mit Chemotherapie im fortgeschrittenem Stadium, während manche Patienten im Stadium IV in palliativer Absicht nur eine “Best Supportive Care” im Sinne von symptomlindernder Therapie erhalten, da sie für eine Chemotherapie bereits in zu schlechter Verfassung sind. Diese beiden gegensätzlichen Gründe gegen eine Chemotherapie können die Aussagekraft der univariaten Kaplan-Meier-Analyse deutlich vermindern.
In der Literatur gibt es überwiegend Quellen, welche die Chemotherapie mit einem verbesserten Überleben in Verbindung bringen. Ein Reviewartikel von Du und Morgensztern berichtet, dass eine Chemotherapie beim fortgeschrittenen NSCLC im Vergleich zur “Best Supportive Care” in multiplen Studien zu einem besseren Überleben geführt hat und dass monoklonale Antikörper wie VEGF- oder EGF-Inhibitoren diese Effekte noch vergrößern können. Sogar bei älteren Patienten oder Personen mit schlechtem Performance Status konnte eine Chemotherapie das Überleben verlängern (Du & Morgensztern 2015). Zwei Metaanalysen der „NSCLC Collaborative Group“ konnten ebenfalls bei der Auswertung multipler klinischer Studien den deutlich signifikanten Vorteil der Chemotherapie herausarbeiten (NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group 2008), (Group 1995). Dieser war unabhängig von den Medikamenten bei Monotherapie oder Kombinationstherapien vorhanden.
Caprario et al. führten eine retrospektive Kohortenstudie an 10428 älteren Patienten mit SCLC durch, welche mindestens 65 Jahre alt waren und kamen zu dem Ergebnis, dass

auch hier die Chemotherapie eine massive Überlebensverlängerung bewirken kann(Caprario, Kent & Strauss 2013). Die am meisten genutzten Medikamente waren eine Kombination von Etoposid mit entweder Cisplatin oder Carboplatin. Ein Reviewartikel von Caprario und Strauss beschäftigt sich ebenfalls mit dem verbesserten Überleben von Patienten mit SCLC unter Chemotherapie (Caprario & Strauss 2014).
In der multivariaten Cox-Analyse dieser Arbeit konnte eine steigende Anzahl der verabreichten Chemotherapiezyklen mit einem zunehmenden Überlebensvorteil der Patienten in einen hochsignifikanten Zusammenhang ($p < 0,001$) gebracht werden mit einer HR von 0,905 pro appliziertem Chemotherapiezyklus. Dies muss aber natürlich ebenfalls kritisch hinterfragt werden, denn ein Störfaktor könnte hier sein, dass Patienten, welche länger leben, automatisch die Chance haben, mehr Chemotherapiezyklen zu erhalten als jene, die früher sterben. Die Frage ist, ob die Chemotherapiezyklen also wirklich ein unabhängiger Faktor sind. Da die multivariate Cox-Regression auch auf Unabhängigkeit der Faktoren untereinander untersucht, kann dies aber zumindest vermutet werden.
Den Effekt der simultanen Radiochemotherapie im Sinne eines besseren Überlebens ist im Kapitel 4.1.5.2 nachgewiesen worden.

4.1.6 Lokalrezidivfreies Überleben

Da nur 14 Patienten laut Aktenlage ein Lokalrezidiv erlitten, ist das lokalrezidivfreie Überleben mit einem Median von 12 Monaten und einem Mittelwert von 36,5 Monaten nur der Vollständigkeit halber mit angegeben und es kann aufgrund der kleinen Stichprobe kein aussagekräftiger Vergleich mit der Literatur erfolgen.

4.1.7 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben ist in dieser Arbeit auf zwei unterschiedliche Arten untersucht worden. Da nur bei $n = 106$ Patienten eine Progression in den Akten gefunden werden konnte und bei $n = 96$ Patienten das Datum der ersten Krankheitsprogression bekannt war, wurde eine zweite Überlebenszeitanalyse hinzugefügt. Das erweiterte progressionsfreie Überleben wertet nicht nur die nachgewiesene Progression, sondern auch den erfolgten Tod der Patienten, bei denen vorher keine Progression bekannt war, als Ereignis, sodass für die Überlebenskurve eine größere Stichprobe genommen werden konnte. Da der Median beider Kurven mit 6 Monaten identisch ist, sich die Konfidenzintervalle kaum voneinander unterscheiden und lediglich der Mittelwert voneinander abweicht (12,3 Monate beim streng progressionsfreien Überleben vs. 20,6 Monate beim erweiterten progressionsfreien Überleben), ist es sinnvoll, auch den Vergleich von NSCLC und SCLC mit beiden Kurven zu untersuchen.
Im Vergleich zwischen NSCLC und SCLC konnte in beiden Kurven kein signifikanter Unterschied im Überleben von Patienten unterschiedlicher Histologie erhoben werden (streng progressionsfreies Überleben: $p = 0,17$; erweitertes progressionsfreies Überleben: $p = 0,07$), jedoch waren Median und Mittelwert für das NSCLC in beiden Kurven höher als für das SCLC. In der Literatur ist weitaus verbreitet, dass das SCLC ein geringeres progressionsfreies Überleben hat als das NSCLC, da es eine schnellere Zellteilung besitzt und früher metastasiert (Byers & Rudin 2015, Oronsky et al. 2017).

4.1.8 Zusammenfassung der Signifikanz univariater und multivariater Überlebenszeitanalysen

Das Alter und die Durchführung einer kurativen Operation haben sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Überlebenszeitanalyse zu signifikanten Ergebnissen geführt.
Die Gesamtdosis in Gy, welche in der Cox-Regression eine Signifikanz erzielt hat, kann man vergleichen mit dem signifikanten Ergebnis "Bestrahlung palliativ/kurativ" in der Kaplan-Meier-Kurve, da auch hier die kurativ bestrahlten Patienten eine höhere Dosis erhalten haben.
Die Anzahl von Chemotherapiezyklen hat in der multivariaten Analyse Signifikanz erreicht, während in der univariaten Analyse eine simultane Radiochemotherapie der sequenziellen Therapie und alleinigen Radiotherapie überlegen war.
Das Tumorstadium hat in der univariaten Analyse einen hochsignifikanten Einfluss auf das Überleben gezeigt. In der Literatur ist es das prognostisch wichtigste Kriterium.
In Bezug auf die Histologie und das Geschlecht konnten entgegen der Angaben in der Literatur in dieser Arbeit kein signifikanter Einfluss auf das Überleben erhoben werden.

4.2 Spätnebenwirkungen nach LENT-SOMA-Fragebogen

4.2.1 Spätnebenwirkungen Lunge

Alle untersuchten Patienten wiesen pulmonale Symptome bzw. Veränderungen auf. Subjektiv herrschten Atemnot/Dyspnoe und Husten vor, während objektiv bei n = 11 Patienten (91,7%) fibrotische pulmonale Veränderungen vorhanden waren, von denen n = 6 (50%) Patienten eine Lungenfibrose Grad 3 nach LENT-SOMA-Klassifikation entwickelt hatten, beschränkt auf das Bestrahlungsgebiet und basierend auf angefertigten Röntgen- oder CT-Bildern. Des Weiteren konnte eine Lungenfunktionsminderung bei n = 7 Patienten erhoben werden. Die untersuchte Korrelation zwischen Spätnebenwirkungen der Lunge und Bestrahlungsdosis in Gy, sowie den Dosisvolumenparametern Average Summenlunge und V20 Summenlunge war nicht signifikant, jedoch waren die Dosisvolumenparameter nur bei n = 8 Patienten (66,7%) zu erheben.
Fibrotische pulmonale Veränderungen durch Radiotherapie korrelieren entgegen der Ergebnisse in dieser Arbeit laut Literatur mit dem Volumen des bestrahlten gesunden Lungengewebes und der verabreichten Dosis (Graves et al. 2010, Mazeron et al. 2010, Werner-Wasik et al. 2011).
Kwa et al. führten eine Studie an 540 Patienten an fünf verschiedenen Instituten durch, welche eine 3D-konformale Bestrahlung der Lunge erhielten und konnten nachweisen, dass das Risiko für eine akute radiogene Pneumonitis mit steigender mittlerer Lungendosis („Mean Lung Dose") zunimmt (Kwa et al. 1998). Es folgten viele Studien zum Thema akute radiogene Pneumonitis, um die Risikofaktoren zu identifizieren und die Radiotherapie verträglicher zu machen, hier wurden ebenfalls die mittlere

Lungendosis und die dosimetrischen Faktoren wie beispielsweise V20 als prognostische Parameter identifiziert (Claude et al. 2004, Hernando et al. 2001, Kong et al. 2006, Moiseenko et al. 2003, Rancati et al. 2003, Seppenwoolde et al. 2003, Tsujino et al. 2003, Yorke et al. 2005).
Mazeron et al. führten eine prospektive Studie an 96 Patienten mit NSCLC des Stadiums IA-IIIB durch und erfassten 6 Monate nach 3D-konformaler Bestrahlung mittels des LENT-SOMA-Scores die Spätnebenwirkungen der Radiotherapie. 51,3% der Patienten entwickelten eine Lungenfibrose mit mindestens Grad 1, 8,3% wiesen eine Fibrose Grad 2-3 auf. Die Parameter „Mean Lung Dose“ (MLD) und V10, V20, V30, V40 und V50 der Lunge erwiesen sich mit einer positiven Korrelation als signifikante prognostische Parameter für eine Lungenfibrose (Mazeron et al. 2010).
Oh et. al kamen in ihrer prospektiven Studie an n = 48 Patienten mit NSCLC, die eine postoperative Bestrahlung erhielten und mindestens 6 Monate nach Bestrahlungsende mittels CT-Diagnostik auf Lungenfibrose untersucht wurden, zu dem Ergebnis, dass n = 39 Patienten (81,3%) mindestens eine Lungenfibrose Grad 1 entwickelten und dass es eine starke Korrelation zwischen der „Mean Lung Dose“ und den dosimetrischen Parametern V10-V50 der Lunge gibt (Oh et al. 2012).
Dass in dieser Arbeit keine signifikante Korrelation zwischen Spätnebenwirkungen der Lunge i.S. von fibrotischen Veränderungen im pulmonalen Bestrahlungsgebiet gefunden wurde, kann in der kleinen Stichprobenzahl n = 12 begründet sein und bisherige durchgeführte Studien nicht bestätigen.
Wie bereits in Kapitel 4.1.5.1 erwähnt, führt eine höhere Gesamtdosis in Gy zu einer besseren Überlebensrate, während gleichzeitig das Risiko der Nebenwirkungen steigt. Es gilt also, die optimale Dosierung des optimalen Volumens zu finden, um beides zu vereinen. Es sollte so wenig gesundes Gewebe wie möglich bestrahlt werden. Xiao et al. beschäftigten sich mit der Frage, ob die Bestrahlungspläne während der Radiotherapie aufgrund einer Veränderung im metabolisch aktiven Tumorvolumen durch ein FDG-PET-CT nach Erhalt von 2/3 der Gesamtdosis (ca. 40 Gy) aktualisiert werden sollten und kamen zu dem Ergebnis, dass das metabolisch aktive Tumorvolumen sich während der Bestrahlung deutlich reduziert, weshalb ohne Aktualisierung der Bestrahlungspläne gegen Ende der Bestrahlung vermehrt gesundes Gewebe bestrahlt wird, was die Toxizität deutlich erhöht (Xiao et al. 2017).

4.2.2 Spätnebenwirkungen Herz

In der vorliegenden Arbeit hatten nur wenige Patienten Symptome, die auf Spätnebenwirkungen des Herzens durch die Radiotherapie zurückzuführen sein könnten. Drei Patienten (25%) gaben Dyspnoe oder Knöchelödeme an, während andere Ausprägungen wie Palpitationen, Angina pectoris oder Kardiomegalie nur bei einem Patienten nachzuweisen waren (8,3%). Da Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Bevölkerung aber sehr weit verbreitet sind, ist fraglich, ob die vorhandenen Symptome der drei Patienten im Zusammenhang mit der Bestrahlung stehen. Dies kann aufgrund der kleinen Stichprobe von n = 12 Patienten nicht richtig beurteilt werden und stellt somit einen Schwachpunkt der vorliegenden Arbeit dar, denn für die Untersuchung auf einen Zusammenhang wäre eine prospektive Studie oder eine retrospektive Studie mit

mehr Datenmaterial zum Verlauf der Patientensymptomatik besser geeignet gewesen. Die Untersuchung auf Korrelation zwischen den LENT-SOMA-Kriterien des Herzens und der Bestrahlungsdosis in Gy oder den Dosisvolumenparametern Average Herz und V30-Herz zeigte keine Signifikanz, die Dosisvolumenparameter waren jedoch nur bei n = 4 Patienten (33,3%) bekannt.
In der Literatur wird in einigen Studien und Reviews von einem Zusammenhang zwischen Radiotherapie und kardialen Schäden berichtet (Ming et al. 2016).
Hardy et al. (Hardy et al. 2010) werteten die Verläufe von 34209 Patienten ≥ 65 Jahren mit NSCLC der Stadien I-IV aus der SEER-Medicare Datenbank (SEER = Surveillance, Epidemiology, and End Results) der USA aus, welche bei Erstdiagnose noch keine kardialen Vorerkrankungen aufwiesen. Sowohl eine alleinige Radiotherapie (HR 1,54), als auch eine alleinige Chemotherapie (HR 1,58) und eine kombinierte Radiochemotherapie (HR 2,36) standen im Zusammenhang mit der Möglichkeit der Entwicklung einer kardialen Dysfunktion, wobei das Risiko bei Radiochemotherapie am höchsten war. Es wurde jedoch keine Auswertung hinsichtlich der Bestrahlungsdosis gemacht.
Lally et al. (Lally et al. 2007) werteten ebenfalls Daten aus der SEER-Medicare Datenbank (n = 6148) bei Patienten mit NSCLC und postoperativer Radiotherapie aus und konnten feststellen, dass der Zusammenhang zwischen kardial bedingter Mortalität und der erfolgten Radiotherapie nur in den Jahren 1983-1988 (HR 1,49) vorhanden war, jedoch nicht mehr in den Jahren 1989-1993 (HR 1,08), was auf Verbesserungen der Therapieplanung und Bestrahlungsausführung zurückgeführt wurde.
Wang et al. (Wang et al. 2017) führten eine Post-hoc-Analyse an n = 127 Patienten mit NSCLC Stadium III von sechs verschiedenen Studien aus den Jahren 1996-2009 durch, welche eine dosiseskalierte Radiotherapie von 70-90 Gy (Median 74 Gy) erhalten haben und konnten in univariater und multivariater Analyse, die das Grundrisiko einer kardialen Erkrankung mit berücksichtige, einen signifikanten Zusammenhang zwischen der mittleren Herzdosis in Gy, den dosimetrischen Faktoren und dem Risiko eines kardialen Ereignisses auch schon in den ersten zwei Jahren nach Radiotherapie nachweisen. Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten konnte jedoch nicht gefunden werden.
Bradley et al. (Bradley et al. 2015) kamen in der randomisierten Phase III RTOG 0617-Studie (s. auch 4.1.5.1) zu dem Ergebnis, dass eine höhere Gesamtdosis des Herzens, sowie höhere dosimetrische Parameter wie V5 Herz oder V30 Herz zu einem schlechteren Gesamtüberleben führten.
Gegensätzlich zu den oben genannten Quellen konnten Schytte et al. in ihrer retrospektiven Studie an 250 Patienten mit NSCLC des Stadiums I-III und alleiniger Radiotherapie keine Signifikanz im Überleben von Patienten mit höheren mittleren Dosierungen des Herzens nachweisen (Schytte et al. 2010).
Da die Toxizität von Lunge und Ösophagus bei Radiotherapie des Bronchialkarzinoms ebenfalls zu betrachten sind und die Tumorkontrolle aufgrund der schlechten Überlebensraten als vorrangig angesehen werden sollte, muss eine Abwägung mit Berücksichtigung aller Faktoren getroffen werden, um eine optimale Bestrahlungsplanung zu erreichen (Wang et al. 2017). Trotzdem sollte laut Wang et al.

eine Bestrahlungsdosis des Herzens > 20 Gy vermieden werden, da die Rate an kardialen Ereignissen bei Patienten, welche über dieser Grenze lagen, in deren Studie bei 21% nach 2 Jahren und 42 % nach 4 Jahren lag.

4.2.3 Spätnebenwirkungen Haut

Die Hälfte der untersuchten Patienten dieser Studie (n = 6) wiesen Spätnebenwirkungen der Haut wie Hyperpigmentierung (n = 3), Teleangiektasien (n = 3), sowie Hautödem, Gefühlsstörungen und Ulkus (Grad 1) auf (jeweils n = 1). Bei Untersuchung auf Korrelation zwischen der Gesamtdosis in Gy und den Spätnebenwirkungen Hyperpigmentierung (p = 0,021) und Teleangiektasie (p = 0,003) konnte ein signifikanter Zusammenhang erhoben werden.
In der Literatur finden sich ebenfalls Informationen über den Zusammenhang von Bestrahlungsdosis und Spätnebenwirkungen der Haut(Archambeau, Pezner & Wasserman 1995, Emami et al. 1991). Zusätzlich scheinen noch die Art der Bestrahlung, das bestrahlte Volumen und die Fraktionierung eine Rolle zu spielen (Bray et al. 2016, Hymes, Strom & Fife 2006). Teleangiektasien lassen sich mittels einer Therapie des „Longpulsed Dye Laser“ (LPDL) sehr gut behandeln (Nymann, Hedelund & Hædersdal 2009).

4.2.4 Spätnebenwirkungen Speiseröhre

Sechs der untersuchten Patienten (50%) entwickelten Spätnebenwirkungen des Ösophagus wie Dysphagie (n = 5), Schmerzen (n = 2), Ulzeration (n = 1) und Striktur (n = 1), diese waren jedoch gering ausgeprägt (maximal Grad 2). Eine Korrelation zwischen den Spätnebenwirkungen der Speiseröhre und der Gesamtdosis in Gy sowie den Dosisvolumenparametern des Herzens konnte nicht gefunden werden. Die Dosisvolumenparameter des Ösophagus sind in dieser Arbeit nicht erhoben worden.
Laut Definition der akuten Ösophagitis prägt sich diese ≤ 3 Monate nach vollendeter Radiotherapie aus mit einer Erstdiagnose typischerweise 2-3 Wochen nach Beginn der Radiotherapie, während eine Nebenwirkung als spät definiert wird, wenn sie > 3 Monate nach Radiotherapieende auftritt(Baker & Fairchild 2016).
Bradley et al. führten an der Washington University eine Studie zur Bestimmung der prädiktiven Faktoren für eine akute Ösophagitis, ausgelöst durch Radiotherapie, an 166 Patienten mit NSCLC im Stadium I-IIIB durch, welche eine Radiotherapie mit 60-74 Gy in einer Fraktionierung von 1,8-2,1 Gy pro Tag erhielten. Von diesen Patienten entwickelten 27% signifikante Symptome einer akuten Ösophagitis nach EORTC-RTOG-Kriterien von mindestens Grad 2. Statistisch signifikante prädiktive Faktoren waren hier der Dosis-Flächen-Parameter A (55Gy) (ösphageale Oberfläche, welche ≥ 55 Gy erhielt), sowie der Dosis-Volumen-Parameter V (60Gy) (ösphageales Volumen, welches ≥ 60 Gy erhielt), sowie das Vorhandensein einer simultanen Chemotherapie als Risikofaktor. Das Patientenalter, das Tumorstadium, sowie der Performance-Status waren keine signifikanten Faktoren (Bradley et al. 2004).
Eine weiterführende Studie von Huang, Bradley et al. erweiterte den Datensatz der Washington University in St. Louis (WUSTL) um den der RTOG-93-11-Studie (insgesamt n = 374) und stellte als prädiktive Faktoren die durchschnittliche ösophageale Dosis („mean esophagus dose“ = MED) und ebenfalls eine simultan

erfolgte Chemotherapie in den Vordergrund. Sie entwickelten eine Formel, mit der nach Eingabe der zwei Faktoren das Risiko der Entwicklung einer akuten Ösophagitis während der Radiotherapie eingeschätzt werden kann (Huang et al. 2012). In der RTOG 0617-Studie, welche schon in Kapitel 4.1.5.1 erwähnt worden ist, ist die Inzidenz von schweren Ösophagitiden unter einer High-dose-Radiochemotherapie von 74 Gy Gesamtdosis höher als unter Standard-dose-Radiochemotherapie mit 60 Gy Gesamtdosis. Empfohlen wurde eine MED von ≤ 34 Gy (Bradley et al. 2015).
Singh et al. kamen in ihrer retrospektiven Studie bei n = 207 Patienten mit NSCLC und 3D-konformaler High-dose-Radiotherapie von 60-74 Gy in einer Fraktionierung von 2 Gy zu dem Ergebnis, dass eine maximale Punktdosis des Ösophagus von > 58 Gy, sowie eine simultan erfolgte Chemotherapie signifikant das Risiko sowohl für akute, als auch für späte Nebenwirkungen des Ösophagus erhöhen (Singh, Lockett & Bradley 2003). Die MED war hier nur in der univariaten, nicht aber der multivariaten Analyse signifikant.
In einem Review-Artikel von Werner-Wasik et al. wurden multiple Studien zum Thema Ösophagustoxizität untersucht. Es stellte sich heraus, dass fast alle Studien, die sich mit der Bedeutung von Dosis- und Dosis-Volumen-Parametern in Verbindung mit der Toxizität auseinandersetzten, ein erhöhtes Risiko bei höheren Parametern nachwiesen, jedoch waren sowohl die genauen Grenzwerte als auch die verschiedenen Parameter sehr unterschiedlich, sodass keine einheitliche Empfehlung aus allen Studien hervorging (Werner-Wasik et al. 2010).
Zusammengefasst ist zu sagen, dass eine steigende Strahlendosis das Risiko für Akut- und Spätnebenwirkungen des Ösophagus erhöht und somit ein Behandlungskonzept erstellt werden sollte, welches die Toxizität des Ösophagus möglichst gering hält im Sinne von Dosislimitierungen und Konturierung (Kong et al. 2011) bei trotzdem maximal effektiver Therapie.

4.2.5 Spätnebenwirkungen Rückenmark

Sechs Patienten (50%) gaben an, unter Parästhesien oder Taubheitsgefühl in der unteren Extremität zu leiden. Zwei Patienten (16,7%) klagten über Nervenschmerzen und ein Patient (8,3%) über Parästhesien in der oberen Extremität. Eine Korrelation zur Gesamtdosis in Gy konnte nicht gefunden werden. Die Dosis-Volumen-Parameter des Rückenmarks wurden in dieser Arbeit nicht erhoben.
In der Literatur finden sich Grenzwerte zu Dosisparametern bezüglich des Rückenmarks. So soll eine Gesamtdosis < 50 Gy, sowie eine Fraktionierung < 2 Gy relativ sicher sein, um das Risiko einer schweren Myelopathie auf < 1% zu senken (Kong et al. 2011, Marucci et al. 2004). Da es im Rahmen der Grenzwerte relativ unwahrscheinlich ist, dass die Symptome der Patienten in dieser Arbeit durch die Radiotherapie des Bronchialkarzinoms entstanden sind, könnte als Ursache der Beschwerden eher eine durch Chemotherapie induzierte periphere Polyneuropathie bestanden haben (Bobylev et al. 2015, Iżycki et al. 2016). Dies ist jedoch schwer nachzuweisen.

4.3 Lebensqualität

In der vorliegenden Arbeit ergab sich nach Auswertung des Lebensqualitätsbogens „QLQ-C30“ der EORTC bei n = 12 Patienten eine mittlere globale Lebensqualität von 63,9 Punkten (SD 15,2).
In den Funktionsskalen sind kognitive (MW 80,6; SD 29,2) und emotionale Funktion (MW 79,9; SD 20,9) als am besten anzusehen, während die niedrigsten Werte bei der Rollenfunktion (MW 54,2; SD 34,2) und der körperlichen Funktion (MW 62,8; SD 27,9) beobachtet wurden. Bei den Symptom- und Einzelitemskalen des QLQ-C30-Fragebogens sind besonders Atemnot (MW 50,0; SD 36,2) und Müdigkeit (MW 35,2; SD 25,9) hervorzuheben, während am seltensten Übelkeit und Erbrechen (MW 0; SD 0) und Appetitlosigkeit (MW 8,3; SD 15,1) vorhanden waren. Bei den Symptomskalen des QLQ-LC13-Fragebogens waren Dyspnoe (MW 44,4; SD 31,8), Husten (MW 30,6; SD 33,2) und periphere Neuropathie (MW 30,6; SD 38,8) führend, gefolgt von Haarausfall (MW 22,2; SD 41,1).
Nolte et al. ließen n = 15386 Personen aus 11 europäischen Ländern, sowie Russland, Türkei, Canada und den USA den EORTC-Fragebogen QLQ-C30 ausfüllen, um Werte der Allgemeinbevölkerung bezüglich der Lebensqualität zum Vergleich mit Studienergebnissen zu erhalten. Bei der Stichprobe von Patienten aus der EU (n = 11343) ließ sich in der Altersspanne 60-69 Jahre bei Frauen eine globale Lebensqualität von MW 65,6 Punkten (SD 22,3) und bei Männern von MW 67,0 Punkten (SD 20,8) erheben, was zeigt, dass die globale Lebensqualität der Stichprobe dieser Arbeit nicht weit unter der der Normalbevölkerung zu liegen scheint. In der körperlichen Funktion, der Rollenfunktion und den Symptomskalen Dyspnoe und Müdigkeit waren die Zahlen der Normalbevölkerung jedoch deutlich besser als die der vorliegenden langzeitüberlebenden Patienten. Beim Symptom Dyspnoe beispielsweise lag der Score bei Frauen zwischen 60-69 Jahren bei nur 16,6 Punkten (SD 25,0) und bei Männern gleichen Alters bei 16,9 Punkten (SD 25,5). Die Angaben zu Probanden nur aus Deutschland (n = 1006) unterscheiden sich nicht wesentlich von den oben genannten Angaben zur Stichprobe aus Europa (Nolte et al. 2019).
In der Literatur wird beschrieben, dass Patienten mit Bronchialkarzinom im Vergleich zur altersstandardisierten Normalbevölkerung und ebenfalls zu anderen langzeitüberlebenden Karzinompatienten eine verringerte Lebensqualität aufweisen sollen. Ein Viertel der langzeitüberlebenden (> 5 Jahre) Bronchialkarzinompatienten sollen unter einer Einschränkung der körperlichen Fähigkeit oder unter depressiver Symptomatik leiden (Sugimura & Yang 2006).
Sarna et al. untersuchten die Lebensqualität an n = 142 Patienten mit NSCLC, von denen fast alle eine operative Resektion erhielten (die Mehrheit eine Lobektomie; 74% der Patienten). Es wurden jedoch Fragebögen vom Typ Short Form-36 (SF-36) verwendet, sodass ein Vergleich mit den Fragebögen der EORTC erschwert ist. Die Symptomlast der Patienten bestand vor allem aus Kurzatmigkeit (63,4%), pfeifendem Atemgeräusch (40,1%), Schleimproduktion (28,2%) und Husten (24,7%), was sich nicht deutlich von den Symptomen der Patienten dieser Arbeit unterscheidet (Sarna et al. 2004).

Yang et al. (Yang et al. 2012) beschäftigten sich in einer prospektiven Studie mit der Lebensqualität und deren Entwicklung nach Therapie. Im Zeitraum von 1997-2003 wurden 447 Patienten mit Bronchialkarzinom diagnostiziert, von denen 68% nur eine operative Resektion und 27 % eine Resektion mit folgender Radiochemotherapie erhielten. Bis zum Jahre 2007 wurden sie prospektiv beobachtet und füllten mehrfach Fragebögen zur Lebensqualität aus. Unter den 35%, welche eine Abnahme der Lebensqualität angaben, waren die Hauptsymptome Müdigkeit (69%), Schmerz (59%), Dyspnoe (58%), Appetitminderung (49%) und Husten (42%). Hervorzuheben ist jedoch, dass hier Fragebögen der Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) verwendet wurden und somit ebenfalls kein vollständiger Vergleich zu den EORTC-Fragebögen dieser Arbeit gezogen werden kann. Trotzdem sind die Symptome Müdigkeit, Dyspnoe und Husten auch in dieser Arbeit häufig vorhanden. Schmerzen gaben die Patienten dieser Arbeit im Vergleich weniger häufig an (MW 19,4, SD 26,4). Chronische Schmerzen werden häufig nach Thorakotomien beobachtet (Sugimura & Yang 2006). Bei Yang et al. erhielten fast alle Patienten eine operative Resektion, während dies hier bei n = 9 Patienten (75%) der Fall war. Im Vergleich ist diese Gruppe in der vorliegenden Arbeit also etwas unterrepräsentiert, wobei bei einer kleinen Stichprobe von n = 12 Patienten ein Vergleich generell erschwert ist.
Ran et al. führten eine Studie an n = 55 langzeitüberlebenden (> 5 Jahre) Patienten mit NSCLC in den fortgeschrittenen Stadien IIIA und IIIB durch, die keine Operation, sondern lediglich eine Radiochemotherapie erhielten, und untersuchten die Lebensqualität mit Hilfe von Fragebögen der EORTC (QLQ-C30 und QLQ-LC13) und somit den gleichen Fragebögen, die in dieser Arbeit verwendet wurden. Die globale Lebensqualität wurde hier mit einem MW von 76.67 (SD 15.91) angegeben und ist somit deutlich höher als in der vorliegenden Arbeit (MW 63,9, SD 15,2). Alle Funktionsskalen lagen bei Ran et al. über 86 Punkten, was ebenfalls höher ausfällt. Bei den Symptomskalen waren Dyspnoe (MW 24.85, SD 19.48), Husten (MW 23.03, SD 19.11) und finanzielle Schwierigkeiten (MW 14.55, SD 21.05) führend, während Schmerzen (MW 5.76, SD 12.92) und periphere Neuropathie (MW 2.42, SD 8.74) nur mit geringem Score angegeben wurden. Als positiv beeinflussende Faktoren der Lebensqualität stellten sich ein geringeres Alter < 60 Jahren, körperliche Betätigung, fehlende Komorbidität und ein Nichtraucherstatus heraus, während eine Dyspnoe assoziiert war mit dem männlichen Geschlecht, einer radiogenen Pneumonitis und einem höheren Alter(Ran et al. 2017). Da sich die Therapie der Patienten von Ran et al. von der der vorliegenden Stichprobe deutlich unterscheidet (keine operative Therapie in der Anamnese), können die Ergebnisse nicht vollständig miteinander verglichen werden. Es lässt sich jedoch darüber diskutieren, ob eine operative Therapie mit mehr Einschränkungen der Lebensqualität verbunden sein könnte, als eine alleinige Radiochemotherapie. Da die Studie von Ran et al. in China durchgeführt wurde, könnte ebenfalls ein unterschiedlicher Lebensstil den Vergleich der Lebensqualität zu dieser Arbeit beeinträchtigen, da sich die Zahlen auch deutlich von denen der Erhebung in der Normalbevölkerung Europas unterscheiden (Nolte et al. 2019).
Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass zwar die globale Lebensqualität der vorliegenden Stichprobe dieser Arbeit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung Europas

nicht sehr stark erniedrigt ist, sich jedoch eine deutliche Symptomlast im Sinne von Dyspnoe, Husten, Müdigkeit, Schmerzen sowie soziale Probleme wie eine Beeinträchtigung der Rollenfunktion, der körperlichen Funktion und finanzielle Schwierigkeiten zeigen.

4.4 Ausblick: zielgerichtete Therapie und Immuntherapie im metastasierten Tumorstadium

4.4.1 Zielgerichtete Therapie (*„targeted therapy“*)

Die Patienten dieser Arbeit wurden in den Jahren 2004-2008 behandelt. Seitdem gibt es weitreichende Weiterentwicklungen in der Forschung bezüglich zielgerichteter Therapie des NSCLC bei sogenannten Treibermutationen, welche das progressionsfreie Überleben und zum Teil das Gesamtüberleben im metastasierten Stadium IV und teilweise im forgeschrittenen Stadium III verlängern konnten (Arbour & Riely 2019). Dies führt dazu, dass die Überlebensdaten der vorliegenden Arbeit in diesen Stadien von denen der aktuellen Forschung unterschieden werden müssen. Mittlerweile sollten alle Patienten im Stadium IV vor der ersten medikamentösen Therapie eine molekulare Untersuchung auf Treibermutationen und die PD-L1-Expression erhalten (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF 2018), anschließend fällt die Entscheidung, welche Erstlinientherapie gewählt wird. Als Treibermutationen sind EGFR-Mutationen bei ca. 20%, ALK-Translokationen bei ca. 5%, ROS1-Translokationen bei ca. 1% und BRAF-V600E-Mutationen bei ca. 1-2% der Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium vorhanden (Arbour & Riely 2019).
Bei vorliegenden EGFR-Mutationen wie beispielsweise Exon-19-Deletionen oder der L858R-Mutation können Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI’s) eingesetzt werden. Es existieren TKI’s der Erstgeneration (Erlotinib, Gefitinib), der Zweitgeneration (Afatinib, Dacomitinib) und der Drittgeneration (Osimertinib) (Griesinger et al. 2019). Ein genereller Vorteil der TKI’s für das Überleben bei EGFR-Mutation konnte bereits vor einigen Jahren hervorgehoben werden. Eine randomisierte multizentrische Phase-III-Studie von Rosell et al. („EURTAC-Studie“) untersuchte bei 173 Patienten den Unterschied zwischen der oralen Gabe von Erlotinib und einer Standard-Chemotherapie und konnte ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben in der Gruppe der mit Erlotinib behandelten Patienten feststellen (Rosell et al. 2012). Im Verlauf traten Resistenzen gegenüber der Erst- und Zweitgeneration der TKI‘s auf, vor allem bei Mutationen des Typs T790M (Arbour & Riely 2019). Eine weitergehende Studie von Soria et al. konnte einen Nutzen in der Erstlinienbehandlung mit der Drittgeneration Osimertinib aber auch bei den anderen Mutationen herausfinden. Die HR von 0,46 und die Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfrien Überlebens zeigt die deutliche Überlegenheit von Osimertinib gegenüber der Therapie mit Gefitinib oder Erlotinib(Soria et al. 2018).
Bei ALK-Translokationen kommen ebenfalls TKI’s zum Einsatz. Crizotinib gehört zur Erstgeneration, während Alectinib, Ceritinib und Brigatinib zur Zweitgeneration gehören und bei Resistenzen gegenüber Crizotinib angewendet werden können (Arbour

& Riely 2019). Mehrere Studien zeigten, dass bei einer Behandlung mit Crizotinib gegenüber einer Standard-Chemotherapie ein höheres progressionsfreies Überleben und eine höhere Lebensqualität erreicht werden kann (Shaw et al. 2013, Solomon et al. 2014). Ein erhöhtes Gesamtüberleben konnte in diesen Studien zwar nicht gezeigt werden, wird jedoch vermutet, da die Studien durch *„Cross-over“*, also einem erlaubten Wechsel in den Arm der Crizotinib-Gruppe bei fehlendem Ansprechen auf die Standard-Chemotherapie, geprägt sind (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF 2018). Ähnliche Ergebnisse wie bei Crizotinib zeigten sich auch bei der Verwendung von der Zweitgeneration Ceritinib (Soria et al. 2017). Weitergehende Studien zeigten außerdem eine Überlegenheit der Zweitgeneration Alectinib gegenüber der Erstgeneration Crizotinib mit höherem progressionsfreien Überleben, noch besserer Lebensqualität und einer besonders guten ZNS-Gängigkeit bei Hirnmetastasen (Peters et al. 2017). Ähnliche Ergebnisse konnten in einer anderen Studie zu Gunsten von Brigatinib gegenüber der Behandlung mit Crizotinib erzielt werden (Camidge et al. 2018). Die Drittgeneration Lorlatinib ist zugelassen als Zweit- oder Drittlinientherapie bei Resistenzen gegen die Erst- oder Zweitgeneration mit Progress (Solomon et al. 2018).

Bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen wird von der aktuellen Leitlinie des Bronchialkarzinoms Crizotinib als TKI empfohlen, da eine deutliche Wirksamkeit besteht im Vergleich zu einer Erstlinien- oder Rezidivchemotherapie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF 2018). Eine Phase-I-Studie von Shaw et al. mit 50 Patienten konnte eine objektive *„response rate“* von 72% erheben mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 19,2 Monate (Shaw et al. 2014). Eine retrospektive Studie von Mazière et al. mit einer ebenfalls kleinen Stichprobe von 32 Patienten ergab eine *„overall response rate“* von 80% und ein medianes progressionsfreies Überleben von 9,1 Monaten (Mazières et al. 2015). Zwei andere Studien konnten die Überlegenheit der Therapie mit Crizotinib gegenüber einer Standard-Chemotherapie mit einem längeren progressionsfreien Überleben belegen, es konnte jedoch kein längeres Gesamtüberleben festgestellt werde (Shen et al. 2020, Xu et al. 2020).

Bei nachgewiesener BRAF-V600-Mutation wird von der aktuellen Leitlinie eine Kombination aus dem BRAF-Kinasen-Inhibitor Dabrafenib und dem MEK-1/MEK-2-Inhibitor Trametinib empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF 2018). Eine Phase-2-Studie von Planchard et al. belegt die Wirksamkeit mit einer *„overall response rate“* von 63,2% und einem medianen progressionsfreien Überleben von über 9 Monaten (Planchard et al. 2016).

Es existieren noch multiple andere Treibermutationen, welche in den Leitlinien aber nur als Zusatz genannt werden und sich teilweise noch in der Forschung befinden. Auf sie wird an dieser Stelle nicht weiter eingegangen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es seit der Behandlung der Patienten dieser Arbeit weitreichende Weiterentwicklungen in der zielgerichteten Therapie und molekularen Diagnostik des NSCLC gegeben hat, welche zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben, einer besseren Lebensqualität bei geringeren Nebenwirkungen im Vergleich mit einer Standard-Chemotherapie und teilweise sogar

mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens einhergehen, während sich weitere Ansätze in der Forschung befinden.

4.4.2 Immuntherapie

Mittels der Immuntherapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren lässt sich die körpereigene Abwehr gegen das Tumorgewebe verstärken, indem die T-Zell-Aktivität nicht gehemmt werden kann. T-Zellen besitzen auf ihrer Oberfläche das Protein PD-1 (*„programmed cell death protein 1“*). Wenn dieses an die passenden Proteine PD-L1 oder PD-L2 (*"programmed cell death 1 ligand 1 oder 2"*) binden, welche häufig auf bestimmten Tumorzellen exprimiert werden, wird die T-Zell-Aktvität gehemmt und somit die Zerstörung der Tumorzelle verhindert. Wenn nun Antikörper wie Pembrolizumab oder Nivolumab an PD-1 binden oder ein Antikörper wie Atezolizumab an PD-L1 auf der Tumorzelle bindet, wird diese Hemmung verhindert und die T-Zellen können die Tumorzellen zerstören (Brahmer & Pardoll 2013).
Diese im letzten Jahrzehnt neu entwickelte Therapiemöglichkeit hat zu weitreichenden Verbesserungen im Überleben von metastasierten Tumorpatienten multipler Tumorarten geführt, welche eine hohe Expression von PD-L1 oder PD-L2 aufweisen.
Eine randomisierte Phase-III-Studie von Reck et al. konnte bei einer Stichprobe von n = 305 Patienten mit NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation, die mindestens auf 50% der Tumorzellen PD-L1 ausbildeten, eine starke Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (10,3 Monate mit Pembrolizumab vs. 6,0 Monate mit Chemotherapie; HR 0,50) und des Gesamtüberlebens (Überleben nach 6 Monaten 80,2% mit Pembrolizumab vs. 72,4% mit Chemotherapie; HR 0,60) mit einer gleichzeitig niedrigeren Rate von Nebenwirkungen im Gegensatz zur platinbasierten Standard-Chemotherapie im metastasierten Stadium nachweisen (Reck et al. 2016).
In den aktuellen Leitlinien wird Pembrolizumab bei NSCLC als Erstlinientherapie im Stadium IV nach UICC empfohlen, wenn die Patienten keine Treibermutationen aufweisen und eine PD-L1-Expression auf mindestens 50% der Tumorzellen vorhanden ist (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF 2018).
Eine weitere randomisierte Phase-III-Studie kann den Überlebensvorteil bei Behandlung mit Pembrolizumab ebenfalls für Patienten mit NSCLC und einer Expression von PD-L1 auf mindestens 1% der Tumorzellen belegen, dieser war jedoch etwas geringer ausgeprägt als bei einer höheren Expressionsrate (Lopes et al. 2018, Mok et al. 2019).
Laut aktueller Leitlinie sollen Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50% zunächst eine platinbasierte Chemotherapie als Erstlinie erhalten. Bei Progress ist als Zweitlinie neben anderen Therapieoptionen jedoch sowohl bei NSCLC i.S. von PEC als auch Nicht-PEC eine Immuntherapie mit Nivolumab, Pembrolizumab oder Atezolizumab zugelassen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF 2018). Zwei Studien zeigen den Überlebensvorteil bei Nutzung von Nivolumab als Zweitlinientherapie nach Progress bei Erstlinien-Chemotherapie(Borghaei et al. 2015, Brahmer et al. 2015).
Entgegen der Leitlinie von Februar 2018 gibt es jedoch mittlerweile Studien, die dafür sprechen, bei einer PD-L1-Expression von < 50% der Tumorzellen bei PEC und Nicht-

PEC in der Erstlinientherapie eine Kombination aus Chemotherapie und Immuntherapie zu nutzen, da sie mit einem längeren Überleben als bei alleiniger Chemotherapie verbunden ist. Dies war der Fall bei einer Kombination mit Pembrolizumab (Gandhi et al. 2018, Langer et al. 2016, Paz-Ares et al. 2018) und Atezolizumab (Socinski et al. 2018), sodass diese Kombinationen heute schon gehäuft bei Patienten mit NSCLC im Stadium IV ohne Treibermutationen eingesetzt werden.
Nach 30 Jahren nahezu ungeänderter Therapieleitlinien beim SCLC im Stadium der Extensive Disease mit einer Standard-Chemotherapie mittels eines Platinderivates plus Etoposid finden aktuell nun auch durch einige neue Studien Veränderungen in den Therapiemöglichkeiten statt.
Horn et al. konnten mit ihrer Phase-III-Studie nachweisen, dass bei Patienten mit SCLC im Stadium der ExtD eine Kombination aus Atezolizumab und Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid) im Vergleich mit Placebo und Chemotherapie das progressionsfreie Überleben (5,2 Monate mit Atezolizumab vs. 4,3 Monate mit Placebo) und das Gesamtüberleben (12,3 Monate mit Atezolizumab vs. 10,3 Monate mit Placebo) signifikant verlängert (Horn et al. 2018).
Eine weitere randomisierte Phase-III-Studie (KEYNOTE-604) von Rudin et al. konnte für Pembrolizumab in Kombination mit einem Platinderivat plus Etoposid als Erstlinientherapie ebenfalls ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben feststellen (HR 0,75) als ein Placebo plus Chemotherapie. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens war hier zwar auch zu erkennen, jedoch nicht auf einem signifikanten Niveau (Rudin et al. 2020). Ähnliche Ergebnisse ergab eine andere randomisierte Phase-III-Studie von Paz-Ares et al. mit Durvalumab (anti-PD-L1-Antikörper) (Paz-Ares et al. 2019).
Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Immuntherapie mittels Immun-Checkpoint-Inhibitoren zu sehr starken Veränderungen in der Therapie von Patienten mit Bronchialkarzinom im metastasierten Stadium IV geführt hat und mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben, sowie einem verlängerten Gesamtüberleben einhergehen. Diese Therapiemöglichkeit bestand bei den Patienten, die in dieser Arbeit inbegriffen sind, noch nicht, weshalb hier im Vergleich schlechtere Überlebensdaten erhoben werden.

5.0 Schlussfolgerungen

Die onkologischen Ergebnisse dieser Arbeit sind mit einer 5-JÜR von 15,8% mit der Literatur vergleichbar.
Als prognostische Faktoren für das Überleben sind in dieser Studie und in der Literatur das Tumorstadium (je höher das Tumorstadium, desto schlechter das Überleben), Patientenalter (je älter die Patienten, desto schlechter das Überleben), die Gesamtdosis in Gy (je höher die Gesamtdosis, desto besser das Überleben), eine Chemotherapie (bei durchgeführter Chemotherapie besseres Überleben), eine simultane Radiochemotherapie (bei simultaner RCT besseres Überleben) und eine kurative Operation im Frühstadium (bei durchgeführter kurativer OP besseres Überleben) zu nennen. Nicht signifikant in dieser Arbeit sind im Gegensatz zur Literatur Geschlecht (Besseres Überleben für Frauen) und Histologie (Besseres Überleben mit NSCLC), was in der Zusammensetzung der Stichprobe begründet sein könnte.
Heutzutage gibt es Dank weitreichender Weiterentwicklungen der letzten Jahre in der zielgerichteten (*„targeted therapy“*) und in der Immuntherapie mittels Immun-Checkpoint-Inhibitoren ein verlängertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben von Patienten im metastasierten Stadium IV mit NSCLC und SCLC, was von den Überlebensdaten der Patienten dieser Arbeit zu unterscheiden ist.
Die wichtigsten Spätnebenwirkungen der Radiotherapie sind fibrotische Lungenveränderungen verbunden mit Dyspnoe und Husten. Außerdem zu nennen sind Spätnebenwirkungen des Ösophagus mit Dysphagie und Spätnebenwirkungen des Herzens mit kardialen Ereignissen, welche in dieser Arbeit jedoch nur gering ausgeprägt waren. Hautveränderungen im Sinne von Hyperpigmentierung und Teleangiektasien sind häufig, aber gut zu behandeln. In der Literatur stehen alle Spätnebenwirkungen in Korrelation zu verschiedenen Bestrahlungsdosisparametern, weshalb eine Dosislimitierung der Organe ein wichtiger Faktor ist und eine optimale Dosis mit einer Verlängerung des Überlebens bei gleichzeitig möglichst geringen Nebenwirkungen gewählt werden sollte.
Die globale Lebensqualität dieser Arbeit liegt mit 63,9 Punkten nur minimal unter den Werten der Normalbevölkerung Europas der Altersgruppe 60-69 Jahre (Frauen 65,6, Männer 67,0), die Symptomskalen Dyspnoe, Husten und Müdigkeit sind jedoch deutlich erhöht, was sich mit den Angaben der Literatur nach Radiotherapie des Bronchialkarzinoms deckt.

6.0 Literatur- und Quellenverzeichnis

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst **85**: 365–376.

Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. (2009): Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet Lond Engl **374**: 379–386.

Alberg AJ, Ford JG & Samet JM (2007): Epidemiology of Lung Cancer. Chest **132**: 29S-55S.

Arbour KC & Riely GJ (2019): Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. JAMA **322**: 764–774.

Archambeau JO, Pezner R & Wasserman T (1995): Pathophysiology of irradiated skin and breast. Int J Radiat Oncol, Late Effects of Normal Tissues (LENT) Consensus Conference **31**: 1171–1185.

Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. (2010): Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol **28**: 2181–2190.

Baker S & Fairchild A (2016): Radiation-induced esophagitis in lung cancer. Lung Cancer Targets Ther **7**: 119–127.

Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S & Sullivan M (1994): The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer Oxf Engl 1990 **30A**: 635–642.

Bobylev I, Elter T, Schneider C, Wunderlich G, Zimmer P, Streckmann F, Fink GR & Lehmann HC (2015): Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie. Fortschritte Neurol · Psychiatr **83**: 427–436.

Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. (2015): Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. N Engl J Med **373**: 1627–1639.

Bott MJ, Patel AP, Crabtree TD, et al. (2015): Role for Surgical Resection in the Multidisciplinary Treatment of Stage IIIB Non–Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg **99**: 1921–1928.

Bradley J, Deasy JO, Bentzen S & El-Naqa I (2004): Dosimetric correlates for acute esophagitis in patients treated with radiotherapy for lung carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys **58**: 1106–1113.

Bradley JD, Hu C, Komaki RR, et al. (2020): Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol **38**: 706–714.

Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. (2015): Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. Lancet Oncol **16**: 187–199.

Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. (2015): Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med **373**: 123–135.

Brahmer JR & Pardoll DM (2013): Immune checkpoint inhibitors: making immunotherapy a reality for the treatment of lung cancer. Cancer Immunol Res **1**: 85–91.

Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH & Nouri K (2016): Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. Dermatol Ther **6**: 185–206.

Brower JV, Amini A, Chen S, et al. (2016): Improved survival with dose-escalated radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of the National Cancer Database. Ann Oncol **27**: 1887–1894.

Byers LA & Rudin CM (2015): Small cell lung cancer: Where do we go from here? Cancer **121**: 664–672.

Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, et al. (2018): Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med **379**: 2027–2039.

Caprario LC, Kent DM & Strauss GM (2013): Effects of chemotherapy on survival of elderly patients with small-cell lung cancer: analysis of the SEER-medicare database. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer **8**: 1272–1281.

Caprario LC & Strauss GM (2014): The benefit of chemotherapy in elderly patients with small cell lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther **14**: 645–647.

Chang JW, Asamura H, Kawachi R & Watanabe S ichi (2009): Gender difference in survival of resected non-small cell lung cancer: Histology-related phenomenon? J Thorac Cardiovasc Surg **137**: 807–812.

Collins LG, Haines C, Perkel R & Enck RE (2007): Lung cancer: diagnosis and management. Am Fam Physician **75**: 56–63.

Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, et al. (2011): Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. J Natl Cancer Inst **103**: 1452–1460.

David EA, Andersen SW, Beckett LA, et al. (2019): Survival benefits associated with surgery for advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg **157**: 1620–1628.

David EA, Canter RJ, Chen Y, Cooke DT & Cress RD (2016): Surgical Management of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Is Decreasing But Is Associated With Improved Survival. Ann Thorac Surg **102**: 1101–1109.

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF (2018): Leitlinienprogramm Onkologie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, unter: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html, abgerufen am 29.06.2020.

Du L & Morgensztern D (2015): Chemotherapy for Advanced-Stage Non–Small Cell Lung Cancer. Cancer J **21**: 366–370.

Eberhardt WEE, Pöttgen C, Gauler TC, et al. (2015): Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non–Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPATUE). J Clin Oncol **33**: 4194–4201.

Emami B, Lyman J, Brown A, et al. (1991): Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol, Three-Dimensional Photon Treatment Planning Report of the Collaborative Working Group on the Evaluation of Treatment Planning for External Photon Beam Radiotherapy **21**: 109–122.

Erridge SC, Gaze MN, Price A, et al. (2005): Symptom control and quality of life in people with lung cancer: a randomised trial of two palliative radiotherapy fractionation schedules. Clin Oncol R Coll Radiol G B **17**: 61–67.

Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D & Bottomley A (2001): on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.

Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, Katagami N & Ariyoshi Y (1999): Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol **17**: 2692–2699.

Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. (2018): Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med **378**: 2078–2092.

Gester F, Paulus A, Sibille AL, Duysinx B & Louis R (2016): [PROGNOSTIC FACTORS IN NON SMALL CELL LUNG CANCER]. Rev Med Liege **71**: 34–39.

Giridhar P, Mallick S, Rath GK & Julka PK (2015): Radiation induced lung injury: prediction, assessment and management. Asian Pac J Cancer Prev APJCP **16**: 2613–2617.

Glatzer M, Elicin O, Ramella S, Nestle U & Putora PM (2016): Radio(chemo)therapy in locally advanced nonsmall cell lung cancer. Eur Respir Rev **25**: 65–70.

Graves PR, Siddiqui F, Anscher MS & Movsas B (2010): Radiation pulmonary toxicity: from mechanisms to management. Semin Radiat Oncol **20**: 201–207.

Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, et al. (2019, October): Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), unter:

https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc (abgerufen am 03.07.2020).

Group BMJP (1995): Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ **311**: 899–909.

HANN CL & RUDIN CM (2008): Management of Small-Cell Lung Cancer: Incremental Changes but Hope for the Future. Oncol Williston Park N **22**: 1486–1492.

Hardy D, Liu C-C, Cormier JN, Xia R & Du XL (2010): Cardiac toxicity in association with chemotherapy and radiation therapy in a large cohort of older patients with non-small-cell lung cancer. Ann Oncol **21**: 1825–1833.

Herold G (2019): Innere Medizin 2020. Köln: Herold, Gerd.

Herskovic A, Chitti B, Christos P, Wernicke AG & Parashar B (2017): Addition of Surgery After Radiation Significantly Improves Survival in Stage IIIB Non-small Cell Lung Cancer: A Population-Based Analysis. World J Surg **41**: 758–762.

Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, et al. (2018): First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med **379**: 2220–2229.

Huang EX, Bradley JD, El Naqa I, et al. (2012): Modeling the risk of radiation-induced acute esophagitis for combined Washington University and RTOG trial 93-11 lung cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys **82**: 1674–1679.

Hubbard MO, Fu P, Margevicius S, Dowlati A & Linden PA (2012): Five-year survival does not equal cure in non–small cell lung cancer: A Surveillance,

Epidemiology, and End Results–based analysis of variables affecting 10- to 18-year survival. J Thorac Cardiovasc Surg **143**: 1307–1313.

Hymes SR, Strom EA & Fife C (2006): Radiation dermatitis: Clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. J Am Acad Dermatol **54**: 28–46.

Iachina M, Jakobsen E, Møller H, Lüchtenborg M, Mellemgaard A, Krasnik M & Green A (2015): The effect of different comorbidities on survival of non-small cells lung cancer patients. Lung **193**: 291–297.

Iżycki D, Niezgoda A, Kaźmierczak M & Nowak-Markwitz E (2016): Chemotherapy-induced peripheral neuropathy — epidemiology and pathogenesis. Ginekol Pol **87**: 293–299.

Janssen S, Kaesmann L, Schild SE & Rades D (2016): Impact of the Radiation Dose and Completion of Palliative Radiotherapy on Survival in Patients Treated for Locally Advanced Lung Cancer. Anticancer Res **36**: 1825–1828.

Jemal A, Siegel R, Xu J & Ward E (2010): Cancer Statistics, 2010. CA Cancer J Clin **60**: 277–300.

Jeremic B, Fidarova E, Sharma V, et al. (2015): The International Atomic Energy Agency (IAEA) randomized trial of palliative treatment of incurable locally advanced non small cell lung cancer (NSCLC) using radiotherapy (RT) and chemotherapy (CHT) in limited resource setting. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol **116**: 21–26.

Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, et al. (2013): Small Cell Lung Cancer. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN **11**: 78–98.

Kluetz PG, O'Connor DJ & Soltys K (2018): Incorporating the patient experience into regulatory decision making in the USA, Europe, and Canada. Lancet Oncol **19**: e267–e274.

Kong F-M (Spring), Ritter T, Quint DJ, et al. (2011): Consideration of Dose Limits for Organs at Risk of Thoracic Radiotherapy: Atlas for Lung, Proximal Bronchial Tree, Esophagus, Spinal Cord, Ribs, and Brachial Plexus. Int J Radiat Oncol **81**: 1442–1457.

Kong F-M, Ten Haken RK, Schipper MJ, Sullivan MA, Chen M, Lopez C, Kalemkerian GP & Hayman JA (2005): High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. Int J Radiat Oncol Biol Phys **63**: 324–333.

Kramer GWPM, Wanders SL, Noordijk EM, et al. (2005): Results of the Dutch National Study of the Palliative Effect of Irradiation Using Two Different Treatment Schemes for Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol **23**: 2962–2970.

Kuo S-W, Chen J-S, Huang P-M, Hsu H-H, Lai H-S & Lee J-M (2014): Prognostic significance of histologic differentiation, carcinoembryonic antigen value, and lymphovascular invasion in stage I non–small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg **148**: 1200-1207.e3.

Lally BE, Detterbeck FC, Geiger AM, et al. (2007): The risk of death from heart disease in patients with nonsmall cell lung cancer who receive postoperative radiotherapy: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Cancer **110**: 911–917.

Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. (2016): Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. Lancet Oncol **17**: 1497–1508.

Lopes G, Wu Y-L, Kudaba I, et al. (2018): Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥ 1%: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. J Clin Oncol **36**: LBA4–LBA4.

Maione P, Rossi A, Sacco PC, et al. (2010): Treating advanced non-small cell lung cancer in the elderly. Ther Adv Med Oncol **2**: 251–260.

Makrantonakis PD, Galani E & Harper PG (2004): Non-Small Cell Lung Cancer in the Elderly. The Oncologist **9**: 556–560.

Marucci L, Niemierko A, Liebsch NJ, Aboubaker F, Liu MCC & Munzenrider JE (2004): Spinal cord tolerance to high-dose fractionated 3D conformal proton-photon irradiation as evaluated by equivalent uniform dose and dose volume histogram analysis. Int J Radiat Oncol **59**: 551–555.

Mazeron R, Etienne-Mastroianni B, Pérol D, et al. (2010): Predictive factors of late radiation fibrosis: a prospective study in non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys **77**: 38–43.

Mazières J, Zalcman G, Crinò L, et al. (2015): Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol **33**: 992–999.

Ming X, Feng Y, Yang C, Wang W, Wang P & Deng J (2016): Radiation-induced heart disease in lung cancer radiotherapy: A dosimetric update. Medicine (Baltimore) **95**: e5051.

Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, et al. (2019): Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet Lond Engl **393**: 1819–1830.

Mornex F, Pavy JJ, Denekamp J & Bolla M (1997): [Scoring system of late effects of radiations on normal tissues: the SOMA-LENT scale]. Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol **1**: 622–668.

Müller R-P, Seegenschmiedt MH, Höffken K, Junginger T & Sauer H (1999): Common toxicity criteria (ctc): dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie. Dtsch Arztebl **96**:.

Nakamura H, Ando K, Shinmyo T, Morita K, Mochizuki A, Kurimoto N & Tatsunami S (2011): Female Gender Is an Independent Prognostic Factor in Non-small-cell Lung Cancer: A Meta-analysis. Ann Thorac Cardiovasc Surg **17**: 469–480.

Nolte S, Liegl G, Petersen MA, et al. (2019): General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the Unites States. Eur J Cancer **107**: 153–163.

NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group (2008): Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol **26**: 4617–4625.

Nymann P, Hedelund L & Hædersdal M (2009): Intense pulsed light vs. long-pulsed dye laser treatment of telangiectasia after radiotherapy for breast cancer: a randomized split-lesion trial of two different treatments. Br J Dermatol **160**: 1237–1241.

Oh Y-T, Noh OK, Jang H, Chun M, Park KJ, Park KJ, Kim M-H & Park H-J (2012): The features of radiation induced lung fibrosis related with dosimetric parameters. Radiother Oncol **102**: 343–346.

Oronsky B, Reid TR, Oronsky A & Carter CA (2017): What's New in SCLC? A Review. Neoplasia **19**: 842–847.

Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, Oton AB, Gooding WE, Taioli E & Ramalingam SS (2007): Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol **25**: 5570–5577.

Patel AP, Crabtree TD, Bell JM, et al. (2014): National Patterns of Care and Outcomes After Combined Modality Therapy for Stage IIIA Non–Small-Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol **9**: 612–621.

Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C, et al. (2014): Overdiagnosis in Low-Dose Computed Tomography Screening for Lung Cancer. JAMA Intern Med **174**: 269–274.

Pavy J-J, Denekamp J, Letschert J, et al. (1995): Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. Int J Radiat Oncol Biol Phys **31**: 1043–1047.

Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. (2019): Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Lond Engl **394**: 1929–1939.

Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. (2018): Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med **379**: 2040–2051.

Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. (2017): Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med **377**: 829–838.

Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. (2016): Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol **17**: 984–993.

Ran J, Wang J, Bi N, et al. (2017): Health-related quality of life in long-term survivors of unresectable locally advanced non-small cell lung cancer. Radiat Oncol Lond Engl **12**: 195.

Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. (2016): Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med **375**: 1823–1833.

Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening (2011):N Engl J Med **365**: 395–409.

Robert Koch-Institut (Hrsg) & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) (2019): Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Ausgabe, Berlin.

Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Stevens CW, & American College of Chest Physicians (2007): Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest **132**: 243S-265S.

Robinson LA, Wagner H, Ruckdeschel JC, & American College of Chest Physicians (2003): Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. Chest **123**: 202S-220S.

Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. (2012): Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol **13**: 239–246.

Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. (2020): Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. J Clin Oncol **38**: 2369–2379.

Sarna L, Evangelista L, Tashkin D, Padilla G, Holmes C, Brecht ML & Grannis F (2004): Impact of Respiratory Symptoms and Pulmonary Function on Quality of Life of Long-term Survivors of Non-Small Cell Lung Cancer. Chest **125**: 439–445.

Schmoll H-J, Höffken K & Possinger K (2005): Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie: Teil I: Epidemiologie, Tumorbiologie, Zytostatika, Prinzipien der Tumortherapie, supportive Maßnahmen und Therapiekonzepte Kurzversion. (4th ed.). Heidelberg: Springer.

Schwartz AG & Cote ML (2016): Epidemiology of Lung Cancer. Adv Exp Med Biol **893**: 21–41.

Schytte T, Hansen O, Stolberg-Rohr T & Brink C (2010): Cardiac toxicity and radiation dose to the heart in definitive treated non-small cell lung cancer. Acta Oncol **49**: 1058–1060.

Sculier J-P, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, & International Staging Committee and Participating Institutions (2008): The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer **3**: 457–466.

Seegenschmiedt MH, Müller R-P, Höffken K, Junginger T & Sauer H (2000): Lent-Soma-Kriterien. Interdiszip Bewert Von Langfristigen Ther Onkol Dtsch Ärztebl **97**: 2395–2401.

Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, et al. (2013): Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med **368**: 2385–2394.

Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. (2014): Crizotinib in ROS1-Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med **371**: 1963–1971.

Shen L, Qiang T, Li Z, Ding D, Yu Y & Lu S (2020): First-line crizotinib versus platinum-pemetrexed chemotherapy in patients with advanced ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. Cancer Med **9**: 3310–3318.

Siegel RL, Miller KD & Jemal A (2018): Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin **68**: 7–30.

Simmons CP, Koinis F, Fallon MT, et al. (2015): Prognosis in advanced lung cancer – A prospective study examining key clinicopathological factors. Lung Cancer **88**: 304–309.

Singh AK, Lockett MA & Bradley JD (2003): Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. Int J Radiat Oncol **55**: 337–341.

Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. (2007): Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med **357**: 664–672.

Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. (2018): Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med **378**: 2288–2301.

Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. (2018): Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. Lancet Oncol **19**: 1654–1667.

Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, et al. (2014): First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med **371**: 2167–2177.

Sorensen JB, Ravn J, Pilegaard HK, et al. (2013): Surgery for NSCLC stages T1-3N2M0 having preoperative pathologically verified N2 involvement: A

prospective randomized multinational phase III trial by the Nordic Thoracic Oncology Group. J Clin Oncol **31**: 7504–7504.

Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. (2018): Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med **378**: 113–125.

Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, et al. (2017): First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Lond Engl **389**: 917–929.

Statistisches Bundesamt (2019): Statistisches Jahrbuch 2019, Kapitel 4 Gesundheit.

Sugimura H & Yang P (2006): Long-term survivorship in lung cancer: a review. Chest **129**: 1088–1097.

Sun Z, Aubry M-C, Deschamps C, et al. (2006): Histologic grade is an independent prognostic factor for survival in non-small cell lung cancer: an analysis of 5018 hospital- and 712 population-based cases. J Thorac Cardiovasc Surg **131**: 1014–1020.

Svensson G, Ewers S-B, Ohlsson O & Olsson H (2014): Gender-Related Survival in Different Stages of Lung Cancer—A Population Study over 20 Years. Open J Intern Med **04**: 47.

Swaminath A, Vella ET, Ramchandar K, et al. (2019): Surgery after chemoradiotherapy in patients with stage III (N2 or N3, excluding T4) non-small-cell lung cancer: a systematic review. Curr Oncol **26**: e398–e404.

Tas F, Ciftci R, Kilic L & Karabulut S (2013): Age is a prognostic factor affecting survival in lung cancer patients. Oncol Lett **6**: 1507–1513.

Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. (2015): The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. J Thorac Oncol **10**: 1243–1260.

Wang K, Eblan MJ, Deal AM, et al. (2017): Cardiac Toxicity After Radiotherapy for Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer: Pooled Analysis of Dose-Escalation Trials Delivering 70 to 90 Gy. J Clin Oncol **35**: 1387–1394.

Wannemacher M, Debus J & Wenz F (2006): Strahlentherapie (2006th ed.). Berlin: Springer.

Werner-Wasik M, Paulus R, Curran WJ & Byhardt R (2011): Acute Esophagitis and Late Lung Toxicity in Concurrent Chemoradiotherapy Trials in Patients with Locally Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Analysis of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Database. Clin Lung Cancer **12**: 245–251.

Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J & Marks LB (2010): Radiation Dose-Volume Effects In the Esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys **76**: S86–S93.

Wittekind C (2017): TNM Klassifikation maligner Tumoren (8.). Weinheim: Wiley-VCH.

Woodard GA, Jones KD & Jablons DM (2016): Lung Cancer Staging and Prognosis. Cancer Treat Res **170**: 47–75.

Xiao L, Liu N, Zhang G, et al. (2017): Late-Course Adaptive Adjustment Based on Metabolic Tumor Volume Changes during Radiotherapy May Reduce Radiation Toxicity in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. PLOS ONE **12**: e0170901.

Xu H, Zhang Q, Liang L, et al. (2020): Crizotinib vs platinum-based chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer with different ROS1 fusion variants. Cancer Med **9**: 3328–3336.

Yang P, Cheville AL, Wampfler JA, et al. (2012): Quality of Life and Symptom Burden among Long Term Lung Cancer Survivors: Changing and Adapting. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer **7**: 64–70.

Zanoni M, Cortesi M, Zamagni A & Tesei A (2019): The Role of Mesenchymal Stem Cells in Radiation-Induced Lung Fibrosis. Int J Mol Sci **20**: 3876.

Zhou R, Xu T, Nguyen Q-N, Liu Y, Yang J, Komaki R, Gomez DR & Liao Z (2018): Radiation Dose, Local Disease Progression, and Overall Survival in Patients With Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer After Concurrent Chemoradiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys **100**: 452–461.

Zwiener I, Blettner M & Hommel G (2011): Survival analysis— part 15 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(10): 163–9. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0163.

7.0 Anhang

7.1 LENT-SOMA-Fragebögen

LENT-SOMA Lunge

Nr./Kategorie	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4

Subjektiv					
1. Husten	Nie	Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft	Unbeeinflussbar
2. Atemnot	Nie	Bei intensiver Anstrengung	Bei leichter Belastung	In Ruhe, Behinderung aller Aktivitäten	Verhindert jede physische Aktivität
3.Brustschmerz/Engegefühl	Nie	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und intensiv	Hartnäckig und quälend
Objektiv					
1.Lungenfibrose	Keine Lungenfibrose	Pathologischer Röngtenbefund	Fleckförmige Verschattungen im Röntgenbild	Konfluierende Verdichtungen im Röntgenbild beschränkt auf das Bestrahlungsfeld	Dichte Fibrose, ausgeprägte Narben und Verziehung der normalen Lunge
2.Lungenfunktion	Normales Atemvolumen	10-20% reduziertes Atemvolumen bzw Diffusionskapazität	>25-50% reduziertes Atemvolumen bzw. Diffusionskapazität	>50-75% reduziertes Atemvolumen bzw. Diffusionskapazität	>75% reduziertes Atemvolumen bzw. Diffusionskapazität
Management/Therapie					
1. Schmerzen	Keine Analgetika	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie
2. Husten	-	Keine Medikamente	Nicht zentral wirksame Antitussiva	Zentral wirksame Antitussiva, zeitweilig Kortikosteroide	Beatmung, andauernd Kortikosteroide
3. Atemnot	-	Keine Therapie	Gelegentlich Sauerstoffgabe	Andauernd Sauerstoffgabe	-
Analyse, Diagnostik					

1. Lungenfunktionstest	Keiner	Verminderung auf >75-90% des prätherapeutischen Wertes	Verminderung auf >50-75%	Verminderung auf >25-50%	Verminderung auf <25%
2. Diffusionskapazität	Kein Test	Verminderung auf >75-90% des prätherapeutischen Wertes	Verminderung auf >50-75%	Verminderung auf >25-50%	Verminderung auf <25%
3. %O2/CO2-Sättigung	Nicht gemessen	>70% 02 <50% CO2	>60% O2 <60% CO2	>50% O2 <70% CO2	<50% O2 >70% CO2
4. CT/MRT	Nein	Ja	Datum:	Beurteilung Lungenvolumen und Fibrosezonen	Pathologischer Befund?
5. Perfusionsszintigramm	Nein	Ja	Datum:	Beurteilung von pulmonalem Blutfluss und Alveolarfunktion	Pathologischer Befund?
6. Bronchiallavage	Nein	Ja	Datum:	Beurteilung von Zellen und Zytokinen	Pathologischer Befund?

LENT-SOMA Herz

Nr./Kategorie	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Subjektiv					
1. Angina pectoris	Nie	Gelegentlich, nur bei ausgeprägter Anstrengung	Bei mäßiger Anstrengung	Bei leichter Anstrengung	In Ruhe
2. Perikardiale Schmerzen	Nie	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und intensiv	Unbeeinflussbar und sehr quälend

3. Palpitation	Nie	Gelegentlich	Zeitweilig	Dauerhaft	Unbeeinflussbar
4. Dyspnoe	Nie	Kurzatmigkeit bei intensiver Anstrengung	Kurzatmigkeit bei leichter Anstrengung	Ruhedyspnoe, schränkt alle Aktivitäten ein	Verhindert jede körperliche Aktivität
5. Knöchelödem	-	-	Asymptomatisch	Symptomatisch	Verhindert Alltagstätigkeit
Objektiv					
1. Knöchelödem	Keins	1	2	3	4
2. Kardiomegalie	Keine	Minimal vergrößerte Herzsilhouette	Vergrößerte Herzsilhouette ohne Lungenstauung	Vergrößerte Herzsilhouette mit geringer Lungenstauung	Vergrößerte Herzsilhouette mit ausgeprägtem Lungenödem
3. Herzrhythmusstörungen	Keine	Gelegentlich, asymptomatisch	Zeitweilig EKG-Veränderungen	Dauerhaft EKG-Veränderungen	Unbeeinflussbare Veränderungen
4. Herzinsuffizienz	Keine	Asymptomatische Verminderung der Herzauswurfleistung in Ruhe um ≤ 20% vom Ausgangswert	Abnahme der Herzauswurfleistung in ruhe um >20% vom Ausgangswert	Reversible Herzinsuffizienz	Irreversible Herzinsuffizienz
5. Myokardischämie	Keine	Veränderungen unter Belastung, Normalbefund im Ruhe-EKG	Asymptomatische ST- und T-Wellenänderung ohne Belastung	Angina ohne Infarkzeichen	Akuter Myokardinfarkt
6. Perikarderkrankung	Keine	Asymptomatischer Erguss	Reiben, Thoraxschmerzen, EKG-	Tamponade	Konstriktion

			Veränderungen		
Management (Therapie)					
1. Schmerzen (Perikarditis)	Keine Medikamente	Gelegentlich zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Koronare Bypassoperation
2. Angina	Nicht vorhanden	Vorhanden, keine Therapie	Nitroglycerin bei Bedarf	Lang wirksame Medikamente; PTCA notwendig	Koronare Bypassoperation
3. Perikardiale Erkrankung	-	Nicht vorhanden	Vorhanden, keine Therapie	Perikardiozentese	Perikardektomie
4. Herzrhythmusstörung	-	-	-	Medikamentöse Therapie	Monitoring notwendig oder Kardioversion
5. Herzinfarkt	-	-	-	Medikamentöse Therapie; PTCA notwendig	Koronare Bypassoperation
6. Herzinsuffizienz	-	-	-	Medikamentöse Therapie	Herztransplantation
Analyse (Diagnostik)					
1. Radionuklidventrikulographie	Nicht gemacht/ Normale Auswurfleistung	Abnormal, <20% reduzierte linksventrikuläre Herzauswurfleistung in Ruhe	20-40% reduzierte linksventrikuläre Herzauswurfleistung in Ruhe	>40% reduzierte linksventrikuläre Herzauswurfleistung in Ruhe	-
2. Belastungstest	Nein	Ja	Datum	Beurteilung Puls, RR und EKG-Veränderungen	Pathologischer Befund?
3. Herzkatheter	Nein	Ja	Datum	Beurteilung des Koronararterienblutflusses	Pathologischer Befund?

4. Thalliumszintigraphie	Nein	Ja	Datum	Beurteilung Myokardperfusion/ Perfusionsszintigramm	Pathologischer Befund?
5. Koronarangiographie	Nein	Ja	Datum	Beurteilung der Anzahl an involvierten Gefäßen und Stenosen	Pathologischer Befund?
6. PTCA	Nein	Ja	Datum	Beurteilung der Anzahl an involvierten Gefäßen und Stenosen	Pathologischer Befund?

LENT-SOMA Haut und subkutanes Gewebe

Nr./Kategorie	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Subjektiv					
1. Schuppung, Rauheit	Nicht vorhanden	Vorhanden bzw. asymptomatisch	Symptomatisch	Ständige Aufmerksamkeit nötig	-
2. Gefühlsstörung	Nicht vorhanden	Hypersensibilität bzw. Juckreiz	Zeitweilig Schmerzen	Dauerhaft Schmerzen	Behindernde Funktion
Objektiv					
1. Ödem	Nicht vorhanden	Vorhanden bzw. asymptomatisch	Symptomatisch	Sekundäre Fehlfunktion	Völliger Funktionsausfall
2. Änderung der Pigmentierung	Nicht vorhanden	Vorübergehend, geringfügig	Dauerhaft, deutlich	-	-
3. Ulkus/Nekrose	Nicht vorhanden	Nur epidermal	Dermal	Subkutan	Freiliegender Knochen
4. Teleangiektasie	Nicht vorhanden	Gering	Mäßig <50%	Massiv >50%	-

5. Fibrose/Narbe	Nicht vorhanden	Vorhanden bzw. asymptomatisch	Symptomatisch	Sekundäre Fehlfunktion	Völliger Funktionsausfall
6. Atrophie bzw. Kontraktion (Einsenkung, Vertiefung)	Nicht vorhanden	Vorhanden bzw. asymptomatisch	Symptomatisch bzw. <10%	Sekundäre Fehlfunktion bzw. 10-30%	Funktionsausfall bzw. >30%
Management					
1. Trockenheit	Keine Medikamente	-	-	Medikamentöse Therapie	
2. Gefühlsstörung	Keine Medikamente	-	Zeitweilig Medikamente	Dauernd Medikamente	-
3. Ulkus	Keine Medikamente	-	-	Medikamentöse Therapie	Chirurgie bzw. Amputation
4. Ödem	Keine Medikamente	-	-	Medikamentöse Therapie	Chirurgie bzw. Amputation
5. Fibrose bzw. Narbe	Keine Medikamente	-	-	Medikamentöse Therapie	Chirurgie bzw. Amputation
Analyse: Farbfotos	Nein	Ja	Datum:	Beurteilung von Veränderungen im Aussehen	-

LENT-SOMA Speiseröhre

Nr./Kategorie	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Subjektiv					
1. Schluckbeschwerden	Keine	Schwierigkeiten bei der Aufnahme fester Speisen	Schwierigkeiten bei der Aufnahme weicher Speisen	Nur flüssige Nahrung möglich	Völlige Schluckunfähigkeit
2. Schmerzen	Keine	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend

Objektiv					
1. Gewichtsverlust seit Therapiebeginn	Keiner	≥5-10%	>10-20%	>20-30%	>30%
2. Striktur	Keine	>2/3 des Normaldurchmessers nach Dilatation	>1/3 des Normaldurchmessers nach Dilatation	<1/3 des Normaldurchmessers	Vollständiger Verschluss
3. Ulzeration	Keine	Oberflächlich <1cm²	Oberflächlich >1cm²	Tiefe Ulzerationen	Perforation/Fistelbildung
4. Blutungen (Melaena oder Bluterbrechen)	Keine	Okkulte Blutung	Gelegentlich; normales Hb	Zeitweilig, 10-20% Hb-Abfall	Dauerhaft, >20% Hb-Abfall
5. Anämie	Keine	-	Müdigkeit	Erschöpfung	-
Management					
1. Schluckbeschwerden, Striktur	Keine Maßnahmen	Diätetische Maßnahmen und Antazida	Diätetische Maßnahmen und gelegentlich Dilatation	Zeitweilig Magensonde oder regelmäßige Dilatationen	Parenterale Ernährung, Tubus, Gastrostomie oder dauerhafte NG-Sonde
2. Gewichtsverlust	Keine Maßnahmen	Diätetische Maßnahmen	Zusatznahrung	Sondenkost	Chirurgischer Bypass, PEG
3. Schmerzen, Ulzeration	Keine Medikamente	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie
4. Blutung	Keine Therapie	Eisensubstitutionstherapie	Gelegentlich Transfusionen	Häufige Transfusionen	Chirurgische Therapie
Analyse					
1. Ösophagusbreischluck	Nein	Ja	Datum:	Beurteilung von Ösophaguslumen, Strikturen, Dilatation	

2. Endoskopie	Nein	Ja	Datum:	Beurteilung von Ösophaguslumen, Intaktheit der Schleimhaut, Ulzerationen	
3. CT	Nein	Ja	Datum:	Beurteilung von Ösophaguswanddicke, Lumen, Strikturen, Dilatation	
4. MRT	Nein	Ja	Datum:	″	
5. Sonographie	Nein	Ja	Datum:	″	
6. Ösophagusbreischluck unter Durchleuchtung	Nein	Ja	Datum:	Beurteilung von Motilität und Peristaltik	
7. Elektromyogramm	Nein	Ja	Datum:	″	

LENT-SOMA Muskulatur, Weichteilgewebe

Nr./Kategorie	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Subjektiv					
1. Schmerzen	Keine	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar, sehr quälend
2. Funktion	Keine Beeinträchtigung	Beeinträchtigung der sportlichen Aktivitäten	Beeinträchtigung der Arbeitstätigkeit	Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten	Vollständiger Funktionsverlust
Objektiv					
1. Ödem	Nicht vorhanden	Vorhanden, asymptomatisch	Symptomatisch	Sekundäre Fehlfunktion	Totale Fehlfunktion

2. Mobilität und Extremitätenfunktion	Keine Beeinträchtigung	Vorhanden, asymptomatisch	Symptomatisch	Sekundäre Fehlfunktion	Keine Mobilität, völlige Gelenksteifheit
3. Fibrose	Keine	Erkennbar	≤20% des Muskels	>20-50% des Muskels	>50% des Muskels
4. Atrophie	Keine	<10%	>10-20%	>20-50%	>50%
5. Kontraktur	Keine	-	≤10% Längenmaß	>10-30% Längenmaß	>30% Längenmaß
Management					
1. Schmerzen	Keine Medikamente	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie
2. Ödem	Keine Therapie	-	Stützstrümpfe bzw. Stützverband	Medikamentöse Therapie	Chirurgische Therapie
3. Mobilität und Extremitätenfunktion	Keine Therapie	Gelegentlich Physiotherapie	Zeitweilig Physiotherapie	Dauerhaft Physiotherapie oder medikamentöse Therapie	Chirurgische Therapie
4. Fibrose	Keine Therapie	Gelegentlich Physiotherapie	Zeitweilig Physiotherapie	-	Chirurgische Therapie
5. Atrophie	Keine Therapie	-	Zeitweilig Physiotherapie	-	Chirurgische Therapie
Analyse					
1. MRT	Nein	Ja	Datum:	Entwicklung eines wissenschaftlichen Untersuchungsprotokolls	

LENT-SOMA Rückenmark

Nr./Kategorie	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Subjektiv					
1. Parästhesien (Kribbelempfindung, einschießende Schmerzen, Lhermitte-Syndrom)	Nicht vorhanden	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar und sehr quälend
2. Gefühl (Taubheit)	Nicht vorhanden	Geringe Veränderung	Leichte einseitige Gefühllosigkeit; arbeitet mit leichten Schwierigkeiten	Partiell einseitige Gefühllosigkeit; Unterstützung bei Selbstversorgung	Völlige Gefühllosigkeit, Gefahr der Selbstverletzung
3. Grobe Kraft (Schwäche)	Keine Schwäche	Geringer Verlust der Kraft	Schwäche, die mit normaler Tätigkeit interferiert	Dauerhafte Schwäche, die normale Tätigkeit verhindert	Paralyse
4. Sphinkterkontrolle	Kein Kontrollverlust	Gelegentlicher Verlust	Zeitweiliger Verlust	Unvollständige Kontrolle	Vollständige Inkontinenz
Objektiv					
1. Neurologische Evaluation	Keine Beeinträchtigung	Kaum feststellbare Gefühls- oder Kraftminderung auf einer Seite, kein Effekt auf Funktion	Einfach feststellbare Gefühls- oder Kraftminderung auf einer Seite; störend, aber ohne Funktionsausfall	Vollständig ausgeprägtes Brown-Séquard-Syndrom, Sphinkterverlust, (sonstiger) Funktionsverlust	Vollständiger Querschnitt, behindernd, andauernd Pflege nötig
Management					
1. Schmerzen	Keine Medikamente	Gelegentlich nicht zentral wirksame Medikamente	Dauerhaft nicht zentral wirksame Medikamente, zeitweilig niedrig dosierte Steroide	Zeitweilig hoch dosierte Steroide	Dauerhaft hoch dosierte Steroide

2. Neurologische Funktion	Keine Maßnahmen	Benötigt geringe Anpassung, um Arbeit zu verrichten	Regelmäßig Physiotherapie	Intensive Physiotherapie, regelmäßige Überwachung	Intensivpflege bzw. lebenserhaltende Maßnahmen
3. Inkontinenz	Keine Maßnahmen	Gelegentlich Einlagen	Zeitweilig Einlagen	Regelmäßig Einlagen oder Selbstkatheterisierung	Andauernd Einlagen oder Dauerkatheter
Analyse					
1. MRT (Ja/Nein/Datum)	Kein Befund	Ödem	Eng begrenzte Demyelinisierung	Ausgedehnte Demyelinisierung	Nekrose
2. CT	Nein	Ja	Datum:	Beurteilung von Schwellung, Ödem, Atrophie	
3. MR-Spektroskopie	Nein	Ja	Datum:	Beurteilung der chemischen Spektren	
4. PET	Nein	Ja	Datum:	Beurteilung metabolischer Aktivität	
5. Serum	Nein	Ja	Datum:	Beurteilung des Myelins	
6. Liquor	Nein	Ja	Datum:	Beurteilung Gesamteiweiß und Basisprotein Myelin	

LENT-SOMA periphere Nerven

Nr./Kategorie	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Subjektiv					
1. Schmerzen	Keine	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar, sehr quälend

2. Kraft	Keine Schwäche	-	Feststellbare Schwäche	Dauerhafte Schwäche	Lähmung, Querschnitt
3. Sensorisch	Keine Parästhesien	Gelegentlich Parästhesien und Hyperästhesien	Zeitweilig auftretende Parästhesien	Dauerhaft Parästhesien	Paralyse
4. Motorische Lähmungen	Keine	Gelegentlich	<50% geminderte Kraft	>50% geminderte Kraft	Paralyse
Objektiv					
1. Motorische Fehlfunktion	Keine Beeinträchtigung	<20% Verlust	20-30% Verlust	>30-50% Verlust	>50% Verlust
2. Sensorische Fehlfunktion	Keine Beeinträchtigung	Parästhesien	Vibrationsempfinden vermindert	-	-
3. Reflexe	Keine Beeinträchtigung	Abgeschwächte tiefe Sehnenreflexe	Fehlende tiefe Sehnenreflexe	Verminderte Schmerzreflexe auf Nadelstiche	Vollständige Anästhesie
Management					
1. Schmerzen	Keine Medikamente	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie
2. Motorische Fehlfunktion	Keine Therapie	-	-	Physikalische oder medikamentöse Therapie	Chirurgische Therapie
3. Sensorische Fehlfunktion	Keine Therapie	-	-	Physikalische oder medikamentöse therapie	Chirurgische Therapie
4. Sensorisch	Keine Therapie	-	-	-	Neurochirurgische Therapie
Analyse					

1. MRT	Nein	Ja	Datum:	Beurteilung von begleitenden Muskelatrophien, Veränderungen der Signalintensität des Nervengewebes	
2. Nervenleitgeschwindigkeit	Nein	Ja	Datum:	Beurteilung der Übertragungsgeschwindigkeit für elektrische Impulse oder deren Einschränkung	

LENT-SOMA reifer Knochen

Nr./Kategorie	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Subjektiv					
1. Schmerzen	Keine Schmerzen	Gelegentlich und gering	Zeitweilig und erträglich	Dauerhaft und stark	Unbeeinflussbar, sehr quälend
2. Funktion	Keine Beeinträchtigung	Beeinträchtigung bei Sport und Freizeit	Beeinträchtigung bei Arbeit bzw. Beruf	Beeinträchtigung bei Alltagstätigkeit	Völliger Funktionsverlust
3. Gelenkbeweglichkeit	Keine Beeinträchtigung	Steifheit bei Sport und Freizeit	Steifheit bei Arbeit bzw. Beruf	Steifheit bei Alltagstätigkeit	Völlige Fixation, Nekrose
Objektiv					
1. Fraktur	Keine Fraktur/Keine Spätschäden	-	-	Partielle Verdickung	Vollständige Verdickung
2. Schleimhaut, Weichteile	Keine Beeinträchtigung	-	-	Sequesterbildung	-
3. Haut über Knochen	Normal	Erythem	Ulkus	Höhlenbildung	Fistelbildung

4. Gelenkbeweglichkeit	Keine Einschränkung	<10% Einschränkung	>10-30% Einschränkung	>30-80% Einschränkung	>80% Einschränkung
Management					
1. Schmerzen	Keine Medikamente	Gelegentlich nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig nicht zentral wirksame Analgetika	Regelmäßig zentral wirksame Analgetika	Chirurgische Therapie
2. Funktion	Keine Therapie	Gelegentlich Physiotherapie	Zeitweilig Physiotherapie	Dauerhaft Physiotherapie oder medikamentöse Therapie	Chirurgische Therapie
3. Gelenkbeweglichkeit	Keine Therapie	Gelegentlich Physiotherapie	Intensive Physiotherapie	Korrigierende Chirurgie	-
Analyse					
1. Bildgebung: Dichte	Nein	Ja	Datum:	Beurteilung von Osteosklerose und Osteoporose	
2. Röntgenaufnahme	Nein	Ja	Datum:	Beurteilung von Knochen- und Gelenkintegrität einschließlich glatter Frakturen und verschobener Frakturen	
3. Arthrographie	Nein	Ja	Datum:	Beurteilung von Gelenkintegrität	
4. Arthroskopie	Nein	Ja	Datum:	Evaluation von Gelenkabnormitäten	

7.2 Fragebögen EORTC zur Lebensqualität

7.2.1 Fragebogen EORTC QLQ-C30

GERMAN

EORTC QLQ-C30 (Version 3)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl einkreisen, 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 Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr): __ __ __ __ __ __

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr): 31 __ __ __ __ __ __

		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4.	Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5.	Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6.	Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7.	Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
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
16.	Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4

Bitte wenden

Während der letzten Woche:	**Überhaupt nicht**	**Wenig**	**Mäßig**	**Sehr**
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

Bitte kreisen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 ein, die am besten auf Sie zutrifft

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht						ausgezeichnet

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht						ausgezeichnet

© QLQ-C30 Copyright 1995 EORTC Quality of Life Group. Alle Rechte vorbehalten. Version 3.0

7.2.2 Fragebogen EORTC QLQ-LC13

GERMAN

EORTC QLQ - LC13

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben. Wählen Sie bitte die Antwort aus, die am besten auf Sie zutrifft.

Während der letzten Woche:		**Überhaupt nicht**	**Wenig**	**Mäßig**	**Sehr**
31.	Wieviel haben Sie gehustet?	1	2	3	4
32.	Haben Sie Blut gehustet?	1	2	3	4
33.	Waren Sie unter Ruhebedingungen kurzatmig?	1	2	3	4
34.	Waren Sie beim Gehen kurzatmig?	1	2	3	4
35.	Waren Sie beim Treppensteigen kurzatmig?	1	2	3	4
36.	War Ihr Mund oder Ihre Zunge wund?	1	2	3	4
37.	Hatten Sie Schwierigkeiten beim Schlucken?	1	2	3	4
38.	Hatten Sie Kribbeln in den Händen oder Füssen?	1	2	3	4
39.	Hatten Sie Haarausfall?	1	2	3	4
40.	Hatten Sie Brustschmerzen?	1	2	3	4
41.	Hatten Sie Schmerzen in den Armen oder Schultern?	1	2	3	4
42.	Hatten Sie an anderen Stellen des Körpers Schmerzen? Wenn ja: wo? _____	1	2	3	4
43.	Haben Sie ein Schmerzmittel eingenommen? **1. Nein 2. Ja**				
	Wenn ja, wie gut hat das Schmerzmittel gewirkt?	1	2	3	4

© Copyright 1995 EORTC Quality of Life Group. Alle Rechte vorbehalten.

7.3 Patienteninformation und Einverständniserklärung

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Universitätsklinikum Düsseldorf
Anstalt des öffentlichen Rechts
Institut für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie • Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. W. Budach

Hausanschrift:
Moorenstraße 5, D-40225 Düsseldorf
Gebäude 23.12 Ebene U1

Ansprechpartner:	**Fr Dr. Matuschek**
Durchwahl:	**(0211) 81-17994**
Telefax:	**(0211) 81-18051**

Patienteninformation

Evaluation von onkologischen Ergebnissen, radiogenen Nebenwirkungen und Lebensqualität nach Bestrahlung vom Bronchialkarzinom in Korrelation zur Strahlentherapie-Gesamtdosis, Einzeldosis und Dosis am Normalgewebe

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie wurden vor einigen Jahren in der Strahlentherapie im Universitätsklinikum Düsseldorf im Lungenbereich therapiert.

Da wir an Ihrem Befinden und am klinischen Ergebnis interessiert sind, haben wir Sie heute zu einer Verlaufskontrolle mit Gesprächstermin eingeladen, bei dem Spätfolgen und Lebensqualität erfasst werden. Das heißt, es werden Ergebnisse von Patientinnen und Patienten beurteilt, die eine Bestrahlung mit oder ohne Chemotherapie im Rahmen einer Tumorbehandlung erhalten haben.

Bei der Untersuchung werden Ihnen Fragen zu eventuellen Spätfolgen der erfolgten Behandlung der Haut, Weichteilgewebe etc. gestellt. Des Weiteren werden Fragen zur Lebensqualität anhand von Fragebögen und Fotoaufnahmen festgehalten.

Hierbei soll ermittelt werden, ob es bei Patientinnen und Patienten zu Spätfolgen durch die Strahlen- oder Chemotherapie kam und wie die Lebensqualität dadurch eventuell beeinträchtigt ist.

Universitätsklinikum Düsseldorf
Anstalt des öffentlichen Rechts
Institut für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie • Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. W. Budach

Patienteneinverständnis

Evaluation von onkologischen Ergebnissen, radiogenen Nebenwirkungen und Lebensqualität nach Bestrahlung vom Bronchialkarzinom in Korrelation zur Strahlentherapie-Gesamtdosis, Einzeldosis und Dosis am Normalgewebe

Mir ist bekannt/ ich bin einverstanden, dass

1. bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

2. anonyme Fotoaufnahmen, Informationen, die durch Untersuchungen am Tumorgewebe gewonnen werden, sowie krankheitsbezogene Daten zu wissenschaftlichen Zwecken publiziert werden.

3. die erhobenen Daten anhand meiner Krankengeschichte mit Hilfe der Akten aus der Strahlentherapie des Universitätsklinikums Düsseldorf überprüft und anonym publiziert werden dürfen. Zu diesem Zweck darf ebenfalls auf meine Daten in der Akte meines Facharztes (Hals-Hasen-Ohren Arzt, Neurologe etc.) sowie meines Hausarztes/ meiner Hausärztin zurückgegriffen werden.

4. alle im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen personenbezogenen Daten entsprechend der ärztlichen Schweigepflicht und den gesetzlichen Bestimmungen vertraulich behandelt werden.

   Die wissenschaftliche Auswertung der Daten erfolgt pseudonomisiert, d.h. ohne Angabe Ihres Namens und Geburtsdatums.

Universitätsklinikum Düsseldorf
Anstalt des öffentlichen Rechts
Institut für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie • Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. W. Budach

Ihr Einverständnis zur Nutzung der ermittelten Ergebnisse zu Forschungszwecken ist selbstverständlich freiwillig. Sie können Ihre Zusage zu der Studie jederzeit widerrufen. In diesem Fall werden alle im Rahmen der Studie erhobenen personenbezogenen Daten gelöscht.

Bei möglichen Rückfragen können Sie sich mit Frau Dr. Matuschek aus der Strahlentherapie des Universitätsklinikums Düsseldorf in Verbindung setzen.

Über den Inhalt, Ablauf und Tragweite der geplanten Untersuchungen wurde ich aufgeklärt. Die Patienteninformation habe ich gelesen und verstanden. Alle meine Fragen wurden geklärt. Ich bin einverstanden, dass meine Daten und Ergebnisse anonymisiert für wissenschaftliche Zwecke genutzt werden.

Datum: _____

Unterschrift des Patienten: _____

Name des Patienten: _____

Unterschrift des Arztes: _____

Name des Arztes: _____

Unterschrift des Doktoranden: _____

Name des Doktoranden: _____

7.4 Anschreiben Einwohnermeldeamt (Vorlage)

Universitätsklinikum Düsseldorf

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

UKD ● Strahlenklinik ● Postfach 10 10 07 ● D-40225 Düsseldorf

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Direktor der Klinik
Prof. Dr. W. Budach
Tel. (0211)81-17990

Sekretariat/Privatambulanz
E. Herfort / B. Granzow-Lohmann
Tel.: (0211) 81-17991
Fax: (0211) 81-18051
E-Mail:
strahlenklinik@med.uni-duesseldorf.de

Allgemeine Ambulanz/ Leitstelle Strahlentherapie
Tel.: (0211) 81-17994
Fax: (0211) 81-18051

Station RA 01
Sekretariat: (0211) 81-17995
Fax: (0211) 81-19795

Oberärzte
Ltd. OA
Prof. Dr. St. Gripp 18992/17994
Prof. Dr. E. Bölke 17994
Dr. S. Lux 17995
Dr. Chr. Matuschek 17994
Dr. M. Wittkamp 17994

Labor für Molekulare Radioonkologie
Prof. Dr. R. Jänicke 15973

Ltd. Med. Phys.
B. Bannach 18995

Ltd. MTRA
K. Zigann 17994

Case Management
Jutta Hammer
Tel.: (0211)81 – 17536
Fax: (0211)81 - 01517536
E-Mail:
jutta.hammer@med.uni-duesseldorf.de

✉

Ansprechpartner:	Durchwahl:	E-Mail:	Datum:
Dr.Matuschek	0211-81-17994	matuschek@med.uni-duesseldorf.de	

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Rahmen der medizinischen Nachsorge würden wir gerne folgenden Patienten einbestellen:

Patientenname: Geburtsdatum:
Frühere Adresse:

Nach der Strahlenschutzverordnung sind wir zur Nachsorge verpflichtet und bitten deshalb um Amtshilfe. Bitte um Angabe der aktuellen Adresse.

PS:
Wenn verstorben, bitte Datum angeben.

Mit freundlichen Grüßen,

Dr.med. C. Matuschek
Oberärztin

cand.med. M. Lelgemann

Hausanschrift: Moorenstr. 5, D-40225 Düsseldorf
Straßenbahnlinien: 701, 707, 711, 713, 716; Buslinien: SB 50, 723, 735, 780, 782, 785, 827, 835 und 836

7.5 Anschreiben Hausärzte für Todesursache (Vorlage)

UKD Universitätsklinikum Düsseldorf

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Direktor der Klinik
Prof. Dr. W. Budach
Tel. (0211)81-17990

Sekretariat/Privatambulanz
E. Herfort / B. Lohmann
Tel.: (0211) 81-17991
Fax: (0211) 81-18051
E-Mail:
strahlentherapie@med.uni-duesseldorf.de

Allgemeine Ambulanz/ Leitstelle Strahlentherapie
Tel.: (0211) 81-17994
Fax: (0211) 81-18051

Station RA 01
Leitung Pflegedienst
Herr Weyersberg
Tel.: (0211) 81-17995
Fax: (0211) 81-19795

Oberärzte
Ltd. OA
Prof. Dr. St. Gripp 18992/17994
Prof. Dr. E. Bölke 17994
Dr. U. Kretschmar 17994
Dr. Chr. Matuschek 17994
Dr. M. Wittkamp 17994

Labor für Molekulare Radioonkologie
Prof. Dr. R. Jänicke 15973

Ltd. Med. Phys.
B. Bannach 18995

Ltd. MTRA
K. Zigann 17994

Patientenmanagement
Volker Hawickhorst
Tel.: (0211)81 – 17536
0160 98701155
Fax: (0211)81 - 16460
E-Mail:
PaMa-Strahlenklinik@med.uni-duesseldorf.de

UKD ● Strahlenklinik ● Postfach 10 10 07 ● D-40225 Düsseldorf

✉

Ansprechpartner:	Durchwahl:	E-Mail:	Datum:
Dr. Matuschek	0211 8117994	matuschek@med.uni-duesseldorf.de	

Sehr geehrte/r

Ihr Patient / Ihre Patientin

wurde vor einigen Jahren in der Strahlentherapie im Universitätsklinikum Düsseldorf bestrahlt. Im Rahmen einer klinisch-retrospektiven Datenerhebung bei Patienten mit einem Bronchialkarzinomleiden, die im Zuge dessen bestrahlt worden sind, evaluieren wir das onkologische Ergebnis, die Nebenwirkungen und die Lebensqualität. Für diese Datenerhebung wurde bereits von der Ethikkommission ein positives Votum ausgesprochen.

Laut Angaben des Einwohnermeldeamtes ist Ihr Patient verstorben. Dies bedauern wir zutiefst. Im Zusammenhang mit unserer Datenerhebung sind wir jedoch am klinischen Verlauf interessiert und ob Ihr Patient am Tumorleiden oder aus anderer Ursache verstorben ist. Falls Ihr Patient stationär verstorben ist, wäre der letzte Arztbrief für uns sehr hilfreich. Die Patientendaten werden von uns selbstverständlich vertraulich behandelt und fallen unter die ärztliche Schweigepflicht.

Hausanschrift: Moorenstr. 5, D-40225 Düsseldorf

Straßenbahnlinien: 701, 707, 711, 713, 716; Buslinien: SB 50, 723, 735, 780, 782, 785, 827, 835 und 836

Wir bitten daher um Auskunft und würden uns freuen, wenn Sie Ihre Rückantwort an Fr. Dr. Matuschek adressieren. (Fax: 0211/81-18051, Email: Matuschek@med.uni-duesseldorf.de oder Brief: Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie; z.Hd. Frau Dr. Matuschek; Gebäude 13.54; Moorenstr. 5; 40225 Düsseldorf)

Vielen Dank für Ihre Bemühungen im Voraus.

Mit freundlichen Grüßen,

Dr. med. C. Matuschek	cand. med. M. Lelgemann
Oberärztin	Doktorandin

7.6 Anschreiben Patienten zur Einbestellung in Ambulanz (Vorlage)

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Universitätsklinikum Düsseldorf

UKD ● Strahlenklinik ● Postfach 10 10 07 ● D-40225 Düsseldorf

Ansprechpartner: Dr. Christiane Matuschek
Durchwahl: 0211/81-17994
E-Mail: Matuschek@med.uni-duesseldorf.de

Datum

Sehr geehrte/r

Sie wurden vor einigen Jahren aufgrund Ihres Bronchialkarzinoms bei uns in der Universitäts-Strahlenklinik Düsseldorf bestrahlt. Da wir an Ihrem Befinden und am klinischen Ergebnis sehr interessiert sind, möchten wir Sie zu einer Nachuntersuchung und einem Gespräch einladen.

Bitte vereinbaren Sie einen Termin mit unserer Leitstelle der Strahlentherapie unter folgender Telefonnummer: 0211 81 17994.

Mit Ihrer Hilfe können zukünftige Therapien bei Lungenkrebspatienten verbessert werden.

Mit freundlichen Grüßen und herzlichem Dank für Ihre Mitarbeit!

Dr. C. Matuschek cand.med. M. Lelgemann

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Direktor der Klinik
Prof. Dr. W. Budach
Tel. (0211)81-17990

Sekretariat/Privatambulanz
E. Herfort / B. Granzow-Lohmann
Tel.: (0211) 81-17991
Fax: (0211) 81-18051
E-Mail:
strahlenklinik@med.uni-duesseldorf.de

Allgemeine Ambulanz/ Leitstelle Strahlentherapie
Tel.: (0211) 81-17994
Fax: (0211) 81-18051

Station RA 01
Sekretariat: (0211) 81-17995
Fax: (0211) 81-19795

Oberärzte
Ltd. OA
Prof. Dr. St. Gripp 18992/17994
Prof. Dr. E. Bölke 17994
Dr. Chr. Matuschek 17994
Dr. M. Wittkamp 17994

Labor für Molekulare Radioonkologie
Prof. Dr. R. Jänicke 15973

Ltd. Med. Phys.
B. Bannach 18995

Ltd. MTRA
K. Zigann 17994

Case Management
Jutta Hammer
Tel.: (0211)81 – 17536
Fax: (0211)81 - 01517536
E-Mail:
jutta.hammer@med.uni-duesseldorf.de

Hausanschrift: Moorenstr. 5, D-40225 Düsseldorf
Straßenbahnlinien: 701, 707, 711, 713, 716; Buslinien: SB 50, 723, 735, 780, 782, 785, 827, 835 und 836

7.7 Anschreiben Patienten Fragebögen per Post (Vorlage)

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Universitätsklinikum Düsseldorf

UKD ● Strahlenklinik ● Postfach 10 10 07 ● D-40225 Düsseldorf

Ansprechpartner: Dr. Christiane Matuschek
Durchwahl: 0211/81-17994
E-Mail: Matuschek@med.uni-duesseldorf.de

Datum

Sehr geehrte/r,

Hiermit schicke ich Ihnen die Fragebögen zur Auswertung der Spätnebenwirkungen und Ihrer Lebensqualität nach Bestrahlung des Lungenkrebses.

Bitte füllen Sie die Fragebögen zur Lebensqualität (LC13 und QLQ-C30) selbstständig aus.

Den Fragebogen zu den Spätnebenwirkungen (LENT-SOMA-Kriterien) möchte ich gerne mit Ihnen gemeinsam am Telefon ausfüllen. Bitte rufen Sie mich zur Vereinbarung eines Termins unter folgender Nummer an:

Abschließend schicken Sie uns die Fragebögen bitte wieder zurück an folgende Adresse:

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
z.Hd. Frau Dr. Christiane Matuschek
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Mit freundlichen Grüßen und herzlichem Dank für Ihre Mitarbeit!

Dr. C. Matuschek cand.med. M. Lelgemann

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Direktor der Klinik
Prof. Dr. W. Budach
Tel. (0211)81-17990

Sekretariat/Privatambulanz
E. Herfort / B. Granzow-Lohmann
Tel.: (0211) 81-17991
Fax: (0211) 81-18051
E-Mail:
strahlenklinik@med.uni-duesseldorf.de

Allgemeine Ambulanz/ Leitstelle Strahlentherapie
Tel.: (0211) 81-17994
Fax: (0211) 81-18051

Station RA 01
Sekretariat: (0211) 81-17995
Fax: (0211) 81-19795

Oberärzte
Ltd. OA
Prof. Dr. St. Gripp 18992/17994
Prof. Dr. E. Bölke 17994
Dr. Chr. Matuschek 17994
Dr. M. Wittkamp 17994

Labor für Molekulare Radioonkologie
Prof. Dr. R. Jänicke 15973

Ltd. Med. Phys.
B. Bannach 18995

Ltd. MTRA
K. Zigann 17994

Case Management
Jutta Hammer
Tel.: (0211)81 – 17536
Fax: (0211)81 - 01517536
E-Mail:
jutta.hammer@med.uni-duesseldorf.de

Hausanschrift: Moorenstr. 5, D-40225 Düsseldorf
Straßenbahnlinien: 701, 707, 711, 713, 716; Buslinien: SB 50, 723, 735, 780, 782, 785, 827, 835 und 836

Danksagung

Bei der Arbeit an meiner Dissertation habe ich von mehreren Seiten Unterstützung erhalten. Bei diesen Personen möchte ich mich namentlich bedanken.

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. med. Wilfried Budach, Herrn Prof. Dr. med. Edwin Bölke und Frau PD Dr. med. Matuschek für die Bereitstellung des Themas.

Herrn Prof. Dr. med. Edwin Bölke und Frau PD Dr. med. Matuschek möchte ich danken für die Betreuung der Dissertation und Hilfestellung bei Fragen, Problemen und Weiterentwicklung bezüglich Fragestellungen und Umsetzung der Arbeit.

Den Mitarbeiterinnen der Leitstelle der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie danke ich für die Möglichkeit der Einbestellung von Patienten zur Untersuchung und Befragung in der Ambulanz und die telefonische Terminkoordination.

Den befragten Patientinnen und Patienten dieser Dissertation danke ich vielmals für die freundliche Mitarbeit und Teilnahme.

Meinem Vater und Redakteur Thomas Lelgemann möchte ich herzlich danken für die Rechtschreibkorrektur der Dissertation.

Zuletzt möchte ich meinem Verlobten Maciej Berg danken für den festen Glauben an mich und die moralische Unterstützung zu jedem Zeitpunkt der Dissertation.