

Aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie
und Informatik der Universitätsmedizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Lebensqualität von Überlebenden eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms
Assoziierte Faktoren und
Rolle hyperfraktioniert akzelerierter Strahlentherapie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
physiologischen Wissenschaften
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Marlene Caroline Hechtner
aus Stuttgart

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand: *[aus Datenschutzgründen nicht dargestellt]*

1. Gutachter: *[aus Datenschutzgründen nicht dargestellt]*

2. Gutachter: *[aus Datenschutzgründen nicht dargestellt]*

3. Gutachter: *[aus Datenschutzgründen nicht dargestellt]*

Tag der Promotion: 06. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	iii
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1. Einleitung / Ziel der Dissertation	2
2. Literaturdiskussion	4
2.1 Lungenkrebs	4
2.1.1 Einteilung und Klassifikation	4
2.1.2 Epidemiologie	6
2.1.3 Ätiologie und Krankheitsverlauf.....	8
2.1.4 Klinisches Erscheinungsbild.....	9
2.1.5 Therapie des Lungenkarzinoms	10
2.1.5.1 Therapieschemata für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom.....	10
2.1.5.2 Operation	13
2.1.5.3 Strahlentherapie.....	14
2.1.5.4 Systemische Tumortherapie	20
2.2 Cancer Survivorship.....	24
2.2.1 Konzept und Definition von Cancer Survivorship	24
2.2.2 Lungenkrebsüberlebende in Deutschland	26
2.3 Lebensqualität.....	28
2.3.1 Das Konstrukt Lebensqualität	28
2.3.2 Evaluation von Lebensqualität bei Lungenkrebspatienten.....	32
2.4 Survivorship-Themen und Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden.....	36
2.4.1 Körperliche Symptome und Spätfolgen der Erkrankung.....	42
2.4.2 Therapiebedingte Langzeiteffekte und Spätfolgen	44
2.4.2.1 Folgen von und Lebensqualität nach Lungenoperation.....	45
2.4.2.2 Folgen von und Lebensqualität nach Strahlentherapie	46
2.4.2.3 Folgen von und Lebensqualität nach systemischer Therapie	49
2.4.3 Patienten- und Tumorcharakteristika.....	51
2.4.4 Psychosoziale und sozioökonomische Aspekte	54
2.4.5 Gesundheitsverhalten	60
3. Fragestellungen	63
3.1 Forschungslücken	63

3.2	Fragestellungen und primäre Endpunkte.....	64
4.	Methoden	66
4.1	LARIS-Studie	66
4.1.1	Studiendesign und Analysepopulation	66
4.1.2	Instrumente.....	71
4.1.2.1	Case Report Forms (CRF).....	71
4.1.2.2	Patientenfragebögen.....	72
4.1.2.3	Patienteninterviews.....	74
4.2	CHARTWEL-Studie.....	75
4.2.1	Studiendesign und Analysepopulation	75
4.2.2	Instrumente.....	79
4.2.2.1	Case Report Forms (CRF).....	79
4.2.2.2	Patientenfragebögen.....	80
4.3	Statistische Analysen	80
4.3.1	Variablenmanagement.....	80
4.3.2	Umgang mit fehlenden Werten und Nichtteilnehmeranalyse	82
4.3.3	Beschreibung der Analysepopulationen	85
4.3.4	Analyse der Fragestellungen	86
4.3.5	Interpretationen und Software	96
5.	Ergebnisse	99
5.1	Beschreibung der Studienstichproben.....	99
5.1.1	LARIS-Stichprobe	99
5.1.2	CHARTWEL-Stichprobe.....	107
5.2	Ergebnisse zu den LARIS-Fragestellungen.....	117
5.2.1	F1: Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden ≥ 1 Jahr nach Diagnose	117
5.2.2	F2: Lebensqualität im Vergleich zu anderen Personengruppen	121
5.2.3	F3: Faktoren, die mit der Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden assoziiert sind	124
5.3	Ergebnisse zu den CHARTWEL-Fragestellungen	134
5.3.1	F4: Lebensqualität im Verlauf nach einer Strahlentherapiebehandlung.....	134
5.3.2	F5: Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden im Verlauf nach konventionellem im Vergleich zu hyperfraktioniert akzeleriertem Strahlentherapieschema	139
5.3.3	F6: Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden nach konventionellem im Vergleich zu hyperfraktioniert akzeleriertem Strahlentherapieschema bei gleichzeitiger Betrachtung von klinischen Outcomes.....	145

6.	Diskussion	148
6.1	Diskussion und Einordnung der Ergebnisse in den Forschungsstand	148
6.1.1	Diskussion der LARIS-Ergebnisse	148
6.1.1.1	Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden ≥ 1 Jahr nach Diagnose (F1).....	148
6.1.1.2	Lebensqualität im Vergleich zu anderen Personengruppen (F2)	154
6.1.1.3	Faktoren, die mit der Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden ≥ 1 Jahr nach Erstdiagnose assoziiert sind (F3)	158
6.1.2	Diskussion der CHARTWEL-Ergebnisse.....	167
6.1.2.1	Lebensqualität im Verlauf nach Strahlentherapie (F4)	167
6.1.2.2	Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden im Verlauf nach konventionellem vs. hyperfraktioniert akzeleriertem Strahlentherapieschema (F5).....	172
6.1.2.3	Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden nach konventioneller vs. hyperfraktioniert akzelerierter Strahlentherapie bei gleichzeitiger Betrachtung von klinischen Outcomes (F6)	174
6.2	Limitationen.....	175
6.2.1	Limitationen der LARIS-Studie	175
6.2.2	Limitationen der CHARTWEL-Daten.....	181
6.3	Empfehlungen zur Versorgung und Forschung zu NSCLC-Überlebenden	184
6.3.1	Versorgung und Strukturierte Nachsorge	184
6.3.1.1	Information und Zugang.....	184
6.3.1.2	Medizinische Nachsorge, supportive und palliativmedizinische Therapien.....	186
6.3.1.3	Psychosoziale Rehabilitation	188
6.3.1.4	Lebensstilinterventionen	190
6.3.1.5	Strukturierte Nachsorge und multidisziplinäre Interventionen	191
6.3.2	Forschungsperspektiven bei Lungenkrebsüberlebenden	195
6.4	Fazit.....	198
7.	Zusammenfassung	202
	Literaturverzeichnis	I
	Anhang	XXVI
A.I	Anhang Literaturdiskussion	XXVI
A.II	Anhang Methodik	XLVIII
A.III	Anhang Ergebnisse.....	XLIX
	Veröffentlichungen	LXXXII
	Danksagung	CXV
	Lebenslauf	CXVI

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1:	Stadieneinteilung von Lungentumoren nach UICC 8.....	5
Tabelle 2-2:	Stadienverteilung von Lungentumoren bei Diagnose und relatives Überleben.....	7
Tabelle 2-3:	Übersicht wichtiger Symptome und entsprechender Genese beim Lungenkarzinom (17, 40).....	10
Tabelle 2-4:	Einteilung der wichtigsten tumorwirksamen Medikamente in der Therapie des Lungenkarzinoms (modifiziert nach (46, 76, 77)).....	20
Tabelle 2-5:	Klassifikationssystem für PRO-Messinstrumente nach Valderas und Alonso 2008 (105).....	34
Tabelle 2-6:	Übersicht zu eingeschlossenen Studien zur Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden ≥ 1 Jahr nach Diagnose.....	38
Tabelle 2-7:	Spätfolgen nach Krebstherapien (4, 49, 76, 89, 237-239).....	44
Tabelle 2-8:	Übersicht zu Studien zur Lebensqualität von NSCLC-Patienten nach hyperfraktionierter und/oder akzelerierter Strahlentherapie.....	47
Tabelle 4-1:	Selektionskriterien zur Teilnahme an der LARIS-Studie.....	67
Tabelle 4-2:	Teilnehmende Kliniken in der LARIS-Studie.....	68
Tabelle 4-3:	Skalen und Items des EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13.....	73
Tabelle 4-4:	Selektionskriterien zur Teilnahme an der CHARTWEL-Studie.....	76
Tabelle 4-5:	Behandlungsarme in der CHARTWEL-Studie.....	77
Tabelle 4-6:	Zeitplan der Nachbeobachtungsvisiten im Rahmen der CHARTWEL-Studie.....	78
Tabelle 4-7:	Variablen und -ausprägungen, die für die Regressionsanalyse vorausgewählt wurden.....	88
Tabelle 5-1:	Demographische und klinische Charakteristika der NSCLC-Patienten, die nicht an der Studie, Lebensqualitätserhebung oder Interview teilnahmen.....	100
Tabelle 5-2:	Charakteristika des LARIS-Analysekollektivs und der spezifizierten Strata gemäß Zeit seit letzter Behandlung sowie Behandlung mit Strahlentherapie.....	101
Tabelle 5-3:	Details der Strahlentherapie bei Überlebenden mit Strahlentherapie des Thorax (n=242).....	105
Tabelle 5-4:	Anteil der Patienten mit Lebensqualitätserhebungen im Verlauf der CHARTWEL-Studie.....	108
Tabelle 5-5:	Demographische und klinische Charakteristika der CHARTWEL-Patienten aus anderen Zentren sowie Patienten, die nicht an der Lebensqualitätserhebung teilnahmen oder im Studienverlauf verstarben.....	109
Tabelle 5-6:	Assoziation von Baselinefaktoren mit dem Auftreten von Missings über den Nachbeobachtungszeitraum.....	111

Tabelle 5-7:	Baseline-Charakteristika der CHARTWEL-Analysestichprobe und Subgruppen gemäß Behandlungsarm	112
Tabelle 5-8:	Details der Strahlentherapie bei protokollgemäß therapierten Patienten im CHARTWEL-Analysekollektiv (n=153)	113
Tabelle 5-9:	Klinische Ereignisse im Verlauf der CHARTWEL-Studie.....	115
Tabelle 5-10:	Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden ≥ 1 Jahr nach Erstdiagnose: Gesamtkollektiv und Strata nach Zeit seit letzter Behandlung und Strahlentherapie.....	118
Tabelle 5-11:	Assoziationen von Patienten-, Krankheits- und Behandlungsfaktoren mit den Lebensqualitätsskalen im LARIS-NSCLC-Kollektiv mit Erhebung der Lebensqualität in allen sechs Skalen (n=642)	128
Tabelle 5-12:	Baseline-Lebensqualität von NSCLC-Patienten zu Beginn der Strahlentherapie: Gesamtkollektiv und Strata nach Therapiearm.....	135
Tabelle 5-13:	Durchschnittlicher Behandlungseffekt von konventionell fraktionierter Strahlentherapie vs. CHARTWEL auf die primären Lebensqualitätsskalen über drei Jahre	143
Tabelle 5-14:	Verteilung der Patienten in den Lebensqualitätszuständen zu Baseline in der CHARTWEL-Studie.....	145
Tabelle 5-15:	Kumulative stacked state occupation probabilities nach einem, zwei und drei Jahren.....	147
Tabelle 6-1:	Zusammenhang von klinischen und soziodemographischen Faktoren mit der Lebensqualität	159
Tabelle 6-2:	Zusammenhang von konventionell fraktionierter Strahlentherapie im Vergleich zu CHARTWEL mit der Lebensqualität	172

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1:	Mögliche Behandlungsalgorithmen im Rahmen einer Radiochemotherapie (44, 45)	11
Abbildung 2-2:	Therapieschema für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (46)	12
Abbildung 2-3:	NSCLC-Behandlungsmuster (%) nach Stadium, USA 2016 (47)	13
Abbildung 2-4:	Dosis-Effekt-Kurve für Tumorkontrolle und Normalgewebsschäden (adaptiert von Baumann 2009 (52))	15
Abbildung 2-5:	Schema der Dosisverteilung verschiedener Strahlentherapie-Fraktionierungen (modifiziert nach (54, 55)).....	16
Abbildung 2-6:	Proportionale Verteilung der cancer survivors nach Zeit seit Diagnose für die 15 häufigsten Tumorentitäten in Deutschland 2014 (modifiziert nach (86)).....	27
Abbildung 2-7:	Beziehungen zwischen Patientenoutcomes in einem konzeptuellen Modell der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Wilson und Cleary (103).....	29
Abbildung 4-1:	Multi-State-Modellstruktur für globale Lebensqualität und Zeit bis zum ersten klinischen Ereignis (progrediente Erkrankung oder Tod)	95
Abbildung 5-1:	Datenerhebungsschema in der LARIS-Studie und Selektion des Analysekollektivs	99
Abbildung 5-2:	Datenerhebung der CHARTWEL-Studie am Universitätsklinikum Dresden (in Anlehnung an (58)) und Selektion des Analysekollektivs.	108
Abbildung 5-3:	Überlebenszeitanalysen für Gesamtüberleben, Lokalrezidive und Metastasen im CHARTWEL-Analysekollektiv	117
Abbildung 5-4:	Lebensqualität bei Lungenkrebsüberlebenden der LARIS-Studie sowie alters- und geschlechtsgleiche Personen der Allgemeinbevölkerung und altersgleiche Lungenkrebspatienten zu Beginn einer Akuttherapie.....	122
Abbildung 5-5:	Lebensqualitätsmittelwerte bei NSCLC-Patienten der CHARTWEL-Studie über den Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren nach Strahlentherapie	137
Abbildung 5-6:	Geschätzte Randmittel der primären Lebensqualitätsendpunkte im Verlauf der Behandlung mit konventionell fraktionierter Strahlentherapie vs. CHARTWEL	142
Abbildung 5-7:	Stacked state occupation probabilities für die verschiedenen Zustände des Multi-State-Modells (gute Lebensqualität, moderate Lebensqualität, schlechte Lebensqualität, progrediente Erkrankung, Tod) stratifiziert nach Behandlungsarm.....	146

Abkürzungsverzeichnis

AIC	Akaike Information Criterion
ALK	anaplastische Lymphomkinase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
β	Regressionskoeffizient beta
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
bzw.	beziehungsweise
CanCORS	Cancer Care Outcome Research and Surveillance Consortium
CAR-T	chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen
CATI	computergestütztes Telefoninterview
CHART	continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy
CHARTWEL	continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend-less
COA	clinical outcome assessment
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRF	case report form
CTV	klinisches Zielvolumen (clinical target volume)
δ	Durchschnittlicher Behandlungseffekt delta
DAG	directed acyclic graph
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
d. h.	das heißt
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
DRV	Deutsche Rentenversicherung Bund
ED	Einzeldosis
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FACT-L/-LCS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung Cancer/-Lung Cancer Scale
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GD	Gesamtdosis
GTV	Tumorvolumen (gross tumor volume)
Gy	Gray
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision
IMBEI	Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie

IOM	Institute of Medicine
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KRAS	virales Kirsten rat sarcoma-2 Onkogen
LARIS	Lebensqualität und psychosoziale Rehabilitation von Lungenkrebspatienten
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
MD	Mittelwertsdifferenz
MID	minimal important difference
NCCS	National Coalition for Cancer Survivorship
NCI	National Cancer Institute
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)
o. Ä.	oder Ähnliche(s)
OR	Odds Ratio
PD-1	programmiertes Zelltodprotein 1
PD-L1	programmierter Zelltodligand 1
PHQ	Patient Health Questionnaire
PRO	patient-reported outcome
PTV	Planungszielvolumen (planning target volume)
QALY	qualitätskorrigiertes Lebensjahr (quality-adjusted life year)
QLQ-C30	EORTC Quality of Life Questionnaire - Core Questionnaire
QLQ-LC13/-LC29	EORTC Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer Module
ROS1	c-Ros Onkogen 1
SABR	stereotaktisch ablative Strahlentherapie
SAP	statistischer Analyseplan
SBRT	stereotaktische Strahlentherapie
SCLC	kleinzelliges Lungenkarzinom (small cell lung cancer)
SCS	Study of Cancer Survivors
SD	Standardabweichung
SEER	US Surveillance, Epidemiology, and End Results
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismus
SOP	standard operating procedure
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SISAQOL	Setting International Standards in Analyzing Patient-Reported Outcomes and Quality of Life Endpoints Data
SWR	Südwestrundfunk
TCI	threshold for clinical importance
TLK	Tumour Registry Lung Cancer

u. a.	unter anderem
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
u. v. m.	und viele(s) mehr
VEGF	vaskulärer Endothelwachstumsfaktor
vgl.	vergleiche
VMAT	volumenintensitätsmodulierte Rotationstherapie
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WHOQOL	World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung / Ziel der Dissertation

Lungenkrebs ist eine der häufigsten und gleichzeitig prognostisch ungünstigsten Krebserkrankungen in den Industrieländern und deshalb von großer klinischer und sozialer Bedeutung. Ungefähr 85% der primären Lungentumoren zählen zu den nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (non-small cell lung cancer, NSCLC) (1). Patienten¹, die an einem NSCLC erkrankt sind, haben ein relatives 5-Jahres-Überleben von 18-23% (2, 3). Im Vergleich zu vielen anderen Krebserkrankungen bleibt nicht nur die Lebenserwartung hinter der von Überlebenden anderer Krebsentitäten zurück, sondern häufig auch die Lebensqualität (4, 5).

Ziel der Gesamtheit der Versorgungsmaßnahmen für den Patienten ist es, nicht nur ein längerfristiges Überleben, sondern gleichzeitig auch ein Überleben mit Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität zu schaffen. Aufgrund von medizinischen Fortschritten, sowohl in der Diagnostik, als auch Therapie, ist zu erwarten, dass sich das Überleben von Patienten mit NSCLC stetig verbessert und somit immer mehr Patienten länger überleben (6, 7). Trotz der wachsenden Bedeutung von Lebensqualität in der medizinischen Forschung und Nutzenbewertung von Therapien, bedarf es noch weiterer Anstrengungen, um Lebensqualitätsforschung sowohl zum Wohle der Patienten als auch im Sinne von evidenzbasierter Medizin umzusetzen. Wichtig hierfür ist es, u. a. die Bereiche der Lebensqualität der Überlebenden aufzudecken, in denen Beeinträchtigungen bestehen und Faktoren, die mit besserer oder schlechterer Lebensqualität einhergehen, zu identifizieren. Solche Faktoren können vielfältig sein und von schwerwiegenden Symptomen wie Atemnot und Schmerzen, über die häufig langwierige und nebenwirkungsreiche Therapie bis hin zu psychosozialen Belastungen durch die Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Diagnose reichen (8). Erst wenn diese Faktoren möglichst verzerrungsfrei identifiziert sind, kann eine bedarfsgerechte und zielgruppenspezifische Optimierung entsprechender Versorgungsangebote für diese Patientengruppe geleistet werden. Auch beim Vergleich verschiedener Therapieoptionen ist es wichtig, den Beitrag der einzelnen Behandlungen zu den verschiedenen Aspekten der Lebensqualität sowie mögliche Zusammenhänge mit klinischen Ereignissen im Verlauf zu verstehen. Dies kann dazu beitragen, negative Auswirkungen verschiedener Therapien auf das Leben der Patienten zu minimieren.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, ein umfassendes Bild der Lebensqualität von Überlebenden eines NSCLC zu gewinnen. Ausgehend von einer Beschreibung des Lebensqualitätsprofils von NSCLC-Überlebenden soll eingeordnet werden, ob, und wenn ja, inwieweit, deren Lebensqualität im Vergleich zu der alters- und geschlechtsgleichen Allgemeinbevölkerung

¹ Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind jedoch immer Männer und Frauen.

eingeschränkt ist, ebenso im Vergleich zu altersgleichen Lungenkrebspatienten vor Therapiebeginn. Ein Schwerpunkt der Arbeit liegt auf der Identifizierung von Faktoren, die mit besserer oder schlechterer Lebensqualität assoziiert sind. Darüber hinaus soll der langfristige Einfluss von Strahlentherapie, genauer der konventionell fraktionierten Strahlentherapie im Vergleich zu einem hyperfraktioniert akzelerierten Strahlentherapieschemata, auf verschiedene Bereiche der Lebensqualität untersucht werden. Dies soll auch unter Berücksichtigung von klinischen Outcomes erfolgen.

Nach einer Einführung in das Krankheitsbild (Kapitel 2.1) sowie in die Konzepte „Survivorship“ (Kapitel 2.2) und „Lebensqualität“ (Kapitel 2.3), erfolgt hierfür eine Literaturübersicht zu Lebensqualität und Lungenkrebsüberlebenden (Kapitel 2.4). Die daraus abgeleiteten Forschungsfragen der Arbeit (Kapitel 3) werden dann anhand von zwei verschiedenen Studien mit Lungenkrebspatienten aus Deutschland im empirischen Teil der Arbeit bearbeitet (Kapitel 4 und Kapitel 5). Es handelt sich zum einen um die Studie „Lebensqualität und psychosoziale Rehabilitation von Lungenkrebspatienten“ (LARIS), eine multizentrische Querschnittstudie zur Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden, die mindestens ein Jahr nach Erstdiagnose überlebt haben. Zum anderen werden für spezifischere Therapiefragestellungen die Daten der Studie „Hyperfractionated accelerated vs. conventional fractionated radiotherapy in NSCLC patients“ (CHARTWEL) herangezogen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zur strahlentherapeutischen Behandlung von inoperablen NSCLC-Patienten mit Nachbeobachtung von bis zu fünf Jahren. Im Anschluss werden die Ergebnisse in Zusammenschau vorhandener Evidenz diskutiert und unter Berücksichtigung methodischer Herausforderungen Schlussfolgerungen für die Versorgung und Versorgungsforschung von NSCLC-Überlebenden abgeleitet (Kapitel 6).

2. Literaturdiskussion

2.1 Lungenkrebs

2.1.1 Einteilung und Klassifikation

Histologie

Bei Lungen- bzw. Bronchialtumoren (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision (ICD-10): C34) handelt es sich fast ausschließlich (>99%) um Karzinome² (9), d. h. um Tumoren, die aus epithelialen Geweben hervorgehen (10). Der histologischen Differenzierung, dem sogenannten Typing, kommt eine zentrale Bedeutung zu, da sich die Tumoren in ihren Eigenschaften und deshalb auch die Therapiewahl wesentlich unterscheiden (11). Therapieleitlinien unterscheiden meist zwei histologische Obergruppen: NSCLC, die mit rund 85% am häufigsten auftreten, und SCLC, die rund 15% der Lungenkrebsfälle ausmachen (1, 12, 13). Letztere haben eine schnellere Wachstumsrate und weisen aufgrund ihrer Neigung zur frühen Metastasierung eine deutlich schlechtere Prognose auf (14). Da NSCLC eine heterogene Gruppe verschiedener Tumoren sind, die untereinander ebenfalls stark in ihren Eigenschaften und der Therapie variieren können, sollten NSCLC nicht als einzelne Entität betrachtet werden (15). Entsprechend liefert die aktuelle Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2015 eine differenziertere Betrachtung. Sie unterscheidet bei Lungenkarzinomen u. a. (15, 16):

- Adenokarzinome
- Plattenepithelkarzinome
- Adenosquamöse Karzinome
- Großzellige Karzinome
- Neuroendokrine Tumore: Kleinzellige Karzinome, großzellige neuroendokrine Karzinome und Karzinoide
- Sarkomatoide Karzinome
- Karzinome vom Speicheldrüsen-Typ

Innerhalb dieser Gruppen werden weitere Subtypen nach histologischen, genetischen und immunhistochemischen Faktoren differenziert. Adenokarzinome stellen mit rund 40% die häufigste Gruppe an Lungenkarzinomen dar, gefolgt von Plattenepithelkarzinomen (30%), SCLC (15%) und großzelligen Karzinomen (17).

² Die Begriffe Lungentumor, Lungenkrebs und Lungenkarzinom werden daher zur Vereinfachung im Folgenden synonym verwendet.

Stadien

Die Bestimmung des Tumorstadiums, das sogenannte Staging, ist essentiell für die stadiengerechte Therapieplanung und prognostische Einschätzung (18). Die Einteilung von Lungentumoren erfolgt aktuell nach der 8. Auflage des TNM-Systems der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (19, 20). Dabei werden die anatomische Ausbreitung des Primärtumors (T), Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M) bestimmt. Auf dieser Basis kann der Tumor gemäß dem internationalen Staging-System den Stadien 0-IV zugeordnet werden (Tabelle 2-1).

Tabelle 2-1: Stadieneinteilung von Lungentumoren nach UICC 8¹

Stadium	T	N	M	Beschreibung
Okkultes Karzinom	TX	N0	M0	T – Primärtumor ▪ TX: zytologischer Nachweis, aber kein Tumor sichtbar oder Primärtumor nicht beurteilbar
0	Tis	N0	M0	▪ Tis: in situ Karzinom
IA	T1	N0	M0	▪ T1: Tumor ≤3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus frei
IA1*	T1(mi)	N0	M0	▪ T2: Tumor >3 und ≤5 cm; oder ≥1 der folgenden
IA2*	T1a	N0	M0	Kennzeichen: Hauptbronchus befallen; viszerale
IA3*	T1b	N0	M0	Pleura infiltriert; assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus
IB	T1c	N0	M0	▪ T3: Tumor >5 und ≤7 cm; oder Infiltration einer der folgenden
IIB*	T2a	N0	M0	Strukturen: Pleura parietalis, Brustwand, Nervus phrenicus, parietales Perikard oder separate(r) Tumorknoten im selben Lappen wie Primärtumor
IIB*	T2b	N0	M0	▪ T4: Tumor >7cm; oder Tumor jeder Größe mit Infiltration ≥1 der folgenden Strukturen: Zwerchfell, Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, N. laryngealis recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; vom Primärtumor getrennte(r) Tumorknoten in anderem Lappen derselben Seite
IIB*	T1a–c	N1	M0	N – Regionäre Lymphknoten
IIB*	T2a,b	N1	M0	▪ N0: keine Lymphknotenmetastasen
IIB*	T3	N0	M0	▪ N1: Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten
IIIA*	T1a–c	N2	M0	▪ N2: Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
IIIA*	T2a,b	N2	M0	▪ N3: Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraclavikulären Lymphknoten
IIIA*	T3	N1	M0	
IIIA*	T4	N0,N1	M0	
IIIB	T1a–c	N3	M0	M – Fernmetastasen
IIIB	T2a,b	N3	M0	▪ M0: keine Fernmetastasen
IIIB	T3	N2	M0	▪ M1: Fernmetastasen
IIIB	T4	N2	M0	
IIIC*	T3	N3	M0	
IIIC*	T4	N3	M0	
IV	Jedes T	Jedes N	M1	
IVA*	Jedes T	Jedes N	M1a,b	
IVB*	Jedes T	Jedes N	M1c	

¹8. Auflage, 2017 (19, 20), *Neu bzw. geändert im Vergleich zur vorherigen UICC-Klassifikation (7. Auflage, 2010 (21))

M: Fernmetastasen, N: Regionäre Lymphknoten, T: Primärtumor, T1a(mi): minimal invasive Adenokarzinome, UICC: Union Internationale Contre le Cancer

2.1.2 Epidemiologie

Lungenkrebs ist weltweit, wie auch in Deutschland, eine der häufigsten und gleichzeitig prognostisch ungünstigsten Krebserkrankungen.

Inzidenz und Prävalenz

2014 erkrankten in Deutschland 34.560 Männer und 19.280 Frauen neu an einem Lungenkarzinom (14). Die jährliche rohe *Inzidenzrate* belief sich bei Männern auf 87/100.000 Personenjahre und bei Frauen auf 47/100.000 Personenjahre (altersstandardisiert³ entsprechend 57 und 29/100.000) (14). Damit stellt Lungenkrebs in Deutschland bei Männern mit rund 13% die zweithäufigste Tumorlokalisation an allen Krebsneuerkrankungen und bei Frauen mit 9% die dritthäufigste dar (14). Die Inzidenzraten des Lungenkarzinoms sind seit Ende der 1980er Jahre rückläufig, was auf abnehmende Raucherzahlen zurückgeführt werden kann (22). Bei Frauen lässt sich ein gegenläufiger Trend beobachten. Bei ihnen nahm die Zahl der Neuerkrankungen aufgrund vermehrten Tabakkonsums in den vergangenen Jahrzehnten zu (3, 23).

Die 5-Jahres-*Prävalenz* zum 31.12.2014, d. h. die Zahl der zu diesem Zeitpunkt lebenden Personen, die innerhalb der vorherigen fünf Jahre, also zwischen 2010 und 2014, neu an Krebs erkrankt waren, umfasste 49.400 Männer und 32.200 Frauen in Deutschland (14). Aufgrund der höheren Inzidenz bei Frauen sowie der demografischen Entwicklung wird, trotz des Inzidenzrückgangs bei Männern, mit einem Anstieg der absoluten Lungenkrebsfälle in den kommenden Jahren gerechnet (11).

Mortalität und Überlebensrate

2014 verstarben bundesweit 29.560 Männer und 15.524 Frauen an einem Lungentumor (14). Bei Männern ist Lungenkrebs mit einem Anteil von 24% mit Abstand die häufigste *Krebstodesursache*, bei Frauen mit 15% die dritthäufigste (14). Eine Untersuchung basierend auf Daten des niederländischen Krebsregisters zeigte, dass auch viele Jahre nach der Diagnose die Mortalität bei Patienten mit NSCLC signifikant erhöht bleibt (24). Die erhöhte Sterblichkeit ist meist auf den primären Lungenkrebs, aber auch andere Krebserkrankungen, kardiale und nicht-maligne respiratorische Erkrankungen zurückzuführen (25). Ebenso wie bei den Inzidenzraten ist auch hinsichtlich der Sterberaten bei den beiden Geschlechtern in den vergangenen Jahrzehnten ein gegenläufiger Trend zu beobachten. Bei Männern nahmen sie immer weiter ab wohingegen sie bei den Frauen anstiegen (3, 8).

Das relative 5-Jahres-*Überleben* von männlichen Lungenkrebspatienten lag 2014 bei rund 15%, das der weiblichen Patientinnen bei 20% (relatives 10-Jahres-Überleben entsprechend

³ altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung

11% und 16%). Zu berücksichtigen ist hierbei, dass die Überlebenszeit unter anderem abhängt vom Stadium der Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose, dem Differenzierungsgrad, der Histologie des Tumors wie auch dem Alter der Patienten (11, 14). So ist das 5-Jahres-Überleben von NSCLC mit 18-23% deutlich günstiger als das von SCLC mit ca. 6%, wie u. a. Daten des Tumorregister Münchens (3) sowie des US Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Programms des National Cancer Institute (NCI) belegen (2). Wird ein NSCLC im UICC-Stadium I diagnostiziert, liegt das 5-Jahres-Überleben bei 63%. Allerdings liegt der Anteil der NSCLC-Tumoren, die im UICC-Stadium I diagnostiziert werden, nur bei 14-20% (26). Ist das NSCLC bei Diagnosestellung bereits fernmetastasiert, beträgt das relative 5-Jahres-Überleben nur 3% (3). 47-55% der Lungentumoren sind zum Zeitpunkt der Diagnose in Stadium IV (26). Tabelle 2-2 stellt Daten zur Stadienverteilung bei Diagnose dem relativen 5- und 10-Jahres-Überleben gegenüber.

Tabelle 2-2: Stadienverteilung von Lungentumoren bei Diagnose¹ und relatives Überleben²

Stadium	NSCLC			SCLC		
	Anteil bei Diagnose	Relatives Überleben		Anteil bei Diagnose	Relatives Überleben	
		5 Jahre	10 Jahre		5 Jahre	10 Jahre
I	14-20%	63%	49%	3-5%	29%	13%
II	4-7%	37%	21%	1-3%	10%	
III	25-30%	13%	6%	23-32%	12%	7%
IV	47-55%	3%		63-72%	2%	

¹Krebsregister-Daten aus Australien, Kanada, Dänemark, Norwegen, Schweden und UK (26), ²Daten des Tumorregisters München (3)

Die EURO CARE-5 Studie, die die Daten von 107 Krebsregistern für über 10 Millionen Krebspatienten untersuchte, zeigt, dass auch das Alter ein wesentlicher Einflussfaktor für das Überleben ist. Das relative 5-Jahres-Überleben für Lungenkrebs sank entsprechend von rund 24% für Patienten im Alter von 15-44 Jahren auf 8% bei Patienten ≥ 75 Jahre (27). Neben dem Einfluss der Histologie, dem Stadium und dem Alter, zeigte eine gepoolte Krebsregisterdaten-Analyse von über 132.000 Lungenkrebspatienten in Deutschland darüber hinaus einen Überlebensvorteil von weiblichen gegenüber männlichen Lungenkrebspatienten (28). Bei Metastasierung im Follow-up ist die weitere Prognose ungünstig. Nach einem Metastasenrezidiv beträgt die mediane Überlebenszeit im Falle von Lungen- oder Nebennieren-Filialen 9 Monate und im Fall von multiplen Metastasen 3 Monate (3). Metastasierungen von bereits primär metastasierten NSCLC-Tumoren (M1) lokalisieren sich zumeist als multiple Metastasen, gefolgt von Lunge/Pleura-, Knochen- und zentralen Nervensystem (ZNS)-Metastasen. Auch bei sekundären Rezidiven nach M0-Staging sind dies die häufigsten Metastasenlokalisationen, jedoch in unterschiedlicher Auftretenshäufigkeit. ZNS-Metastasen sind hier am häufigsten, gefolgt von Lungen-/Pleura-, multiplen und Knochenmetastasen (3).

Die Überlebensraten haben sich in den vergangenen Jahrzehnten aufgrund von Überlebensvorteilen einzelner Subkollektive durch diagnostische oder therapeutische Innovationen etwas verbessert. Im Vergleich zu anderen Krebsentitäten ist diese Verbesserung jedoch nur gering (3, 27, 29). Dies kann zum Teil darauf zurückgeführt werden, dass nach wie vor ein Großteil der Lungentumoren erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird (29).

2.1.3 Ätiologie und Krankheitsverlauf

Risikofaktoren

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung des Lungenkarzinoms ist das aktive Rauchen. Rund 85-90% der Bronchialkarzinome sind auf Tabakrauch zurückzuführen (14, 30, 31). Das relative Risiko (RR) für Lungenkrebs bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern wird gemäß aktuellem Forschungsstand mit rund 20-25 beziffert und ist mittlerweile bei männlichen und weiblichen Rauchern in westlichen Ländern vergleichbar (2, 31). Dabei steigt das Risiko in erster Linie mit der Dauer, aber auch mit der Quantität des Rauchens an (31, 32). In Deutschland betrug die Prävalenz des aktuellen Rauchens bei den 18-79-Jährigen im Jahr 2015 28% bei Männern und 22% bei Frauen (33). Seit Anfang der 2000er Jahre ist ein rückläufiger Trend der Raucherzahlen zu beobachten. Der entsprechende Anteil von Rauchern lag 2003 bei Männern noch bei 39% und bei Frauen bei 30% (33). Auch Passivrauchen erhöht das Lungenkrebsrisiko mit einem Exzess-Risiko von etwa 20-30% (2, 14, 15, 30-32). Ca. 8% der Bronchialkarzinome sind auf berufliche Noxen zurückzuführen (30). Als karzinogen gelten in diesem Zusammenhang u. a. Asbest, Arsen, Chromverbindungen, Quarz- und Nickelstäube, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Radon (Uranerzbergbau) und Senfgas (2, 14, 15, 30, 32). Luftschadstoffe sind für rund 5% der Bronchialkarzinome verantwortlich (30). Dabei spielen Feinstaub aus der Verbrennung fossiler Brennstoffe, insbesondere Dieselaabgase, wie auch solider Brennstoffe, wie Holz und Kohle, in Innenräumen eine zentrale Rolle (2, 14, 15, 32). Weitere Risikofaktoren umfassen ionisierende Strahlung und Lungenparenchymnarben (z. B. nach Radiotherapie der Brust) sowie natürliche Radioaktivität. Auch genetische Faktoren können eine Rolle in der Entstehung von Lungenkarzinomen spielen (2, 14, 15, 30, 32).

Pathogenese und natürlicher Krankheitsverlauf

Die karzinogenen Noxen verursachen somatische Genschäden, welche zu einer Sequenz weiterer genetischer Ereignisse, der sogenannten Tumorpromotion, führen. Nach einer langen Latenz von bis zu 40 Jahren kommt es infolge zur Zelltransformation mit klonalem Wachstum (30). Unbehandelt wächst das Lungenkarzinom kontinuierlich und breitet sich, abhängig von der Ausgangslage, von einem auf den anderen Lungenflügel und/oder Lymphknoten sowie in umgebendes Gewebe (z. B. Brustwand oder Zwerchfell) aus. Im weiteren Verlauf können maligne Zellen über die Blut- und Lymphbahnen in weitere Organe und Gewebe gelangen und

dort Metastasen bilden (34). Die Geschwindigkeit der Zellteilung variiert dabei je nach Tumorphistologie. Wird die Erkrankung nicht behandelt, führt sie in den allermeisten Fällen zum Tod. Das mediane Überleben von unbehandelten T1-NSCLC-Tumoren liegt bei rund 13 Monaten (35). Männer erkranken im Mittel im Alter von 70 Jahren und Frauen im Alter von 69 Jahren (14). Da im Frühstadium in der Regel kaum spezifische Symptome auftreten, werden Lungentumoren häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (36, 37). Allerdings steigt die Zahl der asymptomatischen Lungenkrebserkrankungen, die mittels moderner bildgebender Verfahren, oftmals aufgrund einer anderer Indikationen, diagnostiziert werden (15).

2.1.4 Klinisches Erscheinungsbild

Symptomatik

Die Symptome, die Lungenkarzinome hervorrufen, können u. a. mit der Lokalisation (z. B. zentral, peripher, mediastinal, pleural, im Sulcus superior oder angrenzenden nervalen Strukturen wie dem Plexus brachialis), Histologie (Adenokarzinome haben oftmals geringere Symptomatik; Hämoptyse (Bluthusten) häufiger bei Plattenepithelkarzinomen), Ausbreitung (z. B. bei Fernmetastasen) sowie der Art der Metastasierung (Hirn, Knochen, ZNS) variieren (15, 38).

Die häufigsten lokalen Symptome des unbehandelten Primärtumors umfassen Husten, Kurzatmigkeit, Thoraxschmerzen und Hämoptysen (Bluthusten) (36, 39, 40). Auch Heiserkeit, akute Infektionen der unteren Atemwege bzw. Pneumonitiden, die nicht vollständig auf eine Therapie ansprechen, sowie maligne Perikardergüsse (Herztamponaden) und, in selteneren Fällen das spinale Kompressionssyndrom, können auftreten (38, 40). Konstitutionelle Symptome wie B-Symptomatik (Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß), Abgeschlagenheit, Fatigue und Appetitlosigkeit sind häufige Manifestationen (37, 39). Neben spezifischen Symptomen, die durch das Auftreten von Fernmetastasen entstehen, leiden Lungenkrebspatienten, insbesondere SCLC-Patienten, oft unter paraneoplastischen Symptomen⁴ (Tabelle 2-3). Syndrome, die in diesem Zusammenhang auftreten können, umfassen u. a. das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), das Cushing-Syndrom, Hyperkalzämie, Karzinoidsyndrom, neurologische Syndrome, hypertrophe Osteoarthropathie und venöse Thromboembolie (15, 38, 40). Die entsprechenden Symptome können der Lungenkrebsdiagnose mehrere Monate vorangehen oder auch Frühsymptom eines Rezidivs sein (38).

⁴ Paraneoplastische Syndrome sind nicht auf eine direkte Invasion oder Metastasierung des Tumors zurückzuführen, sondern werden durch die Sekretion von Hormonen, Peptiden oder Zytokinen durch die Tumorzellen oder durch immunologische Kreuzreaktionen zwischen malignem und normalen Geweben verursacht (39).

Tabelle 2-3: Übersicht wichtiger Symptome und entsprechender Genese beim Lungenkarzinom (17, 40)

Pathogenese	Symptom
Lokal tumorbedingt	Husten Dyspnoe Thoraxschmerzen Hämoptysen, selten auch massive Hämoptysen Heiserkeit Dysphagie Obere Einflusstauung (Vena-cava-superior-Syndrom) Horner Syndrom
Metastasenbedingt	Krampfanfall, Kopfschmerz, neurologische Ausfallerscheinungen, Schwindel Knochenschmerzen Lymphknotenschwellungen (v. a. supraklavikulär, zervikal)
Paraneoplastisch	Abgeschlagenheit, Schwäche Gewichtsverlust Subfebrile Temperaturerhöhung Nachtschweiß Verwirrtheit Übelkeit

2.1.5 Therapie des Lungenkarzinoms

Die Therapie des Lungenkarzinoms hängt u. a. entscheidend davon ab, um welche Art des Lungentumors es sich handelt. Da sich die Behandlung von NSCLC und SCLC unterscheiden und der Fokus der Arbeit insgesamt auf Patienten mit NSCLC-Erkrankungen liegt, fokussieren sich die folgenden Ausführungen entsprechend auf die Behandlung von NSCLC.

2.1.5.1 Therapieschemata für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

Ausgehend vom Ziel der Therapie lassen sich grundlegend folgende Behandlungsformen unterscheiden (41):

- *Kurative Behandlung*: Ziel ist die Heilung, d. h. dauerhafte Tumorfreiheit
- *Palliative Behandlung*: Ziel ist die Linderung der Beschwerden durch Verringerung der Tumormasse, wenn Heilung nicht (mehr) möglich ist oder gewünscht wird
- *Symptomatische oder supportive Behandlung*: Ziel ist die Linderung der Krankheits-symptome (z. B. Schmerzen oder Atemnot)

Bedingt durch Heterogenität im Krankheitsausmaß, Pathologie, Allgemeinzustand und Komorbiditäten ist die Behandlung von Lungenkarzinomen häufig komplex. Sie erfolgt in Abhängigkeit vom Tumorstadium und muss prinzipiell sowohl die lokale als auch die systemische Tumorkontrolle berücksichtigen (17). Daher erfolgt die Therapie oftmals in einem *multimodalen*

Ansatz aus Chirurgie und/oder Strahlentherapie und/oder medikamentöser Tumorthherapie. Hierbei sind folgende Therapieansätze zu unterscheiden (41):

- *Definitive Therapie*: Behandlung, die nach Abwägung aller differentialtherapeutischen Optionen als beste Therapie in kurativer Absicht für den Patienten ausgewählt wurde (42). Die Behandlung erfolgt in der Regel ausschließlich durch diese Therapiemodalität(en).
- *Neoadjuvante (induktive, präoperative) Therapie*: wird vor einer geplanten kurativen Therapie (in der Regel vor Operation) zur Reduktion der Tumormasse durchgeführt.
- *Adjuvante (postoperative) Therapie*: wird zusätzlich zu einer kurativen Therapie (in der Regel nach Operation) zur Verminderung des Rezidivrisikos durchgeführt.

Bei einer Kombination von Chemotherapie und Strahlentherapie (Radiochemotherapie) wird zudem unterschieden, in welcher Abfolge die beiden Therapiemodalitäten durchgeführt werden (Abbildung 2-1). Hierbei wird bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und günstigen Prognosefaktoren in der Regel ein simultaner Ansatz empfohlen (43).

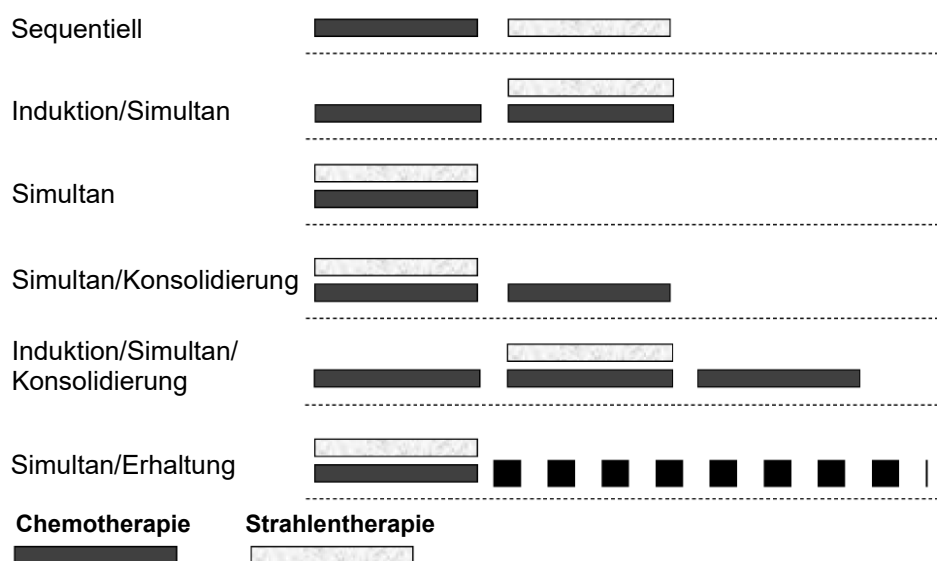


Abbildung 2-1: Mögliche Behandlungsalgorithmen im Rahmen einer Radiochemotherapie (44, 45)

Detaillierte, stadienspezifische Therapiealgorithmen und -empfehlungen sind in der S3-Therapieleitlinie Lungenkarzinom des Leitlinienprogramms Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) zu finden (11). Einen komprimierten Gesamtüberblick des Therapiechemas von NSCLC-Tumoren liefert zudem die Onkopedia Leitlinie NSCLC der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (Abbildung 2-2).

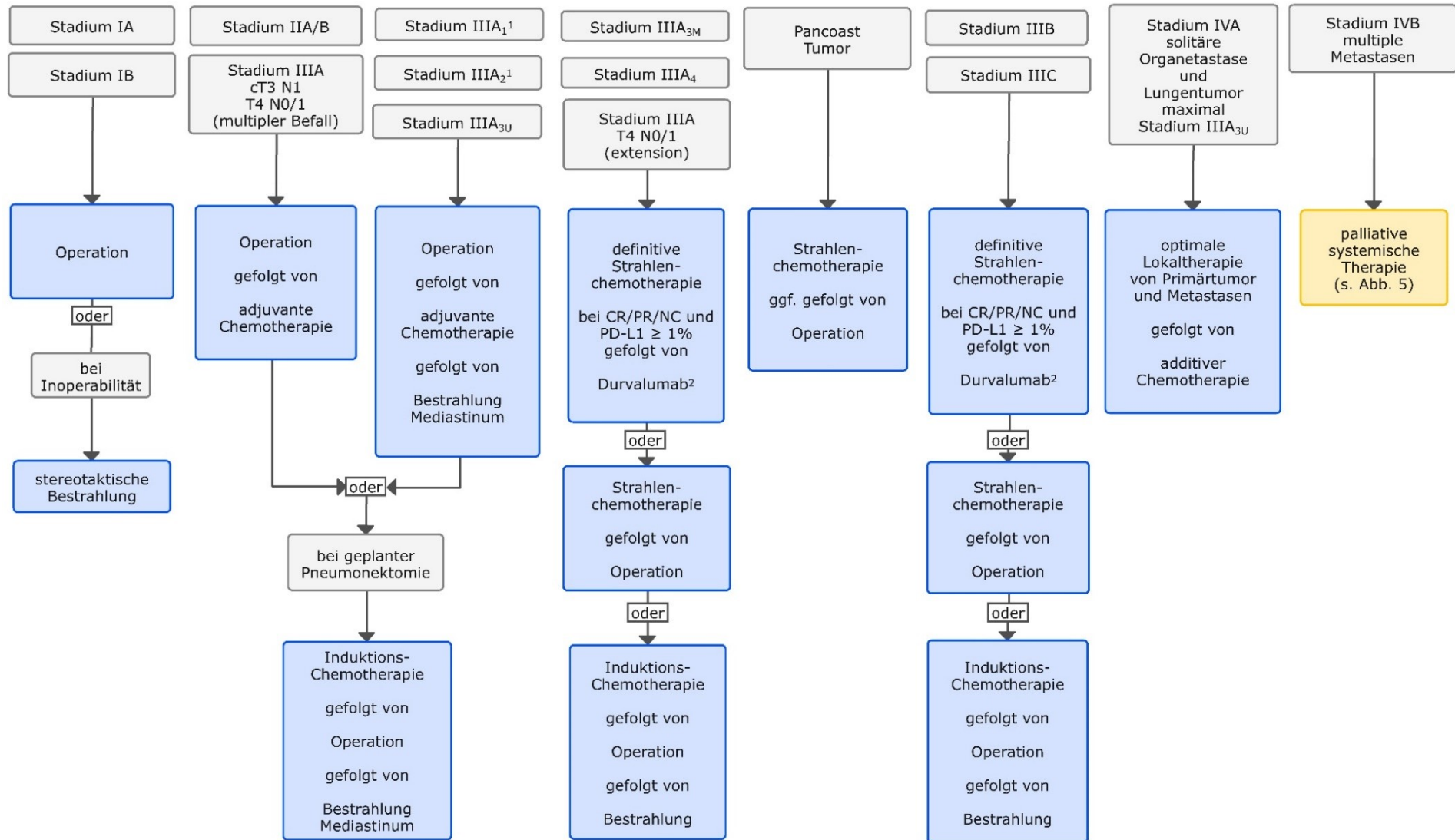


Abbildung 2-2: Therapieschema für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (46)

Blau: kurative Intention; gelb: palliative Intention; ¹klinische Stadien; ²gemäß Lungenkarzinom-Zulassung

Eine Schätzung der Häufigkeit, welche Therapiemodalitäten im Versorgungsalltag als initiale Behandlung in welchen Stadien angewandt werden, ermöglichen die Zahlen der US National Cancer Data Base, die über 70% der Krebsfälle in den USA registriert (47) (Abbildung 2-3).

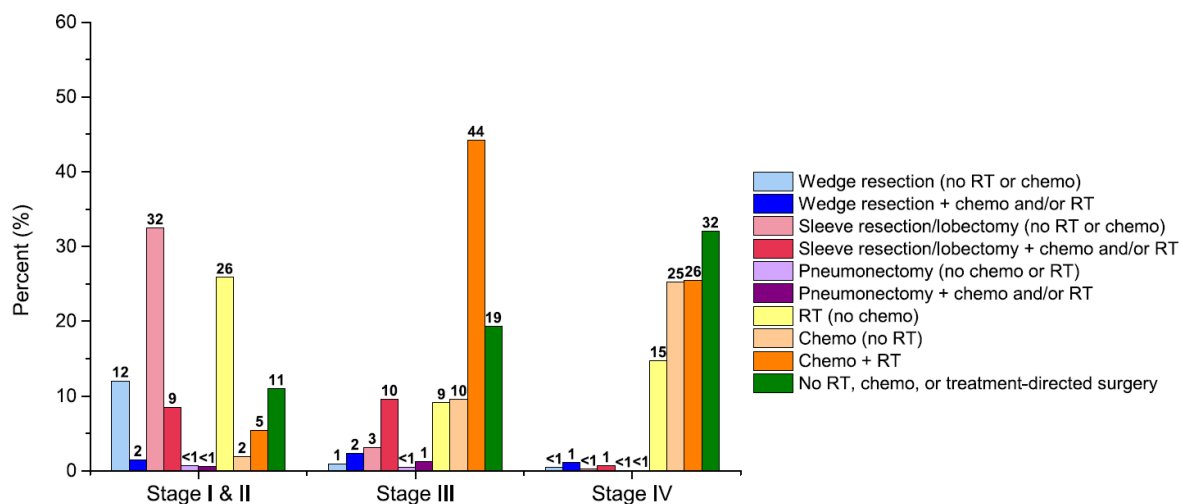


Abbildung 2-3: NSCLC-Behandlungsmuster (%) nach Stadium, USA 2016 (47)

Chemo: Chemotherapie (einschließlich zielgerichteter Therapie), RT: Strahlentherapie

2.1.5.2 Operation

In den frühen Krankheitsstadien, d. h. bei lokalisierten, operablen Tumorstadien (v. a. Stadium I und II, auch IIIA) und adäquater kardiopulmonaler Reserve, ist die radikale Operation mit kurativer Therapieintention die Modalität der Wahl (11). Sie bietet den größten Überlebensvorteil, wobei die Vollständigkeit der Resektion für Stadium IA bis IIB den wichtigsten Prognosefaktor darstellt (11). Empfohlenes Standardverfahren ist die *Lobektomie*, d. h. die Entfernung des betroffenen Lungenlappens einschließlich Lymphadenektomie, d. h. systematischer Dissektion ipsilateraler Lymphknoten. In wenigen Fällen ist eine *Pneumonektomie*, d. h. eine Resektion des ganzen Lungenflügels, vonnöten. In bestimmten Fällen kann eine *Manschettenresektion* anstelle einer Pneumonektomie vorgenommen werden. Dabei wird nur ein Teil des Lungengewebes entfernt und die Schnittränder wieder miteinander verbunden. Dies bietet den Vorteil, dass nicht befallenes Lungenparenchym erhalten bleibt und Komplikationen und Spätfolgen einer Pneumonektomie verhindert werden können (11).

Ob nach der Operation noch Resttumorgewebe vorhanden ist oder der Tumor vollständig entfernt werden konnte, ist für die Prognose entscheidend und wird durch die *R-Klassifikation* angegeben (10):

- *R0*: weder makroskopisch noch mikroskopisch ist Resttumor nachweisbar
- *R1*: mikroskopisch ist Resttumor nachweisbar (z. B. an den Resektionsrändern)
- *R2*: makroskopisch ist Resttumor nachweisbar

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (T3-T4, N2-N3) kann eine Operation gegebenenfalls auch nach einer neoadjuvanten (präoperativen) Radiochemotherapie erfolgen (37). Lungenresektionen können mit kurz- und langfristigen Therapiefolgen und Beeinträchtigungen der Lebensqualität einhergehen (vgl. Kapitel 2.4.2.1).

2.1.5.3 Strahlentherapie

Biologische Strahlenwirkung und Dosis-Effekt-Beziehung

Die therapeutische Wirksamkeit von Strahlentherapie beruht auf der strahlenbiologischen Wirkungskette, die durch die ionisierende Strahlung ausgelöst wird. Die dadurch verursachten Veränderungen führen dazu, dass die bestrahlten malignen Zellen ihre unbegrenzte Teilungsfähigkeit (Zellproliferation) verlieren und sterben. Zum Teil können die Strahlenschäden durch Reparaturenzyme jedoch auch wieder ausgeglichen werden (48).

Bei der Bestrahlung wird nicht nur das Tumolvolumen selbst bestrahlt. Vielmehr setzt sich das Volumen zusammen aus (49, 50):

- Tumolvolumen (GTV, gross tumor volume), d. h. der sichtbare Tumoranteil
- klinisches Zielvolumen (CTV, clinical target volume), d. h. dem vermuteten Tumorausbreitungsgebiet einschließlich subklinischer Infiltrationszonen am Rande des Tumors
- Planungszielvolumen (PTV, planning target volume), das einen Sicherheitsaum für physikalisch-technische und medizinische Unsicherheiten hinzufügt
- behandeltes Volumen (treated volume), das von der Isodose⁵ (meist 95%) umschlossen wird, deren Energiedosis als ausreichend für das Erreichen des therapeutischen Zieles erachtet wird
- bestrahltes Volumen (irradiated volume), das von einer Isodose begrenzt wird, deren Energiedosis als gerade noch relevant für Strahlenreaktionen von Normalgewebe erachtet wird, zusammen

Ein Teil der Strahlung trifft also auch auf Normalgewebe. Normale Zellen haben im Vergleich zu Tumorzellen jedoch den Vorteil, dass sie sich besser von subletalen Strahlenschäden erholen. Bei der Therapieplanung wird sich dieser Unterschied zu Nutze gemacht, indem die

⁵ Isodosen sind Punkte mit Energiedosis im durchstrahlten Objekt (über Linien miteinander verbunden, spricht man von Isodosenkurven); Bezeichnung nach absoluter Dosis (z. B. 60 Gy-Isodose) oder prozentualem Anteil der Referenzdosis (z. B. 95%-Isodose) (50)

Gesamtdosis (GD) in mehreren kleine Einzeldosen (ED) fraktioniert verabreicht wird und somit insgesamt mehr Tumor- als Normalgewebsschädigung erreicht wird (48, 51).

Eine wichtige Bedeutung kommt in diesem Zusammenhang der Strahlendosis zu. Mit steigender Dosis steigt zunächst die komplikationsfreie Tumorkontrolle. Ab einer bestimmten Dosis fällt diese aber wieder ab, da die Häufigkeit von Schäden am Normalgewebe stark ansteigt (Abbildung 2-4). Ziel ist es, die komplikationsfreie Tumorkontrolle zu maximieren.

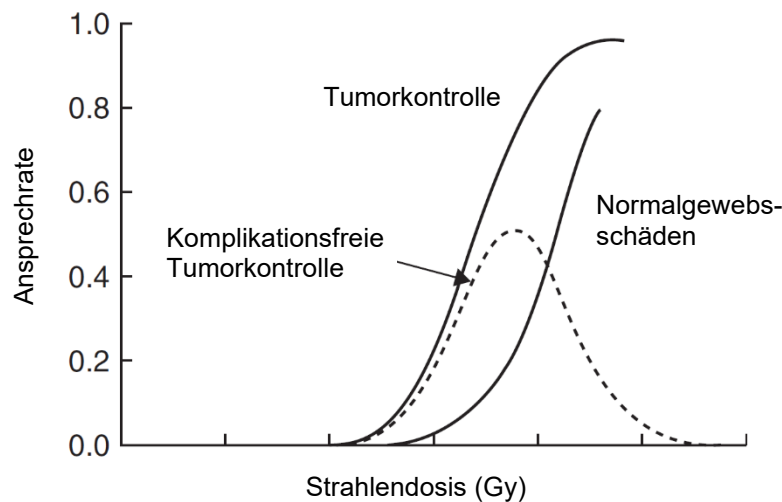


Abbildung 2-4: Dosis-Effekt-Kurve für Tumorkontrolle und Normalgewebsschäden (adaptiert von Baumann 2009 (52))

Mit Hilfe einer Strahlentherapie kann die Tumorkontrolle verbessert werden, es können jedoch auch kurz- und langfristige Nebenwirkungen auftreten. Beides kann sich in unterschiedlicher Weise auf die Lebensqualität von Lungenkrebspatienten auswirken (vgl. Kapitel 2.4.2.2).

Fraktionierungsschemata

Die übliche *konventionelle Fraktionierung* umfasst die Applikation von fünf ED pro Woche mit je 1,8-2 Gray (Gy) und einer GD von rund 60-66 Gy (Tumorregion/befallene Lymphabflusswege: bis 50,4 Gy; Boost (Dosisaufsättigung) Tumorregion: bis 66,6 Gy) (49).

Bei der *Hypofraktionierung* werden höhere Dosen pro Fraktion appliziert, üblicherweise zwischen 3-8 Gy. Diese Fraktionierung kommt vorwiegend bei Hochpräzisionstechniken (z. B. Stereotaxie) und Palliativbestrahlungen zum Einsatz (z. B. Knochenmetastasen). Um Spät-komplikationen zu reduzieren, wird meist die GD oder das Bestrahlungsvolumen reduziert, um die Behandlungsdauer zu verkürzen (48, 53) (Abbildung 2-5).

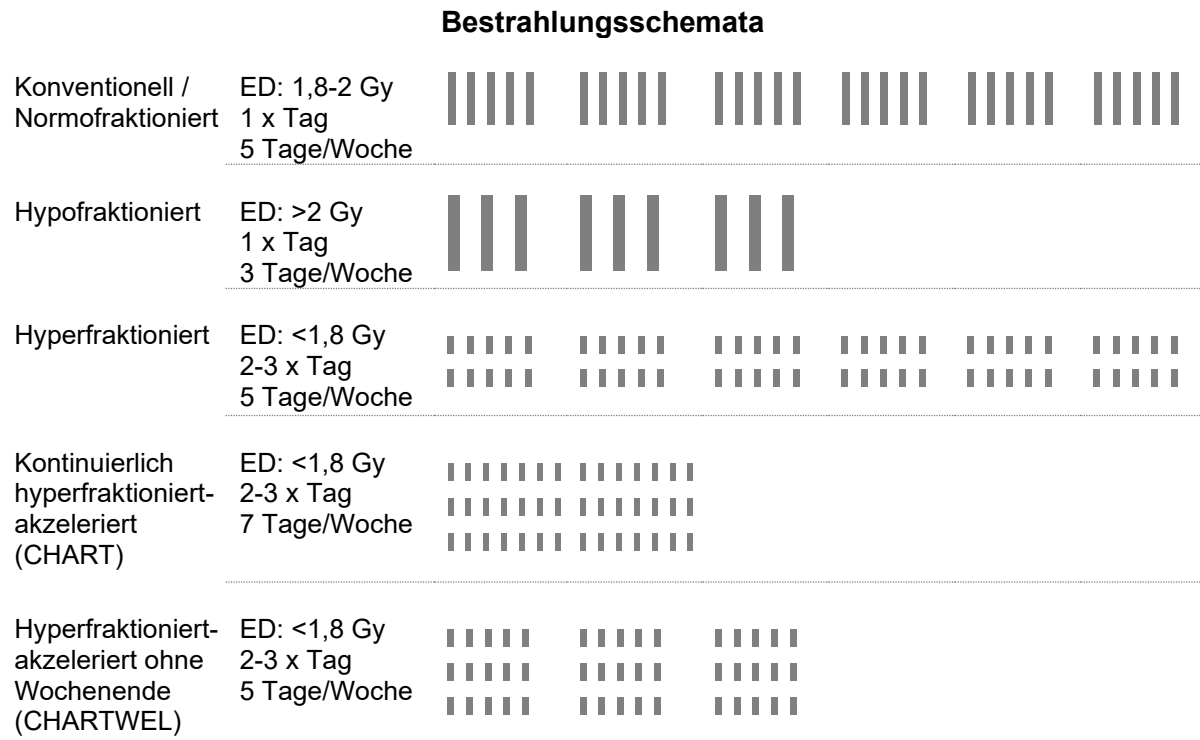


Abbildung 2-5: Schema der Dosisverteilung verschiedener Strahlentherapie-Fraktionierungen (modifiziert nach (54, 55)).

Jeder Strich repräsentiert eine Fraktion. Dargestellte Protokolle sind Beispiele; Fraktionierungsschemata können je nach Behandlungssituation variieren. CHART: continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy, CHARTWEL: continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend-less, ED: Einzeldosis

Bei der *Hyperfraktionierung* wird die Zahl der Fraktionen pro Zeiteinheit erhöht, d. h. statt einer Tagesfraktion werden täglich 2-3 Unterfraktionen mit geringerer Dosis verabreicht, wobei zwischen den Fraktionen jeweils mindestens 6 bis 8 Stunden liegen müssen (53). Durch die Hyperfraktionierung soll die, im Vergleich zu schnell proliferierendem Tumorgewebe, bessere Erholungskapazität des spätregenerierenden Normalgewebes in den Zeitintervallen zwischen den Fraktionen maximal ausgenutzt werden (51, 52, 56). Somit kann bei gleichbleibender GD die Rate späterer Nebenwirkungen reduziert bzw. bei gleicher Nebenwirkungsrate eine höhere GD appliziert werden (48, 53).

Bei der *Akzelerierung* wird durch Erhöhung der Fraktionsfrequenz bei in der Regel gleichbleibender Standardfraktionsgröße bis zur selben konventionellen GD wie bei der Standardstrahlentherapie eine kürzere Gesamtbehandlungsdauer erreicht (56). Dabei werden entweder mehrere Fraktionen pro Tag appliziert und/oder das Wochenende mit einbezogen oder es wird bei lokaler moderater Dosiserhöhung ein Boost simultan statt sequentiell appliziert (49). Ziel ist, einer Verschlechterung der Tumorkontrolle aufgrund von Repopulierung (Proliferation) der Tumorzellen zwischen den Fraktionen entgegenzuwirken (48, 53, 55, 57). Die akute Toxizität am Normalgewebe ist dadurch jedoch in der Regel erhöht (56).

Hyperfraktioniert akzelerierte Behandlungsprotokolle kombinieren Hyperfraktionierung und Akzelerierung. Es werden entweder mehrere Fraktionen (ED<1,8 Gy) pro Tag appliziert und/oder das Wochenende mit einbezogen und die Gesamtbehandlungszeit dadurch verkürzt. Beispiele für hyperfraktioniert akzelerierte Bestrahlungsschemata sind das CHART-Protokoll (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy), das an 7 Tagen pro Woche appliziert wird und so eine sehr kurze Behandlungszeit erreicht, sowie das CHARTWEL-Protokoll (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend-less), das ähnlich aufgebaut ist wie CHART, jedoch keine Bestrahlungen an den Wochenenden vornimmt (Abbildung 2-5). Das CHARTWEL-Protokoll wurde ausgehend vom CHART-Protokoll entwickelt, da strahlenbiologisch keine wesentlichen Unterschiede in der Effektivität erwartet wurden, die CHARTWEL-Behandlung im Klinikalltag jedoch praktikabler erschien und somit eine bessere Umsetzbarkeit und weitere Verbreitung erwarten ließ (54).

Die klinische Wirksamkeit entsprechend modifizierter Fraktionierungen wurde in verschiedenen randomisiert kontrollierten Studien (58-67) untersucht. Zudem wurde auch eine Metaanalyse basierend auf den individuellen Patientendaten von 10 klinischen Studien (68) in der Routineversorgung (69, 70) durchgeführt. Die CHART-Studie, eine große randomisierte klinische Studie, verglich konventionelle Fraktionierung (GD: 60 Gy; ED: 2 Gy, 1x täglich über 6 Wochen) mit einem CHART-Protokoll (GD: 54 Gy, ED: 1,5 Gy, 3x täglich, 7 Tage/Woche an 12 konsekutiven Tagen). Sie zeigte, dass CHART sowohl die lokale Tumorkontrolle als auch das Gesamtüberleben verbesserte (61, 71). In der Folge wurde die multizentrische randomisierte Phase-III-Studie CHARTWEL-Bronchus initiiert (CHARTWEL-Studie) (54, 58). Sie verglich ein konventionelles Fraktionierungsschema (GD: 66 Gy; ED: 2 Gy, 1x täglich über 6,5 Wochen) mit dem CHARTWEL-Protokoll (GD: 60 Gy; ED: 1,5 Gy, 3x täglich, 5 Tage/Woche über 2,5 Wochen). Im Gegensatz zur CHART-Studie, war unter CHARTWEL in der Hauptanalyse kein signifikanter Unterschied zur konventionellen Fraktionierung im Hinblick auf das Gesamtüberleben, die lokale Tumorkontrolle und Fernmetastasen zu beobachten (58). Eine Subgruppenanalyse basierend auf den Daten des Zentrums mit den meisten Teilnehmern zeigte jedoch eine bessere lokale Tumorkontrolle unter CHARTWEL (72). Darüber hinaus hat CHARTWEL den negativen Effekt des Tumolvolumens (GTV) auf die Tumorkontrolle nach Strahlentherapie positiv modifiziert (58, 73). Die Metaanalyse konnte die Wirksamkeit entsprechend modifizierter Strahlentherapieprotokolle im Hinblick auf einen signifikanten Überlebensvorteil in der Mono- oder Kombinationstherapie für Lungenkrebspatienten zusammenfassend nachweisen (68). Auch Auswirkungen modifizierter Strahlentherapieschemata auf die Lebensqualität wurden untersucht, wenngleich entsprechende Studien vergleichsweise rar sind (vgl. Kapitel 2.4.2.2).

Bestrahlungstechniken und -varianten

Strahlenanwendungen können grundsätzlich per *Teletherapie*, d. h. von außen durch die Haut (perkutan), per *Brachytherapie*, d. h. von innen mit einer eingeführten Strahlenquelle oder per *Radionuklidtherapie*, d. h. mittels oral oder intravenös verabreichter radioaktiver Medikamente erfolgen (48). Die Bestrahlung von Lungentumoren erfolgt üblicherweise per Teletherapie mit einem Linearbeschleuniger nach computergestützter Bestrahlungsplanung (45). Eine häufige Technik ist das *konformale Mehrfelder-Verfahren*, bei dem sich die Isodosen stärker an das PTV annähern und somit gesundes Gewebe besser geschont wird als z. B. bei der einfacheren Gegenfelder-Technik, die mit opportunistischen Einzelfeldern arbeitet (50). Ein weiteres Verfahren der konformalen Bestrahlung ist die *intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)*. Hierbei kann mittels aufwendiger Computerplanung und zahlreicher, rasch wechselnder Felder (Sliding-Window-Technik oder Step-and-Shoot-Technik) erreicht werden, dass einzelne Tumoreareale pro Feld verschieden hohe Dosen erhalten (48, 50). Somit können auch unregelmäßig geformte Tumoren unter optimaler Schonung des umliegenden Normalgewebes hochdosiert bestrahlt werden (48). Die *volumenintensitätsmodulierte Rotations-Therapie (VMAT)* ist der IMRT-Technik entlehnt. Sie bedient sich einer höheren Zahl kleinerer, intensitätsmodulierter Felder sowie Rotationen der Bestrahlungsquelle und ermöglicht eine kürzere Bestrahlungsdauer (50). Klinische Studien haben gezeigt, dass dies die Lebensqualität von Patienten, die sich einer definitiven Behandlung von Lungenkrebs unterziehen, verbessern kann (74). Eine weitere Bestrahlungsvariante ist die *Tomotherapie*, die mittels einer Kombination aus Linearbeschleuniger und Computertomogramm appliziert wird. Damit lassen sich bei optimaler Normalgewebsschonung mehrere Volumina in einer Prozedur bestrahlen (50). Die *stereotaktische Strahlentherapie (SBRT) bzw. stereotaktisch ablative Strahlentherapie (SABR)*, die über modifizierte Linearbeschleuniger (Cyberknife) oder spezielle Gamma-Strahlentherapiegeräte (Gamma-Knife) erfolgt, ist ein bildgeführtes Präzisions-Strahlentherapieverfahren. Durch eine exakte Lokalisationskontrolle und Minimierung atemabhängiger Tumorbewegung ermöglicht es die Applikation sehr hoher zielgerichteter ED und GD bei kurzer Behandlungsdauer (hypofraktioniert in 3-10 Fraktionen⁶) (45, 50). Dadurch, dass sehr hohe Dosen an relativ kleine Organbezirke appliziert werden können, wird die Stereotaxie insbesondere auch für Hirnbestrahlungen (z. B. bei Hirnmetastasen) genutzt (48, 50). SABR verbessert die lokale Kontrolle und erweiterte die Behandlungsmöglichkeiten für inoperable Patienten im Frühstadium (74). Der Einsatz von SABR bei NSCLC im Frühstadium wächst rasant und wird in den aktuellen europäischen und nordamerikanischen Leitlinien als Therapieverfahren für nicht-operable Patienten empfohlen (75).

⁶ Bei einer Applikation von Einzeldosen zwischen 12-25 Gy spricht man von Radiochirurgie (50).

Therapieplan Strahlentherapie

Operables Stadium I/II und IIIA: Bei funktionell inoperablen Patienten, d. h. Patienten, die aufgrund ihrer Lungenfunktionseinschränkung, Komorbiditäten oder ihres Alters nicht operiert werden können oder eine Operation ablehnen, stellt die alleinige, definitive Strahlentherapie die effektivste Therapie für das NSCLC der Stadien I und II (auch IIIA) dar (11, 43). In Stadium IA und IB wird dabei aufgrund von Phase-I/II-Studienergebnissen mit guter lokaler Kontrolle und geringer Nebenwirkungsrate die stereotaktische Bestrahlung empfohlen (43, 46). Eine adjuvante, postoperative Radiotherapie wird nach R0-Resektion im Stadium I/II nicht empfohlen (11). Sie ist nur indiziert in einer R1- oder R2-Situation, wenn eine Nachresektion nicht möglich ist (43, 46). Ebenso wird eine postoperative Radiochemotherapie in diesen Stadien nach R0-Resektion nicht empfohlen (11). Ob bei operablen IIIA-Tumoren nach OP und adjuvanter Chemotherapie noch eine Indikation zur postoperativen Bestrahlung besteht, hängt vom individuellen Lokalrezidivrisiko ab (43).

Inoperables Stadium IIIA/B: Bei inoperablen IIIA-Tumoren wird eine simultane Radiochemotherapie und nur bei klarer Kontraindikation gegen Radiochemotherapie eine alleinige Strahlentherapie durchgeführt (43). Auch im Stadium IIB wird bei gutem Allgemeinzustand eine simultane Radiochemotherapie empfohlen. Eine alleinige Strahlentherapie wird nur bei älteren oder sehr eingeschränkten Patienten angewandt. Auch wenn keine Indikation einer primären Operation besteht, kann der Tumor nach einer erfolgreichen (Radio-)Chemotherapie die Voraussetzungen für eine Operation erfüllen. Nach Radiochemotherapie bzw. Induktionschemotherapie und anschließender Operation kann eine postoperative Strahlentherapie in diesen Stadien durchgeführt werden (43)

Sulcus-Superior-Tumor: Als Sulcus-Superior- oder Pancoast-Tumoren werden apikale Lungenkarzinome (T3 bzw. T4) mit Pancoast-Syndrom (z. B. Infiltration von Plexus brachialis, Ganglion stellatum, Rippen, Wirbelkörper) bezeichnet, die im Lungenapex entstehen und eine prognostisch eigenständige klinische Entität darstellen (11). Sie werden primär per Induktions-Radiochemotherapie mit anschließender Operation behandelt. Die Bestrahlung umfasst dabei 40-50 Gy, konventionell fraktioniert oder im hyperfraktioniert akzelerierten Behandlungsschema (46).

Stadium IV: Im Stadium IV spielt die Strahlentherapie eine Rolle zur Behandlung von Metastasen. Singuläre (einzelne) Hirnmetastasen können mit stereotaktischer Bestrahlung und eventuell zusätzlicher Ganzhirnbestrahlung behandelt werden. Bei multiplen Hirnmetastasen wird je nach Allgemeinzustand und Krankheitsverlauf entschieden, ob eine Strahlentherapie durchgeführt wird (43).

Beurteilung des Behandlungserfolgs

Der Erfolg einer Strahlentherapie, wie auch der medikamentösen Tumorthherapie, wird in der Regel anhand der RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) eingeordnet (41):

- *Komplette Remission* (complete remission): vollständige Rückbildung aller Tumorherde (Ziel der kurativen Behandlung)
- *Partielle Remission/Teilremission* (partial remission): objektivierbare, messbare, aber unvollständige Rückbildung des/der Tumorherde um $\geq 50\%$ des ursprünglichen Tumolvolumens über mindestens 4 Wochen (Ziel der palliativen Therapie)
- *Stabilisierung der Erkrankung* (no change/stable disease): Stopp des Tumorwachstums bei einem zuvor rasch wachsenden Tumor ohne partielle Remission bzw. mit Teilremissionen von $< 50\%$ des Ursprungsvolumens
- *Progredienz* (progressive disease): unbehindertem Tumorwachstum oder erneutes Wachstum nach vorübergehender Remission

Im Gegensatz zur chirurgischen Resektion tritt der Behandlungserfolg der Strahlentherapie und/oder medikamentösen Tumorthherapie oft erst einige Wochen nach Therapiebeginn ein (41).

2.1.5.4 Systemische Tumorthherapie

Die systemische bzw. medikamentöse Therapie von Tumoren umfasst heutzutage eine Reihe unterschiedlicher Wirkstoffgruppen. Chemotherapeutika (klassische Zytostatika), Hemmstoffe der intrazellulären Signalübermittlung, Antikörper sowie immunmodulierende Substanzen sind heute als Standardbehandlungen etabliert (76). Eine Übersicht tumorwirksamer Medikamente bei Lungenkarzinom ist in Tabelle 2-4 dargestellt.

Tabelle 2-4: Einteilung der wichtigsten tumorwirksamen Medikamente in der Therapie des Lungenkarzinoms (modifiziert nach (46, 76, 77))

Substanzklasse ¹	Wirkung	Verabreichung	Endung Substanzname	Wirkstoffe ²
Chemotherapie				
Klassische Zytostatika	Beeinflussen direkt Vorgänge im Zellkern (z. B. über Veränderung der DNA)	intravenös	unterschiedlich	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin, (Carboplatin) ▪ Etoposid, Ifosfamid, Vindesin, Mitomycin ▪ Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed, Gemcitabin

Zielgerichtete Therapien

(Tyrosin-)Kinasenhemmer	Hemmstoffe der intrazellulären Signalübermittlung (small molecules) blockieren Wachstums- und Gefäßbildungssignale (EGFR, EML4-ALK, VEGFR) im Inneren der Tumorzellen	peroral	-inib	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erlotinib, Gefitinib Afatinib ▪ Osimertinib ▪ Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib ▪ Nintedanib ▪ Dabrafenib, Trametinib ▪ Dacomitinib
Monoklonale Antikörper ³	Blockieren Eiweiße auf der Oberfläche der Tumorzellen, z. B. Rezeptoren für Wachstumsfaktoren	intravenös	-mab	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bevacizumab, Cetuximab, Necitumumab, Ramucirumab
Immuntherapien ⁴ :				
Immunchekpoint-Hemmer ⁵ : PD-1- und PDL-1-Hemmer	Monoklonale Antikörper, die Signale blockieren, die die Immunreaktion hemmen	intravenös	-mab	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab, Pembrolizumab ▪ Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab

¹aufgrund der untergeordneten Rolle in der Therapie des NSCLC wurden Hormontherapien und Zytokine nicht in die Übersicht aufgenommen, ²Beispiele (kein Anspruch auf Vollständigkeit), ³ohne Immun-Checkpoint-Hemmer, ⁴hierzu zählen auch Immunmodulatoren, welche in der Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) jedoch eine untergeordnete Rolle spielen, ⁵hierzu zählen auch zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen-4 (CTLA-4)-Hemmer, welche in der Therapie des NSCLC allerdings eine untergeordnete Rolle spielen

DNA: Desoxyribonukleinsäure, EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, EML4-ALK: Echinodermes Mikrotubuli-assoziiertes Protein-4 - anaplastische Lymphomkinase, PD-1: Programmierter Zelltod-Protein 1, PDL-1: Programmierter Zelltod-Ligand 1, VEGFR: Vaskulärer Endothelwachstumsfaktor-Rezeptor

Chemotherapie (klassische Zytostatika)

Unter dem Begriff „Chemotherapie“ werden in der Regel klassische bzw. konventionelle Zytostatika verstanden. Ihre tumorwachstumshemmende Wirkung beruht meist auf direkter Beeinflussung der Vorgänge im Zellkern (z. B. Synthese oder Struktur der DNA) oder sie wirken über andere Mechanismen auf die Zellteilung ein, um in der Regel zum programmierten Zelltod (Apoptose) zu führen (76). Viele NSCLC-Patienten erhalten im Rahmen ihres Therapieprotokolls eine Chemotherapie, entweder adjuvant, allein oder kombiniert als Radiochemotherapie. Zum Standardrepertoire in der Chemotherapie des NSCLC zählen sowohl ältere Substanzen wie z. B. Cisplatin und Carboplatin, die auch wichtige Partner im Rahmen von Kombinationstherapien sind, als auch neuere Substanzen wie u. a. Vinorelbin, Gemcitabin, Pemetrexed, Paclitaxel und Docetaxel (77). Die Wirkstoffe können als Monotherapie verabreicht werden. Kombinationen aus zwei (oder mehr) Substanzen erzielen in der Regel jedoch höhere Remissions- und etwas bessere Überlebensraten (77). Mit einer Erhaltungstherapie lassen sich über eine Verlängerung der Therapiephase die Ergebnisse oft noch verbessern. Dabei wird nach der Erstlinientherapie eine Substanz (z. B. Docetaxel, Pemetrexed, Bevacizumab) bis zum Progress weiter fortgeführt (continuation maintenance) oder es wird auf eine neue Substanz

(z. B. Pemetrexed) bzw. ein neues Wirkprinzip unmittelbar nach der Erstlinientherapie gewechselt (switch maintenance) (77).

Zielgerichtete Krebstherapie (Targeted Therapies)

In Tumoren sind häufig Gene mutiert, die eine wichtige Rolle bei der Steuerung von Zellteilung und Apoptose, bei der DNA-Reparatur oder der Zelldifferenzierung spielen. Treibermutationen (z. B. des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), viralen Kirsten rat sarcoma-2 Onkogens (KRAS), B-Isoform des schnell wachsenden Fibrosarkom-Onkogens (BRAF), erythroblastische Leukämie virales Onkogen-Homologs (ERBB2)), Translokationen (z. B. der anaplastischen Lymphomkinase (ALK), c-Ros Onkogens 1 (ROS1), rearranged-during-transfection-Protoonkogens (RET)) und Amplifikationen (z. B. des Mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktors (MET), Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors 1 (FGFR1)) führen zu einer Aktivierung von Onkogenen (78). Dadurch werden Rezeptoren von Wachstumsfaktoren oder Signalmoleküle auf oder in den Tumorzellen entweder in zu großer Zahl produziert (überexprimiert) oder sie sind aufgrund einer defekten Struktur zu aktiv (überaktiviert). Vermehrte Zellteilung ist jeweils die Folge (76). Etwa jeder zehnte Patient mit Lungenkrebs ist von entsprechenden Mutationen betroffen (79), wobei EGFR-Mutationen, KRAS-Mutationen sowie ALK-Fusionen im Allgemeinen als die prototypischen Treiber-Mutationen bei Lungenkrebs gelten (78). Aufgrund der Art und Weise wie sie erworben werden, sind sie fast vollständig spezifisch für das Adenokarzinom (78). Fortschritte im Verständnis der komplexen Biologie des Lungenkrebses, insbesondere der Aktivierung von Onkogenen durch entsprechende Mutationen, haben es ermöglicht, neue Angriffspunkte für zielgerichtete Therapien zu schaffen, Tumoruntergruppen mit einzigartigen Molekularprofilen zu identifizieren und das Ansprechen von Therapien entsprechend vorhersagen zu können (78).

Die häufigsten zielgerichteten Medikamente sind (Tyrosin-)Kinasehemmer und monoklonale Antikörper (vgl. Tabelle 2-4). *(Tyrosin-)Kinasehemmer* (Endung Substanzname „-nib“) sind sehr kleine chemische Verbindungen (small molecules), die in die Zelle einwandern und die Signalübertragung von innen unterbinden (80). Zu ihnen zählen u. a. EGFR-Kinasehemmer (Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Afatinib), ALK- (Crizotinib, Alectinib, Ceritinib), ROS1- (Crizotinib), Multikinase- (Nintedanib) und vaskulären Endothelwachstumsfaktor (VEGF)-Hemmer. Letztere sind sogenannte Angiogenesehemmer, die die Neubildung von Blutgefäßen über den VEGF hemmen und somit verhindern, dass sich der Tumor mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Die VEGF-Hemmung ist über Kinasehemmer möglich, aber auch über direkt bindende monoklonale Antikörper (Bevacizumab, Ramucirumab). *Monoklonale Antikörper* sind große Eiweißmoleküle („-mab“) die genau auf einen Rezeptor passen und ihn besetzen, wodurch die Signalübertragung ins Innere der Zelle dauerhaft blockiert ist (80).

Immuntherapien

Wenn monoklonale Antikörper an Strukturen auf der Oberfläche von Tumorzellen (Antigene) binden, hat dies nicht nur den beschriebenen zielgerichteten Effekt der Hemmung der Signalübertragung. Die Bindung spezieller monoklonaler Antikörper kann auch eine Immunreaktion gegen die mit den Antikörpern „markierten“ Tumorzellen auslösen (80). Tumorzellen können dem Immunsystem mit verschiedenen Mechanismen ausweichen. Beispielsweise stellen sie vermehrt Eiweiße wie PD-1 (programmiertes Zelltodprotein 1) und seinen Ligand PD-L1 her, die Kontrollpunkte (Immun-Checkpoints, „Bremsen des Immunsystems“) hemmen, an denen Immunzellen Signale austauschen, die zur Erkennung und Bekämpfung des Tumors führen (76). *Immun-Checkpoint-Hemmer* sind gegen solche Checkpoint-Eiweiße gerichtete monoklonale Antikörper, die die entsprechende Hemmung aufheben können (81). Zu ihnen zählen u. a. PD1-Hemmer (Nivolumab, Pembrolizumab) und PD-L1-Hemmer (Atezolizumab). Mit Nivolumab wurde der erste Wirkstoff dieser Klasse für die Behandlung des NSCLC mit Plattenepithelhistologie nach vorheriger Chemotherapie im August 2015 auf den Deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt.

Neben Immun-Checkpoint-Inhibitoren zählen noch eine Reihe weiterer Therapieformen zu den Immuntherapien. Für die Therapie des NSCLC befinden sich diese aktuell jedoch noch in klinischer Prüfung. Zu nennen sind hier u. a. therapeutische *Krebsimpfungen* mit autologen/allogenen Tumorzellen (Belagenpumatucel-L), Proteinen/Peptiden (MUC 1, MAGE-A3, EGF), dendritischen Zellen (DC) sowie DNA/RNA-Impfungen (82, 83). Bei der experimentellen Behandlung des NSCLC mit *Immunmodulatoren* wie Bakterien oder bakteriellen Spaltprodukten (Bacillus Calmette-Guérin, Corynebacterium parvum) und Zytokinen (Interferon-Alpha) blieben signifikante klinische Erfolge bislang aus (83). Auch die *T-Zell-Therapie* z. B. mit chimären Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zellen (Tisagenlecleucel) stellt eine neuartige Form der Immuntherapie dar. Hierbei werden Immunzellen (T-Lymphozyten) des Patienten gentechnisch so verändert, dass sie Antigene auf den Tumorzellen erkennen können (76, 81). Das entsprechende Potential von CAR-T-Zellen für die Behandlung von soliden Tumoren, einschließlich des Lungenkarzinoms, wird derzeit erforscht.

Alle systemischen Tumorthérapien können neben ihrer Wirksamkeit zur Tumorbehandlung auch kurz- und langfristige Nebenwirkungen aufweisen und sich auf die Lebensqualität der behandelten Patienten auswirken (vgl. Kapitel 2.4.2.3).

2.2 Cancer Survivorship

2.2.1 Konzept und Definition von Cancer Survivorship

Das Thema Cancer Survivorship steht seit wenigen Jahren zunehmend im Fokus der klinischen Versorgung (84). Das Konzept Cancer Survivorship und ab wann ein Krebspatient als Krebsüberlebender (cancer survivor) gilt, ist bis heute nicht einheitlich definiert und wird oftmals kontrovers diskutiert. Eine zentrale Prägung erhielt die Thematik in den 1980er Jahren mit der Veröffentlichung eines Editorials im New England Journal of Medicine von Mullan et al. (85). Der US-amerikanische Pädiater, der selbst an Krebs erkrankt war, beschrieb das Konzept Cancer Survivorship in drei Phasen (85, 86):

1. Phase des *akuten Überlebens* („acute survivorship“): nach der Diagnose und während Akutbehandlung, geprägt durch existenzielle Fragen
2. Phase des *erweiterten Überlebens* („extended survivorship“): in Remission, unter Erhaltungstherapie oder palliativer Therapie, geprägt durch körperliche und psychische Folgen
3. Phase des *dauerhaften Überlebens* („permanent survival“): (vermutlich) geheilt oder Krebs als chronische Erkrankung

1986 gründete Mullan zusammen mit Kollegen die National Coalition for Cancer Survivorship (NCCS) mit dem Ziel, die Behandlung von Krebspatienten auf die Bandbreite aller Probleme, Erfahrungen und Herausforderungen, die nach der Diagnose und im Verlauf auftreten, auszurichten (86). Sie definieren Krebsüberlebende wie folgt: „an individual is considered a cancer survivor from the time of diagnosis, through the balance of his or her life“ ((87), S.14). Die NCCS-Gründer betrachteten folglich jeden Krebspatienten vom *Zeitpunkt der Diagnose bis zum Lebensende* als Überlebenden, unabhängig von Prognose, Krankheitsverlauf und Behandlungsstatus (86). Diese Definition soll, analog zu den Survivorship-Phasen, dazu beitragen, die Versorgung von Krebspatienten entlang eines *Survivorship-Kontinuums* zu begreifen und entsprechende Effekte und Folgen der Erkrankung und Behandlung von Beginn an zu berücksichtigen (88, 89). 1996 wurde das Office of Cancer Survivorship am NCI gegründet, welches ebenfalls die Definition des NCCS übernahm (84). Auch die American Society of Clinical Oncology (ASCO) erkennt diese Definition an (90, 91). Da eine Krebserkrankung in der Regel neben der erkrankten Person auch Bezugspersonen wie Familie und Freunde betrifft, werden diese zum Teil ebenfalls in entsprechenden Definitionen berücksichtigt und als „Co-survivors“ bezeichnet (88).

Neben dieser Definition finden sich in der Literatur zahlreiche weitere Definitionen von Cancer Survivorship, die sich an verschiedenen Kriterien(-Kombinationen) orientieren:

- *Zeit nach Diagnose*: Definitionen, die sich auf eine bestimmte Zeitspanne nach der Diagnose richten, üblicherweise ≥ 5 Jahre (entsprechende Patienten werden oft auch als Langzeitüberlebende, „long-term lung cancer survivors“, bezeichnet) oder ≥ 1 Jahr, sind weit verbreitet (90, 92).
- *Abschluss der (Initial-)Behandlung*: Eine weitere, u. a. vom Institute of Medicine (IOM) verwendete Operationalisierung, orientiert sich am Abschluss der aktiven Behandlung und unterscheidet zwischen akuter Überlebenszeit (1. Jahr nach Primärtherapie), mittlerer Überlebenszeit (2.-3. Jahr nach Primärtherapie) und Langzeitüberleben (ab dem 4. Jahr nach Primärtherapie) (90, 91, 93).
- *Krankheitsfreiheit*: Auch Krankheitsfreiheit bzw. rezidivfreies Überleben, oft auch in Kombination mit einer entsprechenden Zeitspanne nach Behandlung (z. B. mindestens 1, 2, 3 oder 5 Jahre nach abgeschlossener Behandlung), wird als Definition des Krebsüberlebens herangezogen (86, 94). Daran lehnt sich auch die Definition der WHO an, die Krebsüberlebende bezeichnet als „those patients who having had cancer are, following treatment, now cured of the disease“, wobei Heilung in diesem Zusammenhang als Erreichen einer normalen Lebenserwartung verstanden wird ((95), S.5). Diese Definition lässt jedoch die häufigen langfristigen gesundheitlichen Einschränkungen sowie das oftmals erhöhte Rezidiv- bzw. Zweitumorrisiko außer Acht (86).
- *Todesursache*: Manche Krebspatienten sind der Ansicht, dass sie den Krebs überlebt haben werden, wenn sie an einer anderen Ursache sterben (90).

Die Heterogenität des Begriffs Cancer Survivor ergibt sich dadurch, dass, je nach Definition, in der Regel sowohl Menschen, die mit einer Krebserkrankung leben als auch solche, die davon geheilt sind, umfasst werden (41). Personen, die tagtäglich mit ihrer Krebserkrankung zu tun haben, sehen sich selbst aber möglicherweise eher als „Krebspatienten“ oder „mit Krebs Lebende“ denn als „Überlebende“. Ebenso kann Patienten ohne Aussicht auf Heilung eine Identifizierung mit dem Begriff „Überlebender“ schwerfallen. Aber auch Patienten, die eine Krebserkrankung in sehr frühem Stadium, mit nur geringer Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität hatten, kann der Begriff unpassend erscheinen (86). Zwar haben alle Krebsüberlebenden die Gemeinsamkeit, dass sie mit einer Krebsdiagnose konfrontiert waren. Dennoch können Krankheitsverläufe, -stadien und individuelle Herausforderungen sehr stark variieren. Entsprechende Versorgungskonzepte sollten deshalb für den jeweiligen Krebsüberlebenden möglichst maßgeschneidert sein. Surbone und Tralongo schlagen daher eine weiter differenzierte Einteilung von Patienten mit Krebs bzw. Überlebenden nach Krebs in folgende Phasen vor (86, 96):

- *Akut* („acute“): bei Erstdiagnose oder Rezidiv, akute Intervention erforderlich
- *Chronisch* („chronic“): langsam progrediente Erkrankung oder Wechsel zwischen Remission und Rezidivphasen
- *Langzeit* („long-term“): für längere Zeit in Remission, weiterhin erhöhtes Rezidiv-/Metastasenrisiko, krankheits- oder behandlungsbedingte Langzeitfolgen
- *Geheilt* („cured“): Krankheitsfreiheit, Lebenserwartung entsprechend der alters- und geschlechtsspezifischen Allgemeinbevölkerung

Die große Bandbreite an verschiedenen Survivorship-Definitionen führt häufig zu einer mangelnden Vergleichbarkeit zwischen Studien mit Krebsüberlebenden. Insbesondere für Forschungszwecke wird oft eine etwas engere Definition von Krebsüberlebenden herangezogen, um die Heterogenität der eingeschlossenen Patientengruppe zu reduzieren. So beschloss beispielsweise das Office of Cancer Survivorship am NCI, trotz grundsätzlicher Akzeptanz der sehr breiten NCCS-Definition, seine Forschung auf die postakute Diagnose- und Behandlungsphase der Krebsbehandlung zu konzentrieren (90). Dies umfasst die Gesundheit und das Leben einer Person mit Krebs nach der Behandlung bis zum Lebensende, deckt sowohl körperliche, psychosoziale und ökonomische Aspekte ab und umfasst Fragen im Zusammenhang mit der Gesundheitsversorgung, Nachsorge, Spätfolgen, sekundäre Krebserkrankungen und Lebensqualität (97).

2.2.2 Lungenkrebsüberlebende in Deutschland

Der Beantwortung der Frage nach der derzeitigen Prävalenz von Lungenkrebsüberlebenden liegt ein Verständnis zugrunde, das als Lungenkrebsüberlebende alle Personen definiert, die derzeit mit oder nach einer Lungenkrebsdiagnose leben (86) (vgl. Kapitel 2.2.1). Dazu sind derzeit noch keine verlässlichen Zahlen für Deutschland verfügbar. Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI hält jedoch Daten zur Zahl der in Deutschland lebenden Personen bis zu 10 Jahre nach einer Krebsdiagnose vor (10-Jahres-Prävalenz). Zeitlich unbeschränkte Prävalenzangaben sind nur aus anderen Ländern, z. B. den USA, skandinavischen Ländern oder der Schweiz vorhanden (86). Angaben zur 10-Jahres-Prävalenz unterschätzen die tatsächliche Zahl an Krebsüberlebenden, je nach Krebsart, zum Teil erheblich. In einer Untersuchung von Arndt wurden daher die 10-Jahres-Prävalenzdaten aus Deutschland (Stichtag 31.12.2014) anhand alters-, geschlechts- und entitätsspezifischer Quotienten aus Gesamt-Prävalenz und 10-Jahres-Prävalenz in Schweden hochgerechnet, um eine entsprechende Schätzung der Gesamt-Prävalenz für Deutschland zu erhalten (86). Demzufolge lebten in Deutschland Ende 2014 etwa 4,4 Millionen Personen mit bzw. nach einer Krebserkrankung, wobei rund 60% aller Krebsüberlebenden (2,6 Millionen) Langzeitüberlebende (≥ 5 Jahre nach Diagnose) sind (86).

Während über die Hälfte aller prävalenten Fälle Brust- (23%), Prostata- (15%) und Darmkrebsüberlebende (12%) sind, gibt es nur rund 130.000 Lungenkrebsüberlebende (~3%) (86). Diese Verteilung ist den unterschiedlichen Überlebensraten verschiedener Krebsentitäten geschuldet. Dies wird auch beim entitätsübergreifenden Vergleich der proportionalen Verteilung der Krebsüberlebenden nach Zeit seit Diagnose deutlich (Abbildung 2-6). Das Kollektiv der Lungenkrebsüberlebenden setzt sich im Vergleich zu anderen Krebsentitäten aus deutlich weniger Langzeitüberlebenden zusammen.

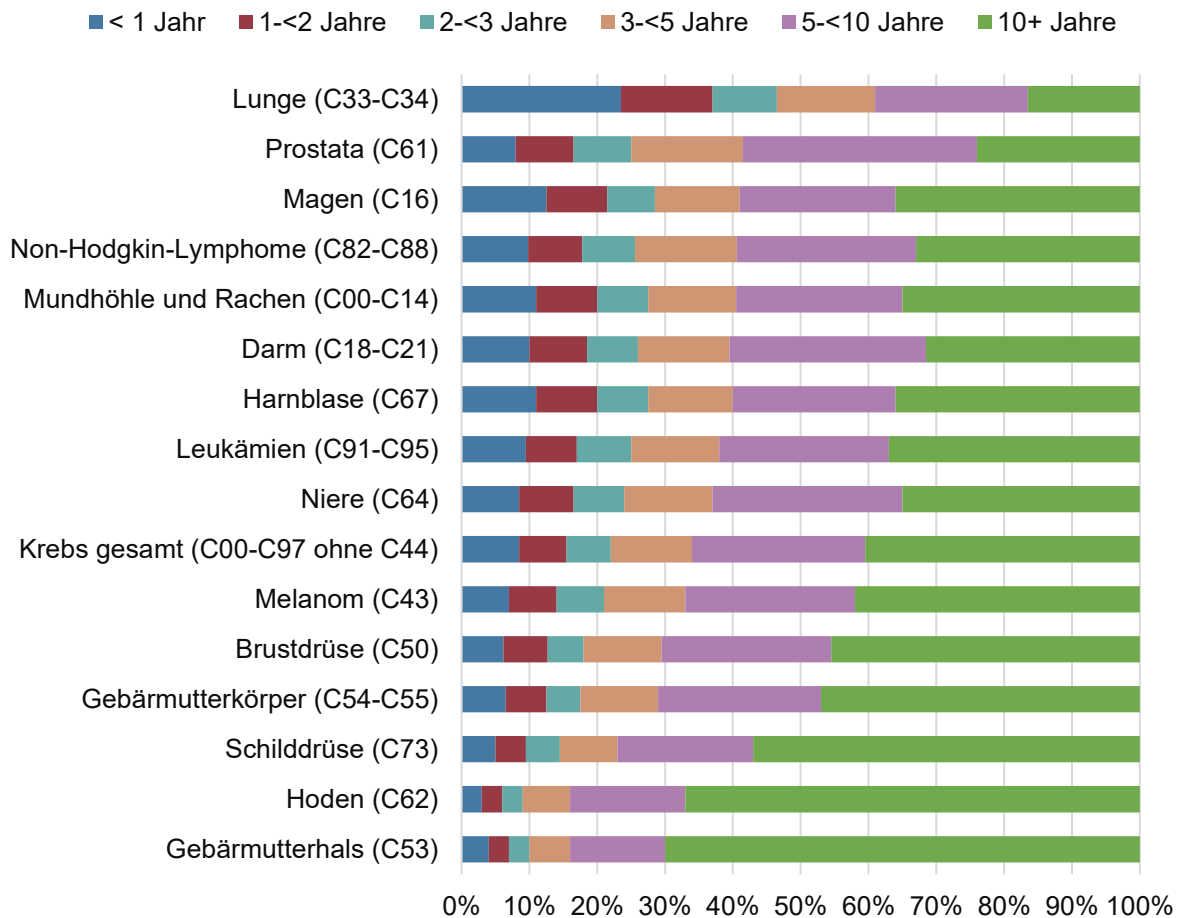


Abbildung 2-6: Proportionale Verteilung der cancer survivors nach Zeit seit Diagnose für die 15 häufigsten Tumorentitäten in Deutschland 2014 (modifiziert nach (86))

Der Anteil von rund 3% an Lungenkrebsüberlebenden an allen Krebsüberlebenden ist auch vergleichbar mit aktuellen Zahlen aus den USA (47). Auch hier liegt bei der Mehrheit (60%) der Lungenkrebsüberlebenden die Diagnose weniger als 5 Jahre zurück (47).

2.3 Lebensqualität

2.3.1 Das Konstrukt Lebensqualität

Um die Auswirkungen einer Krankheit oder deren Behandlung zu evaluieren werden in der Onkologie seit jeher traditionelle Endpunkte, wie Tumoransprechen (tumor response), lokale Kontrolle (local control), krankheits- / progressionsfreies Überleben (disease-/progression-free survival) oder allgemeines Überleben (overall survival) herangezogen. Symptomlinderung und Minimierung des Einflusses der Erkrankung auf die körperliche und psychosoziale Funktion des Patienten sind jedoch als zentrales Behandlungsziel, insbesondere bei chronischen Erkrankungen, in den letzten Jahrzehnten immer mehr in den Fokus gerückt (vgl. Abschnitt „Bedeutung von Lebensqualität in Forschung und Versorgung“). Um ein umfassenderes Bild der gesamten Krankheits- und Behandlungsfolgen zu liefern, ist es entscheidend, auch die entsprechenden, meist multidimensionalen, Auswirkungen auf das Leben und subjektive Wohlbefinden der Patienten zu erheben. Die formale Evaluation dieser Aspekte nimmt eine wichtige Rolle ein, die dabei helfen kann, negative und positive Auswirkungen der Behandlung abzuwägen und auf dieser Basis Therapien zu evaluieren, Therapieentscheidungen zu lenken, gesundheitsökonomische Evaluationen durchzuführen und Allokationsentscheidungen zu optimieren (98). Obwohl auch durch den Arzt erhobene klinische Beurteilungen wichtige Informationen zur Einschränkung der körperlichen Aktivität und Krankheitschwere liefern können, sind diese nicht geeignet, um die subjektive Perspektive des Patienten adäquat abzubilden. Selbiges gilt für Pflegende, Angehörige oder andere Personen. Nur der Patient selbst weiß, wie sehr er sich durch die Krankheit beeinträchtigt fühlt und welche Nebenwirkungen einer Behandlung er bereit ist, in Kauf zu nehmen (41). Daher ist es heute akzeptierter Standard, dass der Patient selbst die primäre Informationsquelle für die subjektive Einschätzung seiner Gesundheit und Auswirkungen auf sein Leben sein muss und seine Perspektive in der Therapiewahl berücksichtigt werden sollte (98).

Patient-Reported Outcomes

Als Oberbegriff für alle Informationen, die direkt vom Patienten stammen, hat sich der Begriff *Patient-Reported Outcome* (PRO) etabliert. Hierunter werden unterschiedliche Konzepte zur Messung subjektiv empfundener Gesundheitszustände subsummiert (99). Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) definiert PRO als „any report of the status of a patient’s health condition that comes directly from the patient, without interpretation of the patient’s response by a clinician or anyone else“ ((100), S.2). Zwei Kennzeichen sind wesentlich bei PROs: der Patientenbericht und die dem Patienten überlassene Deutungshoheit (99). Inhaltlich geformt wird der Begriff durch das Zuteilen von Konstrukten wie (gesundheitsbezo-

gener) Lebensqualität, Gesundheitszustand (health status), Symptomwahrnehmung, Funktionsfähigkeit, Wohlbefinden, Behandlungszufriedenheit und Therapieadhärenz (101). Bei vielen PROs gibt es konzeptionelle Überschneidungen und oft fehlt eine allgemeingültige Definition. Dadurch werden in der Literatur verwandte Konzepte fälschlicherweise oft synonym verwendet. Eine genaue Differenzierung zwischen angewandten Konzepten sollte jedoch immer stattfinden, um methodische Klarheit und eine valide Interpretation der Ergebnisse zu erzielen.

Vor diesem Hintergrund wurden verschiedene Ansätze entwickelt, die darauf abzielen, unterschiedliche Konstrukte, deren Beziehungen, Wechselwirkungen und äußere Einflüsse in einem gemeinsamen Modell abzubilden (102). Das in der Literatur am breitesten perzipierte Modell stammt von Wilson und Cleary (103). Sie veröffentlichten 1995 ein fünfstufiges Modell der Beziehungen zwischen verschiedenen klinischen Zielgrößen einschließlich individueller und umweltbezogener Einflüsse in einem konzeptuellen Modell der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Abbildung 2-7).

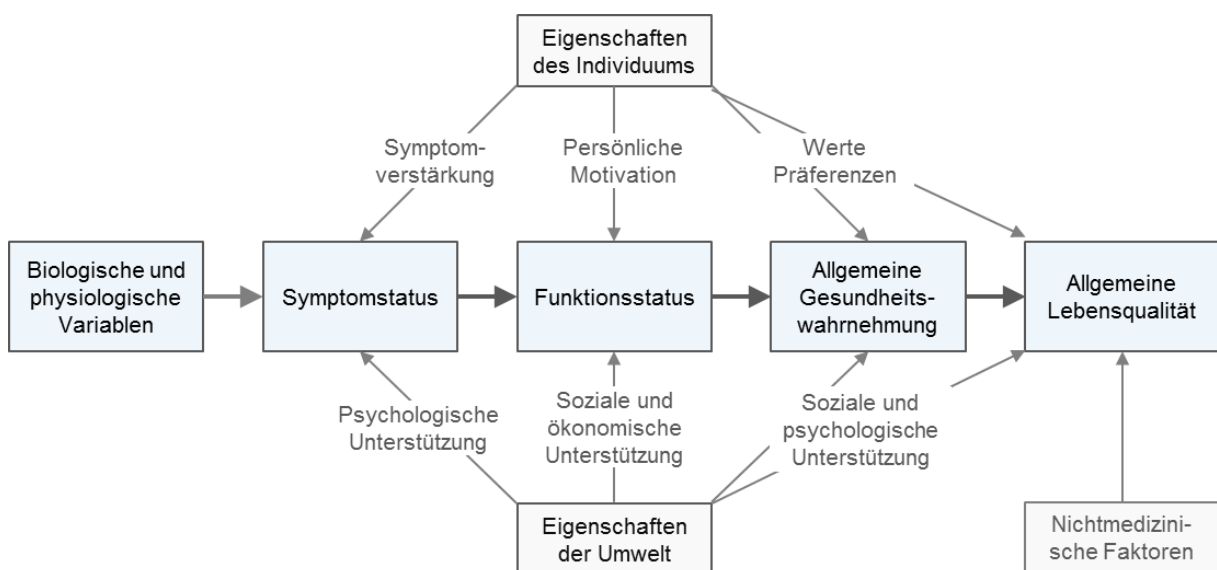


Abbildung 2-7: Beziehungen zwischen Patientenoutcomes in einem konzeptuellen Modell der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Wilson und Cleary (103)

Ferrans et al. benutzten das Modell von Wilson und Cleary als Grundlage für die Ableitung eines überarbeiteten Modells der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (104). Auch dem integrierten Modell für Gesundheitsoutcomes von Valderas und Alonso (105) liegt das Wilson-und-Cleary-Modell zugrunde. Sie erweiterten es jedoch um Komponenten aus dem, ebenfalls sehr verbreiteten, Modell der Funktionsfähigkeit und Behinderung der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) der WHO (106).

Lebensqualität und Gesundheitszustand

Für das Konstrukt *Lebensqualität* gibt es zahlreiche Definitionen. Die WHO definiert Lebensqualität als "individuals' perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns" ((107), S.153). Es handelt sich um ein breit gefächertes Konzept, das in komplexer Weise in einen kulturellen, sozialen und umweltbezogenen Kontext eingebettet ist. Die WHO identifizierte sechs verschiedenen Domänen, die die Kernaspekte der Lebensqualität beschreiben (107-109):

- körperliche Gesundheit (z. B. Energie, Fatigue)
- psychischer Zustand (z. B. positive Gefühle)
- Grad der Unabhängigkeit (z. B. Mobilität)
- soziale Beziehungen (z. B. soziale Unterstützung)
- persönliche Überzeugungen (z. B. Sinn im Leben)
- Beziehung zu den wichtigsten Merkmalen seiner Umgebung und Umwelt (z. B. Zugang zur Gesundheitsversorgung)

Dabei ist anzumerken, dass einzelne Komponenten wie z.B. die körperliche Gesundheit, Symptome o.Ä. nicht gleichbedeutend mit Lebensqualität sind. Sie wirken sich jedoch auf diese aus, sind messbar und somit Teil der Erhebung der Lebensqualität (110). Lebensqualität ist ein multidimensionales Konstrukt, das einer subjektiven Einschätzung jedes Einzelnen bedarf. Somit kann sie unterschiedliche Bedeutungen für unterschiedliche Personen und unterschiedliche Kontexte einnehmen (111).

Um den spezifischen Anforderungen der klinischen Forschung, Gesundheitsversorgung und regulatorischen Institutionen Rechnung zu tragen und konzeptuelle Mehrdeutigkeiten zu vermeiden, wird häufig der Begriff *gesundheitsbezogene Lebensqualität* verwendet (111). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bezieht sich auf die subjektive Einschätzung des Patienten hinsichtlich der Auswirkungen eines bestimmten Gesundheitszustandes oder dessen Behandlung auf körperliche, psychische und soziale Aspekte seines täglichen Lebens (100, 101). Obwohl es keine allgemeingültige Definition gibt, werden zur Beschreibung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität meist folgende Dimensionen einbezogen: allgemeine Gesundheit, körperliche Funktionalität, körperliche Symptome und Toxizität, emotionale Funktionalität, kognitive Funktionalität, Rollenfunktion, soziales Wohlbefinden und Funktionalität, sexuelle Funktionalität sowie existentielle Aspekte (111). In der Onkologie stellt die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittlerweile eines der wichtigsten PRO dar. Die Quality of Life Group der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) definiert Lebensqualität als "an individual's overall satisfaction with life and general sense of personal well-being"

((112), S.1). Der Zustand des Wohlbefindens setzt sich dabei aus zwei Komponenten zusammen: der Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten auszuführen, die das körperliche, psychische und soziale Wohlbefinden widerspiegeln, und der Zufriedenheit des Patienten mit dem Level an Funktion und Kontrolle der Krankheit (112).

Ein sehr eng verwandtes Konstrukt ist der *Gesundheitszustand* (health status). Die WHO definiert health status als „a description and/or measurement of the health of an individual or a population at a particular point in time against identifiable standards, usually by reference to health indicators“ ((109), S.12). Es bezieht sich somit auf den Zustand der Gesundheit einer Person oder Bevölkerung, gemessen an definierten Standards oder Indikatoren. Laut einer im Lancet veröffentlichten Abhandlung über die Bedeutung der Differenzierung des Gesundheitszustandes von der (gesundheitsbezogenen) Lebensqualität wird diese grundlegende Unterscheidung in Studien mit PRO-Erhebung oft vernachlässigt, so dass die Konzepte unscharf werden (113). Es ist jedoch wichtig zu unterscheiden, dass sich der Gesundheitszustand darauf bezieht, wie positiv oder negativ Menschen über ihre *Gesundheit* denken - während sich Lebensqualität (und gesundheitsbezogene Lebensqualität) darauf bezieht, wie positiv oder negativ Menschen (oder Patienten) ihr *Leben* wahrnehmen. Anstrengungen, eine ausgezeichnete Gesundheit zu erreichen, könnten sogar die Lebensqualität reduzieren und umgekehrt (113). Die Bedeutung der konzeptionellen Trennschärfe wird deutlich, wenn mit einem health status Instrument die Auswirkungen einer bestimmten Behandlung auf die (gesundheitsbezogene) Lebensqualität bewertet werden soll. Die Schlussfolgerungen können dann irreführend sein. Zeigt das Instrument beispielsweise keinen Effekt, so könnten Kliniker fälschlicherweise annehmen, dass eine Therapie die Lebensqualität nicht beeinträchtigt, wenngleich die Daten lediglich zeigen, dass die Therapie die subjektive Gesundheit nicht beeinträchtigt (113). Aus diesem Grund sehen die relevanten Behörden in Deutschland, z. B. der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Messungen zum Gesundheitszustand nicht als valides Kriterium für die Beurteilung der Lebensqualität an.

Bedeutung von Lebensqualität in Forschung und Versorgung

Lange Zeit konzentrierten sich Studien zur Wirksamkeit der Behandlung von Lungenkrebs in der Regel auf das Gesamtüberleben oder Surrogatendpunkte wie das krankheitsfreie Überleben oder das progressionsfreie Überleben (68). Die Lebensqualität wurde oft vernachlässigt und galt bis in die 1980er Jahre als „soft science“ (114). Dies mag mitunter an einem mangelnden Fokus auf gesundheitspezifische Dimensionen sowie den damals noch nicht ausgereiften psychometrischen Eigenschaften der Erhebungsinstrumente zusammenhängen (114). Lebensqualität ist jedoch erwiesenermaßen ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben bei Lungenkrebspatienten (115-118) und wird für die Patienten als sehr wichtiger

Endpunkt eingestuft (119, 120). Mittlerweile gelten Lebensqualitätsendpunkte in der Entwicklung der modernen, personalisierten onkologischen Therapie daher als hoch relevant. So wird Lebensqualität in zunehmendem Maße in klinischen Studien als Endpunkt integriert (121) und wird auch als Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit neuer Therapieverfahren, die häufig nur geringe oder keine Unterschiede in der Überlebenszeit mit sich bringen, in Zulassungsentscheidungen von FDA und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) einbezogen (122). Auch zahlreiche andere wichtige nationale und internationale Institutionen, wie u. a. der G-BA, das IQWiG, die ASCO und die International Society for Quality of Life Research (ISOQOL), unterstreichen in ihren Statuten die Wichtigkeit von Lebensqualität als essentielle Zielgröße in der klinischen Forschung und ihrer Bedeutung als Grundlage für Entscheidungen in der Gesundheitsversorgung, Therapieentscheidungen, Evaluationen der Versorgungsqualität und Nutzenbewertung (99, 114, 123-126). So wird in Deutschland seit Einführung des Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetzes (AMNOG) im Jahr 2011 der Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a Sozialgesetzbuch (SGB) fünftes Buch (V) durch den G-BA bewertet (127). Für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, welcher maßgebliches Kriterium für die anschließenden Erstattungspreisverhandlungen ist, werden nur bestimmte Endpunkte, darunter die Lebensqualität, als patientenrelevant und somit als Bewertungsgrundlage akzeptiert. Entsprechend ist der Nutzen eines Arzneimittels gemäß G-BA der patientenrelevante therapeutische Effekt hinsichtlich der Verbesserung der Morbidität, Mortalität und Lebensqualität sowie Verringerung von Nebenwirkungen (125).

Anzumerken bleibt, dass Lebensqualität und andere PROs keinen Ersatz für andere klinische und biomedizinische Endpunkte darstellen, sondern zusätzlich zu den traditionelleren Endpunkten einen Mehrwert für die Forschung und Versorgung der Patienten liefern (128). In diesem Zusammenhang gibt es einen großen Bedarf an stärkerer Integration von PRO-Ergebnissen mit den üblichen biomedizinischen Endpunkten wie der Krebsansprechrate, dem Gesamtüberleben oder progressionsfreien Überleben, z. B. durch gemeinsame Modellierung oder Bericht der Ergebnisse in einer gemeinsamen Publikation, um umfassendere Analysen und integrierte Ergebnisse und Bewertungen für Therapieentscheidungen und die Patientenversorgung zu erreichen (128-130).

2.3.2 Evaluation von Lebensqualität bei Lungenkrebspatienten

Als *Clinical outcome assessments (COA)* bezeichnet die FDA übergeordnet alle Messinstrumente, die beschreiben oder widerspiegeln, wie sich ein Patient fühlt, funktioniert oder überlebt (131). Laut International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Clinical Outcomes Assessment Emerging Good Practices for Outcomes Research Task Force

umfasst dies alle auf den Patienten bezogenen Erhebungen, die als Outcomes in klinischen Studien verwendet werden und die durch menschliche Entscheidungen, Beurteilungen oder Motivation beeinflusst werden können (132). COAs liefern als Ergebnis in der Regel eine Klassifizierung oder einen Score (kategorial oder stetig), die das entsprechende klinische Outcome repräsentieren (132). Beispiele hierfür stellen Fragebögen zur Erfassung von Symptomen, Symptomschwere, Funktion, Performance-Status oder auch Performance-Tests dar. Je nach Art der Erhebung bzw. der Person, durch die die Erhebung stattfindet, werden vier verschiedene Typen von COAs unterschieden: PRO-Messinstrumente, Observer-reported outcome (ObsRO)-Messinstrumente, Clinician-reported outcome (ClinRO)-Messinstrumente und Performance Outcomes (PerfO)-Messinstrumente (131). PROQOLID™, eine umfassende Online-Datenbank, die akademische Forscher, Ärzten, Studenten, Pharmaunternehmen, Gesundheitsbehörden und internationalen Organisationen bei der Suche und Bewertung von COAs unterstützt, umfasst derzeit bereits mehr als 2.700 COA-Instrumente (133)

Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität

Für die Messung der Lebensqualität sind, wie zuvor beschrieben, PRO-Messinstrumente das Mittel der Wahl. Seit Beginn der Lebensqualitätsforschung wurden zahlreiche entsprechende Erhebungsinstrumente in Form von standardisierten, psychometrisch getesteten Fragebögen entwickelt. Traditionell werden PRO-Messinstrumente in generische und krankheitsspezifische Fragebögen unterschieden. *Generische Instrumente* sind für ein breites Einsatzspektrum bestimmt und können bei fast jeder Erkrankung, oft auch bei gesunden Personen, angewendet werden. Damit ermöglichen sie Vergleiche zwischen verschiedenen Patientenpopulationen, Personengruppen und der Allgemeinbevölkerung (111). Andererseits richten sie sich jedoch nicht gezielt auf die Aspekte, die für bestimmte Patientengruppen besonders relevant sind und sind daher oft nicht sensitiv genug, entsprechende Unterschiede zu erkennen (111). Beispiele für weit verbreitete generische PRO Fragebögen sind z. B. der Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) (134) oder das World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument (WHOQOL-100) (135). Um dieses Manko zu überwinden, wurden *krankheitsspezifische, entitätsspezifische und behandlungsspezifische Instrumente* entwickelt. Sie ermöglichen die Erhebung von maßgeschneiderten Informationen zu einem spezifischen Krankheitsbild, einer bestimmten Entität oder Behandlung. Auf dieser Basis können Änderungen, Komplikationen und Konsequenzen erfasst werden, die jeweils besonders relevant sind (111). Dadurch sind sie insbesondere für die klinische Forschung und Versorgung von zentraler Bedeutung. Mit krebsspezifischen Lebensqualitäts-Messinstrumenten können z. B. Vergleiche über Diagnosen und Tumorstadien hinweg für verschiedene Krebspopulationen angestellt werden. In klinischen Studien mit Lungenkrebspatienten wird am häufigsten der

EORTC Quality of Life Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30 (136)) zusammen mit dem entitätsspezifischen, supplementären Lungenkrebsmodul QLQ-LC13 (137) bzw. dessen Update QLQ-LC29 (138) zur Messung der Lebensqualität verwendet (vgl. Kapitel 4.1.2.1). Aber auch der Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung Cancer (FACT-L), bestehend aus FACT-General (FACT-G)-Items und der FACT-Lung Cancer Subscale (FACT-LCS) (139) sowie die Lung Cancer Symptom Scale⁷ (LCSS) (140) werden häufig zur Messung der Lebensqualität von Lungenkrebspatienten eingesetzt (141).

Da die alleinige Einteilung in generisch oder krankheitsspezifisch jedoch meist nicht ausreichend ist und sich auch krankheitsspezifische Fragebögen untereinander in vielen weiteren relevanten Kriterien unterscheiden können (111), haben Valderas und Alonso, auf der Basis des zuvor beschriebenen integrierten Modells für Gesundheitsoutcomes (vgl. Kapitel 2.3.1), ein Klassifikationssystem für die Einteilung von PRO-Instrumenten entwickelt (105). Dieses umfasst verschiedene Kategorien in Bezug auf drei Leitkonzepte: das Konstrukt, die Population und die Messung (Tabelle 2-5).

Tabelle 2-5: Klassifikationssystem für PRO-Messinstrumente nach Valderas und Alonso 2008 (105)

Achse	Kategorien
A. Konstrukt	A1. Symptome (gemäß ICD-10) A2. Funktionaler Status (gemäß ICF) A3. Wahrnehmung der Gesundheit A4. Lebensqualität A5. andere gesundheitsbezogene Konstrukte (z. B. Behandlungszufriedenheit, Benachteiligung, Resilienz usw.)
B. Population	B1. Alter (alle Altersklassen, Erwachsene, ältere Personen usw.) B2. Geschlecht (alle Geschlechter, Männer, Frauen) B3. Erkrankung (gemäß ICD-10) B4. Kultur (Dyade von Land und Sprache)
C. Messung	C1. Metrik (bezogen auf Psychometrie, Klinimetrie, Ökonometrie etc.) C2. Dimensionalität (Index, Profil, Index und Profil) C3. Adaptierbarkeit (Vollständig standardisiert, teilweise individualisiert, vollständig individualisiert)

Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision, ICF: International Classification of Functioning, Disability and Health, PRO: patient-reported outcome

Ein entsprechendes Klassifikationssystem ermöglicht somit eine wesentlich granularere Unterscheidung verschiedener PRO-Instrumente. Hervorzuheben ist hierbei u. a. auch das Krite-

⁷ Die LCSS misst die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Fokus auf der Linderung und der Kontrolle von Lungenkrebsymptomen.

rium der Dimensionalität. *Profilinstrumente* beschreiben die Einzelwerte in verschiedenen Dimensionen und erstellen somit ein deskriptives Profil. *Indexinstrumente* aggregieren hingegen die Einzelwerte zu einem Indexwert. *Utility Instrumente* (auch Präferenzinstrumente) gewichten solche Indizes mittels Utilities. Dabei handelt es sich um Werte, die auf der Grundlage von Präferenzen für diskrete Gesundheitszustände oder Kombinationen von Gesundheitszuständen von Referenzpopulationen (Patienten, Allgemeinbevölkerung, Experten usw.) ermittelt werden. Hierfür werden Methoden aus dem Bereich der Ökonometrie auf der Grundlage der Entscheidungstheorie verwendet (105, 110, 111). Utility-Indizes liegen üblicherweise zwischen 0 (Tod) und 1 (perfekte Gesundheit) und spielen insbesondere für gesundheitsökonomische Evaluationen und die Bestimmung von qualitätskorrigierten Lebensjahren (QALYs) eine wichtige Rolle. Weitere Merkmale der Messung, in denen sich PRO-Fragebögen unterscheiden können, beziehen sich z. B. auf die Art der Fragen (objektive Fragen zielen z. B. auf die Häufigkeit und Schwere eines Symptoms ab, während subjektive Fragen darauf ausgerichtet sind, wie das Symptom oder der Zustand das Leben des Patienten beeinflusst), das Antwortformat (Likert-Skala, visuelle Analogskala etc.) oder den zugrundeliegenden Zeithorizont (z. B. Evaluation der letzten 24 Stunden, 7 Tage, 4 Wochen) (110).

Die Güte eines PRO-Instruments kann u. a. durch die psychometrischen Eigenschaften Reliabilität, Validität und Responsivität beurteilt werden, aber auch durch Kriterien des Konzept- und Messmodells, der Interpretierbarkeit, Anwendbarkeit uvm. (142). Zur standardisierten Bewertung von PRO-Messinstrumenten wurden verschiedene Checklisten entwickelt wie z. B. das EMPRO (Evaluating the Measurement of Patient-Reported Outcomes) Tool (143), die von Cochrane vorgeschlagene Checklist for Describing and Assessing PRO Measures in Clinical Trials nach Guyatt (144, 145) oder die acht von Fitzpatrick et al. (146) vorgeschlagenen Kriterien zur Evaluation von PRO-Instrumenten in klinischen Studien.

Herausforderungen bei der Messung der Lebensqualität von Lungenkrebspatienten

Bei der Messung der Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden gibt es einige spezifische Herausforderungen, die es zu beachten gilt. So handelt es sich vorwiegend um ältere Patienten. Dies muss beim Setting und der Auswahl der Erhebungsmethoden berücksichtigt werden. So sind Lungenkrebspatienten altersbedingt auch häufig komorbide, was die Lebensqualitätserhebung beeinflussen kann (147) (vgl. Kapitel 2.4.3). Die verhältnismäßig geringen Überlebensraten und die oft rapiden Verschlechterungen der Erkrankung und des Gesundheitszustandes bei Patienten mit fortgeschrittenen Lungenkarzinomen können darüber hinaus bei Datenerhebungen im Zeitverlauf zu einem hohen Drop Out führen (attrition) (148). Fehlende Daten sind eines der wichtigsten Probleme bei der Analyse und Interpretation von Lebensqualitätsergebnissen (148). Neben dem Problem der dadurch reduzierten statistischen Power zum Aufdecken von klinisch relevanten Unterschieden stellen damit verbundene Verzerrungen ein

häufiges Problem dar, denn Patienten, die im Verlauf mehr fehlende Daten haben, haben oft eine geringere Ausgangs-Lebensqualität und/oder einen schlechteren Krankheits- bzw. Lebensqualitätsverlauf im Vergleich zu Patienten, die bis zum Ende der Studie vollständige Erhebungen haben (147-149). Auch bei epidemiologischen Studien mit Lungenkrebsüberlebenden zeigt sich häufig eine geringere Teilnahmerate als bei Krebsüberlebenden anderer Entitäten (150). Dies mag ebenfalls mit dem oftmals eingeschränkten Gesundheitszustand, aber auch mit spezifischen sozioökonomischen und psychosozialen Aspekten sowie wahrgenommener Stigmatisierung in dieser Patientenpopulation zusammenhängen (vgl. Kapitel 2.4).

Darüber hinaus sind auch bei der Evaluation der Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden klassische Verzerrungsquellen von PRO-Erhebungen zu berücksichtigen und möglichst bereits in der Designphase zu adressieren. Dazu zählen beispielsweise Recall Bias, Selective Reporting Bias, soziale Erwünschtheit, Halo-Effekte usw. Darüber hinaus kann auch Response Shift ein Problem, insbesondere für longitudinale Datenerhebungen, darstellen. Dabei handelt es sich um eine Veränderung des Bewertungsmaßstabes für die subjektiv empfundene Lebensqualität im Laufe der Auseinandersetzung mit der lebensbedrohlichen Erkrankung (111, 128). Dies resultiert häufig in einer Änderung der Lebensqualitätsdomänen, in denen Beobachter keine Gründe für eine Änderung festgestellt hätten (128).

Guidelines für Lebensqualitätsstudien

Für die Durchführung, Interpretation und den Bericht von Lebensqualitätsstudien existieren mittlerweile zahlreiche Guidelines (z. B. von der FDA (100), dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) bei der EMA (151, 152) oder die Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) PRO extension (153)) (vgl. hierzu Übersicht in Tabelle A 1 im Anhang). Seit 2020 stehen mit der Veröffentlichung der Guideline des Setting International Standards in Analyzing Patient-Reported Outcomes and Quality of Life endpoints (SISAQOL) consortium, einem internationalen, multidisziplinären Konsortium unter der Leitung der EORTC, nun auch erstmals internationale Empfehlungen zu Standards in der Analyse von Lebensqualitäts- und PRO-Daten in randomisierten kontrollierten Studien mit Krebspatienten zur Verfügung (154). Darüber hinaus existieren zahlreiche Standardwerke, darunter z. B. die von Fayers und Machin (111) sowie Fairclough (110).

2.4 Survivorship-Themen und Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden

Der Erhalt ihrer Lebensqualität ist, neben der Überlebenszeit, für Krebspatienten von zentraler Bedeutung, auch und gerade bei Erkrankungen mit ungünstiger Prognose wie Lungenkrebs (119, 120). Aufgrund der zunehmenden Berücksichtigung von Lebensqualität als Endpunkt in

klinischen Studien (121) ist der kurzfristige Einfluss der Lungenkrebserkrankung auf die Lebensqualität der Patienten relativ gut untersucht (147, 155-158). Eine so schwerwiegende Erkrankung, die ein vitales Organ wie die Lunge betrifft, und deren Behandlung können jedoch auch Jahre nach der Diagnose und akuten Überlebensphase noch Auswirkungen auf das Leben der Patienten haben. Zu unterscheiden ist hier generell zwischen *Kurzzeiteffekten*, wie z. B. akuten Nebenwirkungen der Therapie, die nach der Behandlung wieder abklingen, *Langzeiteffekten*, die bereits während der akuten Krankheit oder Behandlung auftreten und über Jahre anhalten können, und *Spätfolgen*, die erst lange Zeit nach der Erkrankung oder Behandlung eintreten. Aus vorhandenen Studien ist bekannt, dass die Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden nicht nur hinter der alters- und geschlechtsstandardisierten Allgemeinbevölkerung (159-161), sondern häufig auch hinter der von Überlebender anderer Krebsarten zurückbleibt (4, 5, 162, 163). Doch welche Faktoren werden dabei im Einzelnen als belastend empfunden und wirken sich auf das Leben von Lungenkrebsüberlebenden aus?

Literaturreview zur Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden

Zur Erhebung des Forschungsstandes zur Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden sowie deren Determinanten wurde eine systematische Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE via PubMed durchgeführt⁸. Hierfür wurden epidemiologische Studien eingeschlossen, die zwischen 01/2000 und 07/2020 publiziert wurden, Lungenkrebsüberlebende (NSCLC oder NSCLC+SCLC) untersuchten, von denen mindestens ein Teil der Stichprobe ein Jahr oder länger nach Diagnose war, und deren Lebensqualität evaluierten⁹. Da die Literaturerhebung als Basis und Einordnung für die Analysen im Rahmen dieser Arbeit dienen sollte, welche sich auf NSCLC-Patienten fokussieren (vgl. Kapitel 3.2 und 4), wurden Studien, die ausschließlich SCLC-Patienten umfassten, ausgeschlossen. Ebenso wurde die Eingrenzung auf Überlebende ≥ 1 Jahr nach Diagnose vorgenommen, da das primäre Forschungsinteresse Patienten galt, die die erste akute Phase des Überlebens hinter sich hatten.

Die Erhebung des entsprechenden Forschungsstandes brachte zahlreiche Studien hervor. Diese unterscheiden sich jedoch zum Teil erheblich in ihren Populationen, Zielsetzungen und Methoden. Tabelle 2-6 umfasst einen ersten Überblick über die eingeschlossenen Studien

⁸ Suchbegriffe umfassten jeweils die Mesh Terms "Lung Neoplasms", "Quality of Life" und "Survivors". Aufgrund der oft nicht trennscharfen Unterscheidung zwischen Lebensqualität, Gesundheitszustand und verwandten Konstrukten in den Originalstudien wurden auch Studien, deren Messinstrumente eigentlich den Gesundheitszustand erheben, bei der Literatursuche eingeschlossen.

⁹ Nicht eingeschlossen wurden: Anwendungsbeobachtungsstudien / Post authorization studies (PAS) zu spezifischen Wirkstoffen, Studien ausschließlich mit SCLC-Patienten und gesundheitsökonomische Evaluationen / Modelle

spezifisch für Lungenkrebsüberlebende. Weitere Details zur Methodik sowie eine Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse dieser Studien finden sich in Tabelle A 2 im Anhang.

Tabelle 2-6: Übersicht zu eingeschlossenen Studien zur Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden ≥ 1 Jahr nach Diagnose

Autor Jahr	Land	Design	n	Diagnosen	Zeit seit Diagnose [Jahre]	Therapien	Referenz
Fevrier 2020	USA	Prospektive Kohorte	201	NSCLC	≥ 1 (bei letztem FU)	OP (sublobäre Resektion vs. Lobektomie)	(164)
Yoo 2020	Südkorea	Querschnitt	92	NSCLC	$0 \geq 3$	OP, Chemo \pm andere	(165)
D'Silva 2018	Kanada	Querschnitt	127	NSCLC, SCLC	$\bar{O} 6,4 \pm 3,9$	OP, Chemo	(166)
Ran 2017	China	Querschnitt	55	NSCLC, inoperabel	≥ 5	RT, Chemo	(167)
von Verschuer 2017	Deutschland	prospektive Kohorte	1239	NSCLC, inoperabel	≥ 3 (bei letztem FU)	Systemische Therapie	(168)
Rauma 2015	Finnland	Querschnitt	230	NSCLC	$\bar{O} 5,4 \pm 2,5$ Median: 4,9 (2,0-11,1)	OP	(160)
Ilonen 2010		Prospektive Kohorte	53		≥ 2 (bei letztem FU)	OP (Lobektomie vs. Bilobektomie; + z. T. Chemo oder RT)	(169)
Ilonen 2007		Querschnitt	31		Median: 2,8 (0,7-7,2) (seit OP)	OP + Chemo \pm RT	(159)
Leach 2015	Kanada	Querschnitt	66	NSCLC, SCLC	$\bar{O} 2,6 \pm 1,9$ (0,3 - 11,5)	OP, Chemo, RT	(170)
Chang 2015	Taiwan	Querschnitt	231	Lungenkrebs	$\bar{O} 2,1 \pm 2,3$	OP	(171)
Wang 2015	China	Querschnitt	701	Lungenkrebs	< 2 (24%), 2-5 (32%), 6-10 (25%), >10 (19%)	alle	(172)
Gralla 2014	USA	Querschnitt (Onlinebefragung)	660	NSCLC, SCLC, krankheitsfrei	$< 0,5$ (25%), > 2 (13%)	alle	(173)
Wintner 2013	Österreich	prospektive Kohorte	187	NSCLC, SCLC	$\bar{O} 0,1 \pm 0,1$ (bei 1. Chemo), $\bar{O} 1,7 \pm 1,1$ (bei ≥ 3 . Chemo)	Palliative Chemotherapie \pm OP	(174)
Sterzi 2013	Italien	Querschnitt	67	NSCLC, krankheitsfrei, rezidivfrei	≥ 5 (5-7)	OP \pm andere Therapien	(175)
Chan 2012	China	Querschnitt	48	Lungenkrebs, behandlungsfrei	Median 1,0 (IQR 0,8 - 1,5)	alle	(176)
Li 2002			51	NSCLC	$\bar{O} 3,0 \pm 2,2$ Median 2,4 (0,5-6,7)	OP (Lobektomie: VATS vs. Thorakotomie)	(177)
Möller 2012	Schweden	prospektive Kohorte	166	Lungenkrebs	≥ 2 (bei letztem FU)	OP \pm Chemo \pm RT	(178)
Yun 2012	Südkorea	Querschnitt	830 (und 1000 Kontrollen)	NSCLC, SCLC, kurative Behandlung,	Median 4,1 (1,0-8,6)	OP \pm Chemo \pm RT	(161)

Kim 2014			829 (+1000 Kontrol- len)	rezidivfrei, krankheitsfrei			(179)
Jung 2018			830		$\emptyset 4,2 \pm 1,6$		(180)
Lagerwaard 2012	Nieder- lande	Prospek- tive Kohorte	382	NSCLC	≥ 2 (bei letz- tem FU)	RT (SABR)	(181)
Yang 2012	USA	Prospek- tive Kohorte	447 (initiale Kohorte: 6252)	NSCLC, SCLC, ≥ 5 Jahre nach Diagnose, Re- zidive zulässig	≥ 5	alle	(182)
Solberg 2012			1937 (Sub- sample: 256)		$\emptyset 4,2 \pm 2,9$ (1-12)		(183)
Sloan 2012			2442	NSCLC	≤ 10		(117)
Sloan 2012			1299				(184)
Rausch 2012			1149	NSCLC, SCLC, ≥ 5 Jahre nach Diagnose, Re- zidive zulässig	< 3 (38%), 3-5 (31%), ≥ 5 (31%)		(185)
Rausch 2010							(186)
Clark 2008			272		$\emptyset 5 (\geq 5)$		(187)
Svobodník 2004			650		0,5-4,0		(188)
Garces 2004			1028		0,5-3,0		(189)
Widder 2011	Nieder- lande	prospek- tive Kohorte	229	NSCLC, inoperabel	≥ 1 (bei letz- tem FU)	RT (SABR vs. 3D-konformal)	(190)
Ostroff 2011	USA	Quer- schnitt	359 (+699 Kontrol- len)	NSCLC	$\emptyset 3,5$ (1-6)	OP	(191)
Lowery 2014			183		$\emptyset 2,9 \pm 1,2$ (1-6)		(192)
Krebs 2012							(193)
Feinstein 2010			342		$\emptyset 3,5$		(194)
Coups 2009			175		$\emptyset 3,6 \pm 1,2$ (1-6)		(195)
Kepka 2011	Polen	Prospek- tive Ko- horte	291	NSCLC, krankheitsfrei	Median: 2,1 (1,5-5,1)	OP \pm postopera- tive RT	(196)
van der Voort van Zyp 2010	Nieder- lande	Prospek- tive Kohorte	39	NSCLC, inoperabel	≥ 2 (bei letz- tem FU)	RT (SABR)	(197)
Grutters 2010	Nieder- lande	Quer- schnitt	260	NSCLC, Rezidive zulässig	$\emptyset 2,6 \pm 1,0$ (0,8-4,8)	alle	(158)
Ferguson 2009	USA	Quer- schnitt	124	NSCLC	$\emptyset 2,6 \pm 1,5$ (0,3 -4,6)	OP	(198)
Ozturk 2009	Türkei	Quer- schnitt	28	NSCLC	Median: 3,8 (2,1-10,4)	RT + z. T. OP und/oder Chemo	(199)
Schulte 2009	Deutsch- land	Prospek- tive Kohorte	159	NSCLC	≥ 2 (bei letz- tem FU)	OP (Bilobektomie/ Lobektomie vs. Pneumonektomie)	(200)
Schulte 2010			131			OP (Bilobektomie/ Lobektomie)	(201)

Kenny 2008	Australien	Prospektive Kohorte	163	NSCLC	≥2 (bei letztem FU)	OP	(202)
Gooneratne 2007	USA	Fall-Kontroll	76 (und 78 Kontrollen)	Lungenkrebs	Ø 8,0 ± 2,1 (5-18)	OP only (89.5%), OP+ RT± Chemo (11,5%)	(203)
Aoki 2007	Japan	prospektive Kohorte	33	NSCLC, krankheitsfrei	≥3 (bei letztem FU)	OP (VATS vs. Thorakotomie)	(204)
Nonaka 2006	Japan	Querschnitt	60	NSCLC	Ø 7,3 ± 0,4 (3,2-14,3)	OP	(205)
Sarna 2010	USA	prospektive Kohorte	119	NSCLC, weiblich, krankheitsfrei	Ø 2,2 ± 1,3 (0,5- 5,0)	OP (+andere)	(206)
Sarna 2002		Querschnitt	142	NSCLC, krankheitsfrei, ≥5 Jahre rezidivfrei	Ø 10,4 ± 3.8 (5-22)	alle (97% OP)	(150)
Sarna 2004							(207)
Evangelista 2003							(208)
Maliski 2003		Qualitativ	29 (Sub-sample)		Ø 10,6 ± 4,3		(209)
Myrdal 2003	Schweden	Querschnitt	112 (und 121 Kontrollen)	Lungenkrebs	Ø 1,9 ± 1,0, Median 1,9 (0,3-4)	OP	(210)
Langendijk 2001	Niederlande	Prospektive Kohorte	164	NSCLC, inoperabel	Median: 0,7 (95% KI 0,6-0,9)	RT (60 Gy)	(211)
Trippoli 2001	Italien	Querschnitt	95	NSCLC	Ø 0,8 ± 1,6	alle	(212)

Verbundene Zeilen markieren Studien, die aus der gleichen Forschungsgruppe, -standort oder Datenbasis stammen.

Chemo: Chemotherapie, FU: Follow-up, IQR: Interquartilsabstand, k.A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, OP: Operation, RT: Strahlentherapie, SABR: stereotaktische ablative Radiotherapie, SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom, VATS: video-assistierte Thoraxoperation

Erwartungsgemäß war die Zahl der Studien speziell mit *Langzeitüberlebenden* nach Lungenkrebs (≥5 Jahre nach Diagnose) unter den eingeschlossenen Studien gering. Dabei sind insbesondere zwei Studien hervorzuheben. In einer großen US-amerikanischen Kohortenstudie von *Yang et al.* wurde die Lebensqualität sowie Prädiktoren für deren Änderung im zeitlichen Verlauf prospektiv bei n=447 NSCLC- und SCLC-Überlebenden ≥5 Jahre nach Diagnose untersucht (initiale Kohorte: n=6252) (182). Die Auswertung ist Teil des groß angelegten Epidemiology and Genetics of Lung Cancer Research Program der Mayo-Klinik in Rochester, Minnesota. Seit 1997 wird dort allen mit Lungenkrebs diagnostizierten Patienten die Teilnahme an der Kohortenstudie angeboten. Die Teilnahmequote liegt bei über 90% (183). Im Rahmen des Forschungsprogramms wurden bereits zahlreiche Publikationen veröffentlicht (117, 182, 183, 187, 188, 213) (Ergebnisse vgl. Tabelle A 2 sowie Kapitel 2.4.1-2.4.5). Die zweite Studie ist eine von *Sarna et al.* publizierte Querschnittstudie zur Untersuchung der Lebensqualität und deren Determinanten bei n=142 krankheitsfreien NSCLC-Patienten, im Mittel 10 Jahre (5-22

Jahre) nach Diagnose (150). Die Patienten wurden über Tumorregister und onkologische Thoraxchirurgie-Praxen in Südkalifornien zwischen 1998 und 2000 kontaktiert und waren zum größten Teil operativ behandelt worden. Auch auf dieser Datenbasis wurden verschiedene Publikationen veröffentlicht (150, 207-209) (Ergebnisse vgl. Tabelle A 2 im Anhang sowie Kapitel 2.4.1-2.4.5).

Weitere, größere Studien mit Lungenkrebsüberlebenden umfassen u. a. eine südkoreanische Querschnittsstudie einer Forschergruppe um *Yun et al.*, die die Lebensqualität von 830 Lungenkrebsüberlebenden im Median 4,1 Jahre nach Diagnose untersuchte (161, 179, 180). Ein US-amerikanisches Forscherteam rund um *Ostroff et al.* erhob am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York querschnittlich den Gesundheitszustand von 359 early-stage (IA-IB) Patienten im Mittel 3,5 Jahre nach Resektion (191, 192, 194, 195, 214). Auch eine niederländische Querschnittsstudie von *Grutters et al.* untersuchte den Gesundheitszustand von 260 NSCLC-Überlebenden im Median 2,6 Jahre nach Diagnose (158) und eine finnische Forschungsgruppe um *Rauma et al.* untersuchte die Lebensqualität von 230 resezierten NSCLC-Überlebenden im Median 4,9 Jahre nach Diagnose (159, 160, 169) (Ergebnisse vgl. jeweils Tabelle A 2 sowie Kapitel 2.4.1-2.4.5).

Die Ausführungen in den nachfolgenden Kapiteln 2.4.1-2.4.5 basieren größtenteils auf Ergebnissen der eingeschlossenen Studien aus dem Literaturreview und beschreiben die darin identifizierten Faktoren, die mit der Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden zusammenhängen können, sortiert nach Themenbereichen. Alle Faktoren werden zunächst beschrieben. Hierfür werden auch Ergebnisse aus weiteren Studien, die nicht zwingend auch eine Lebensqualitätserhebung anstellten, z. B. Studien zur Häufigkeit bestimmter Probleme, herangezogen. Anschließend werden die Ergebnisse zum jeweiligen Zusammenhang des Faktors mit der Lebensqualität beschrieben. Neben den in Tabelle 2-6 genannten Studien lieferten hierbei ergänzend auch einige große, internationale Forschungsprogramme mit Krebspatienten unterschiedlicher Entitäten Erkenntnisse zur Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebende. Hierzu zählen u. a. die *Cancer Care Outcome Research and Surveillance Consortium (CANCORS)* Studie des NCI, eine Längsschnittstudie über die Prozesse und Ergebnisse der Krebsbehandlung von jeweils rund 5.000 Lungen- und Darmkrebspatienten (215-220), die *American Cancer Society's Study of Cancer Survivors (SCS)*, eine US-amerikanische, bevölkerungsbezogene Längsschnittstudie zur Lebensqualität von über 5.000 Krebsüberlebenden der zehn häufigsten Krebsentitäten, darunter auch 470 Lungenkrebsüberlebende (221, 222) oder auch das *ACTION-Projekt*, eine prospektive Studie mit Krebspatienten, darunter 226 Lungenkrebspatienten, aus acht Ländern in Südostasien (5). Weitere Studien zur Lebensqualität von Krebsüberlebenden beinhalten ebenfalls eine größere Anzahl von Lungenkrebspatienten (223-225).

Oftmals war die Anzahl von Lungenkrebsüberlebenden unter den eingeschlossenen Krebsüberlebenden aber verhältnismäßig klein (162, 163, 226-232) (Ergebnisse vgl. Kapitel 2.4.1-2.4.5).

2.4.1 Körperliche Symptome und Spätfolgen der Erkrankung

Fatigue

Fatigue ist eines der von Lungenkrebsüberlebenden am häufigsten berichteten Probleme. In einer Studie mit 350 early-stage NSCLC-Überlebenden lag die Prävalenz von Fatigue 3,5 Jahre nach Resektion bei 57% (233). Weitere Quellen gehen von einer Prävalenz unter Lungenkrebspatienten von bis zu 90% aus (233, 234). In der Kohortenstudie von Yang et al. war Fatigue eines der Symptome, das mit den größten Beeinträchtigungen einherging und sich im Zeitverlauf zudem klinisch relevant verschlechterte. Während die Überlebenden ≤ 1 Jahr nach Diagnose noch einen mittleren Wert von rund 67 Punkten in der LCSS¹⁰ angaben, lag die Symptomlast zum Ende der Nachbeobachtungszeit von 7 Jahren bei rund 57 Punkten (182).

Fatigue ist u. a. mit weiteren funktionellen Einschränkungen, Atemnot, Depressivität und Angst assoziiert und kann sich noch Jahre nach Behandlungsende nachteilig auf die Fähigkeit auswirken, den Aktivitäten des täglichen Lebens nachzugehen (171, 233, 234). Für Lungenkrebsüberlebende ist nicht unter Fatigue zu leiden einer der wichtigsten Faktoren im Hinblick auf ihre Lebensqualität. Dies ergab eine Onlinebefragung von 660 US-amerikanischen Lungenkrebsüberlebenden (173). Auch in der eingangs beschriebenen südkoreanischen Querschnittstudie von Yun und Kollegen war Fatigue der stärkste erklärende Faktor für Lebensqualität einschließlich aller fünf Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (180). Fatigue ist zudem, sowohl als eigenständiges Symptom als auch im Symptomcluster mit Atemnot, ein signifikanter Prädiktor für das Überleben (213).

Atemnot und eingeschränkte pulmonale Funktion

Dyspnoe ist ein sehr häufiges Symptom bei Lungenkrebsüberlebenden. In der Querschnittstudie von Sarna et al. gaben etwa die Hälfte der Befragten an, moderate bis schwere pulmonale Einschränkungen zu haben (150). Atemnot war auch in der Kohortenstudie von Yang et al., neben Fatigue, das Symptom mit den größten Beeinträchtigungen und verschlechterte sich zudem klinisch relevant im Zeitverlauf (182). Während die Lungenkrebsüberlebenden ≤ 1 Jahr nach Diagnose im Hinblick auf die Symptomlast durch Atemnot im Mittel rund 78 Punkte im LCSS angaben, lag der Wert 7 Jahre nach Diagnose im Mittel bei rund 68 Punkten (182).

¹⁰ Lung Cancer Symptom Scale: 0 (sehr starke Symptomlast) - 100 (keine Symptome)

In der Gruppe der Langzeitüberlebenden war Atemnot in der Studie von Yang et al. auch prädiktiv für schlechtere globale Lebensqualität (182). Bei Sarna et al. gingen pulmonale Einschränkungen mit einer Beeinträchtigung des körperlichen Gesundheitszustandes einher (150). Allerdings ist hierbei anzumerken, dass bei Lungenkrebsüberlebenden vielmehr die Symptombelastung zu einem verminderten Gesundheitszustand beiträgt als die spirometrischen Lungenfunktionsparameter (171, 207). Entsprechend identifizierten u. a. Grutters et al. und Ostroff et al. Atemnot übereinstimmend als zentralen Einflussfaktor für einen geringeren Gesundheitszustand (158, 191). Weitere Studien mit Lungenkrebsüberlebenden zeigten eine Assoziation mit der Lebensqualität, insbesondere der globalen Lebensqualität, körperlichen Funktion und Rollenfunktion (171). Darüber hinaus ist Dyspnoe prädiktiv für die Prognose und stellt auch im Symptomcluster mit Fatigue einen gemeinsamen Prädiktor für das Überleben dar (213).

Schmerzen

Schmerzen sind bei Krebsüberlebenden häufig und können mit Depressionen, Angst und Schlafstörungen einhergehen (234). Chronische Schmerzen sind die häufigste Komplikation nach Lungenoperationen und auch unter den häufigsten Symptomen bei Langzeitlungenkrebsüberlebenden. Bei etwa 30% der Patienten sind Schmerzen über mehr als 4 Jahre hinweg persistent (4). In der Kohorte von Yang et al. verschlechterte sich die Symptomlast durch Schmerzen im Zeitverlauf auch klinisch relevant (182). Während der Schmerzscore ≤ 1 Jahr nach Diagnose im Mittel bei rund 86 Punkten lag, nahm die Symptomlast kontinuierlich zu und betrug nach 7 Jahren etwa 73 Punkte im LCSS (182).

Schmerzen waren in der Studie von Yang et al. ein signifikanter Prädiktor für schlechtere Lebensqualität, sowohl in der Gruppe der Kurzzeit- (<3 Jahre) als auch der Langzeitüberlebenden (≥ 5 Jahre) (182). Auch weitere Studien mit Lungenkrebsüberlebenden zeigten, dass Schmerzen negativ mit der Lebensqualität assoziiert sind, u. a. mit der körperlichen Funktion, Rollenfunktion, kognitiven und sozialen Funktion (171). Schmerzen zu Beginn einer Behandlung sind bei Lungenkrebspatienten auch prädiktiv für das Überleben (116). Vorhandene Evidenz deutet ferner darauf hin, dass es bei Lungenkrebsüberlebenden auch eine mögliche genetische Veranlagung zur Schmerzschwere geben könnte (185).

Weitere Symptome

Husten ist ein häufiges Symptom bei Lungenkrebsüberlebenden. In der Kohortenstudie von Yang et al. gaben Patienten ≤ 1 Jahr nach Diagnose einen mittleren Score von rund 79 Punkten in der LCSS an. Dieser Wert blieb über die Nachbeobachtungszeit von 7 Jahren stabil und schwankte nur geringfügig zwischen 76-80 (182). In einer Fall-Kontrollstudie mit 76 Langzeit-

überlebenden nach Lungenkrebs (203) zeigte sich zudem, dass die Überlebenden im Vergleich zu nicht-erkrankten Personen unter mehr *Schlafstörungen* litten und dass schlechtere Schlafqualität auch mit geringerer Lebensqualität einherging. Weitere Symptome von Lungenkrebsüberlebenden umfassen u. a. *periphere Neuropathie* (235, 236), *Appetitverlust* und *Hämoptysen* (Bluthusten) (182).

2.4.2 Therapiebedingte Langzeiteffekte und Spätfolgen

Krebstherapien können neben den kurzfristigen Nebenwirkungen auch unerwünschte Langzeiteffekte und Spätfolgen haben, die sich auf die Lebensqualität der Überlebenden auswirken. So unterschied sich der Gesundheitszustand der Lungenkrebsüberlebenden in der Studie von Grutters je nach Primärtherapie (158). Tabelle 2-7 zeigt eine Übersicht möglicher unerwünschter Langzeiteffekte und Spätfolgen einzelner Therapiemodalitäten.

Tabelle 2-7: Spätfolgen nach Krebstherapien (4, 49, 76, 89, 237-239)

Operation	Radiotherapie	Chemotherapie / systemische Therapie
<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Schmerzen / Interkostalneuralgie • Hämodynamische Anpassungen in Gestalt eines Cor pulmonale • Fatigue • Dauerhafter Verlust an Lungenfunktion und Dyspnoe • Thoraxdeformitäten • Verziehungen der Mediastinalorgane • Verlagerungen extrathorakaler Organe 	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonitis • Verhärtungen des Unterhautgewebes • Lungenfibrose • Hautaffektionen • Kardiomyopathie • Perikarditis • Perikarderguss • Myelopathie • Ösophagitis, Pharyngitis (Ösophagusstrikturen), Ulzeration, Stenosierung, Fibrosierung • Fatigue • Schlaflosigkeit • Kanzerogene Wirkung / Sekundärmalignome 	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiotoxizität, chronische Kardiomyopathien, Herzmuskelschwäche, erhöhtes Infarktrisiko • Pulmonale Toxizität (Pneumonitis / Fibrose, Lungenödem) • Nephrotoxizität • Neurotoxizität / Nervenschäden (z. B. periphere Neuropathien, Hörverlust, kognitive Beeinträchtigungen) • Keimzelltoxizität / Unfruchtbarkeit • Hämatologische / immunologische Toxizität • Fatigue • Schlaflosigkeit • Chronische Schmerzen • Sexuelle Funktionsstörungen • Kanzerogene Wirkung / Sekundärmalignome

Wie in Kapitel 2.1.5 beschrieben erfolgt die Therapie des Lungenkarzinoms oftmals mit einem multimodalen Ansatz. Entsprechende Behandlungskonzepte können dann zur Kumulation der Toxizitäten mit entsprechenden Komplikationen und Spätfolgen führen (237).

2.4.2.1 Folgen von und Lebensqualität nach Lungenoperation

Operative Eingriffe an der Lunge können mit kurz- und langfristigen nachteiligen Effekten einhergehen. So sind Postthorakotomie-Schmerzen, Lungenfunktionseinschränkungen, Fatigue, anhaltender Husten und Dyspnoe häufig nach Lungenoperationen zu beobachten (234). Mit zunehmendem Lungenparenchymverlust und damit verbundener verminderter Sauerstoffaufnahme steigt auch die kardiale Belastung. Kardiale postoperative Komplikationen umfassen u. a. Herzrhythmusstörungen (14% aller operierten Patienten), Herzinsuffizienz (1%), Embolien (1%) und Infarkte (0,2%). Pulmonale Komplikationen umfassen u. a. Sekretretention (8%), Atelektase (7%) und Pneumonie (4%). Ferner können Fisteln (6%), Blutungen (2%), Wundinfekte (1%) und sonstige allgemeine Komplikationen (6%) auftreten (237). Die meisten Einschränkungen treten in der Regel im ersten Trimester nach der Operation auf und reduzieren sich teilweise innerhalb des ersten Jahres wieder (240).

Insbesondere Schmerzen, Fatigue und Dyspnoe können auch noch Jahre nach einem operativen Eingriff persistieren (202, 234, 241) und sich dadurch auf die Lebensqualität der Patienten auswirken (vgl. Kapitel 2.4.1). Bei ca. 30% der Patienten können chronische Schmerzen nach einer Thorakotomie auch noch nach über 4 Jahren anhalten (242). Weitere postoperative Spätfolgen, die häufiger nach Pneumonektomie als nach Lobektomie auftreten, sind hämodynamische Anpassungen in Gestalt eines Cor pulmonale (Rechtsherzinsuffizienz), Thoraxdeformitäten, Verziehungen der Mediastinalorgane und Verlagerungen extrathorakaler Organe (237). Ein systematisches Review zur Lebensqualität von operierten Lungenkrebspatienten von Poghossyan und Kollegen fand, dass die körperliche Funktionsfähigkeit 6 Monate nach Operation schlechter im Vergleich zum präoperativen Status war und noch mindestens 2 Jahre postoperativ beeinträchtigt war (241). Übereinstimmend mit einer großen südkoreanischen Studie von Yun et al. waren Schmerzen, Fatigue, Dyspnoe und Husten die häufigsten Symptome. Dyspnoe und Fatigue waren auch mindestens 2 Jahre postoperativ noch erhöht. Auch das Ausmaß der chirurgischen Resektion war mit einer niedrigeren Lebensqualität assoziiert (161, 241). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine Studie aus Schleswig-Holstein mit operierten NSCLC-Patienten. 24 Monate nach der Entlassung waren der allgemeine subjektive Gesundheitszustand, die allgemeine Lebensqualität und Rollenfunktion zwar wieder ähnlich wie vor der Operation, die körperliche Funktionsfähigkeit war jedoch noch beeinträchtigt und Schmerzen und Dyspnoe in stärkerem Maße vorhanden (200). In einer finnischen Studie war die allgemeine Lebensqualität, Mobilität, Atmung, Alltagsaktivitäten, Depressivität, Distress und Vitalität resezierter Lungenkrebsüberlebender im Mittel 5 Jahre nach Diagnose signifikant schlechter im Vergleich zur alters- und geschlechtsgleichen Allgemeinbevölkerung (160).

2.4.2.2 Folgen von und Lebensqualität nach Strahlentherapie

Die Lunge ist ein besonders strahlensensibles Organ. Die akute Toxizität der Thorax-Radiotherapie betrifft vor allem die Schleimhaut von Ösophagus, Trachea und Bronchien (243). Zu den akuten Nebenwirkungen zählen Ösophagitis, Pharyngitis, Fatigue, verminderte Belastbarkeit, Übelkeit und Appetitlosigkeit sowie Affektionen der Haut (237, 238). Eine kritische Nebenwirkung ist auch die Strahlenpneumonitis. Angaben zur Häufigkeit schwanken meist zwischen 15 und 20% (4). Bei hochdosierter Therapie wird sie in rund 4-19% der Fälle symptomatisch in Form von Hustenreiz, zähflüssiger Sputum, Kurzatmigkeit, respiratorischer Insuffizienz und Fieber (11, 243). In der Folge können Strahlenpneumonitiden auch chronifizieren und gehen, meist innerhalb von 6-24 Monaten nach Ende der Behandlung, in irreversible pulmonale Fibrosen über (46, 237). Es können auch Verhärtungen des Unterhautgewebes entstehen sowie Einschränkung der Lungenkapazität, Dyspnoe und Hustenreiz auftreten. Zu beachten ist, dass entsprechende Symptome in der Regel erst bei einer Zerstörung des Lungenvolumens von 25-50% auftreten, sodass ein Teil der Komplikationen auch asymptomatisch verläuft (237). Häufigkeit, Zeitpunkt des Auftretens und Schweregrad strahleninduzierter Lungentoxizität in Form von akuter Strahlenpneumonitis und chronischer Lungenfibrose sind abhängig von dem Bestrahlungsvolumen, der Lage des Zielvolumens, Dosis bzw. der Lungendosis, Fraktionierung, vorheriger Strahlentherapie, Chemotherapie, Alter ≥ 50 Jahre, Komorbiditäten und dem Rauchstatus (46, 237, 244).

Weitere Spätfolgen, die nach thorakaler Radiotherapie auftreten können, sind Kardiomyopathie, Endokardfibrose, Perikarditis, Perikarderguss (25-30% der Patienten innerhalb von 2 Jahren), Schädigung des Rückenmarks (Myelopathie), Myokardfibrose (mit und ohne Herzinsuffizienz) sowie in seltenen Fällen ösophageale Ulzeration, Stenosierung oder Fibrosierung (49, 237). Darüber hinaus ist das Risiko für die Entwicklung eines Zweitmalignoms durch Bestrahlung erhöht (48). Im Rahmen der Kombinationsbehandlung z. B. mit (neo)adjuvanter oder simultaner Chemotherapie können unerwünschte Wirkungen und Spätfolgen verstärkt auftreten. Oft lässt sich dann nicht mehr differenzieren, ob Lungenschäden Früheffekte der einen oder Späteffekte der anderen Therapiemodalität sind (237). Entsprechend war eine multimodale Therapie in Form der Anwendung einer Strahlentherapie bei resezierten Lungenkrebsüberlebenden in der Studie von Yun et al. mit vermehrter Dyspnoe assoziiert (161).

Nebenwirkungen in Form von strahleninduzierten Lungenveränderungen mit entsprechenden Symptomen können dem positiven Effekt der Strahlentherapie im Sinne der lokalen Tumorkontrolle entgegenstehen. Eine Studie von Langendijk zur Lebensqualität von Lungenkrebspatienten nach definitiver Strahlentherapie (60 Gy) konnte zeigen, dass durch die strahleninduzierte Tumorreduktion jedoch auch einige Atemwegsbeschwerden gelindert werden (211).

Die Strahlentherapie ermöglichte somit einem großen Teil der Patienten mit NSCLC, die über relativ gute prognostische Eigenschaften verfügten, eine verbesserte Lebensqualität. Darüber hinaus kann palliative Strahlentherapie z. B. von symptomatischen Metastasen oder auch mittels endobronchialer Brachytherapie gezielt eingesetzt werden, um Symptome wie Dyspnoe, Husten, Hämoptysen und obstruktive Pneumonie zu lindern (130).

Lebensqualität nach Strahlentherapie mit modifizierter Fraktionierung

Hyperfraktionierte und akzelerierte Strahlentherapie: Zur Frage der Lebensqualität nach hyperfraktioniert und/oder akzelerierter Strahlentherapie bei NSCLC-Patienten wurde nochmals eine spezifische Literatursuche durchgeführt, die entsprechend interventionelle Studien einschloss. Diese Suche ergab, dass Studien insbesondere zur Langzeitlebensqualität von konventionell fraktionierter vs. hyperfraktioniert akzelerierter Strahlentherapie für NSCLC-Patienten verhältnismäßig rar sind (vgl. Studienübersicht in Tabelle 2-8 und weitere Details einschließlich Ergebnisse in Tabelle A 3 im Anhang).

Tabelle 2-8: Übersicht zu Studien zur Lebensqualität von NSCLC-Patienten nach hyperfraktionierter und/oder akzelerierter Strahlentherapie

Autor	Studienname	Land	Design	Follow-up (max.)	n	Therapien	Referenz
Bütöf 2017	PORTAF	Deutschland	RCT, zweiarmig	3 Jahre	38	• OP dann akzelerierte RT • OP dann CF RT	(245)
Ramaekers 2013	MAR-LC Markov Modell	Niederlande	probabilistisches Markov Modell	lebenslang	>2000	• CF RT • Stark akzelerierte RT • Moderat akzelerierte RT • HF RT mit identischer GD • HF RT mit höherer GD	(246)
Hallqvist 2012	RAKET + SATELLITE	Schweden	RCT, dreiarmig, Phase II, gepoolt	3 Monate	154	Induktionsschemo + • Akzelerierte RT + gleichzeitig Chemo • CF RT + täglich Chemo • CF RT+ wöchentlich Chemo	(247)
Nyman 2009	RAKET		RCT, dreiarmig, Phase II	4 Monate	151	Induktionsschemo + • Akzelerierte RT + gleichzeitig Chemo • CF RT + täglich Chemo • CF RT + wöchentlich Chemo	(248)
Hatton 2011	INCH	England	RCT, zweiarmig	lebenslang	46	• Induktionsschemo + CHART • CHART	(55)
Sarna 2008	RTOG 98-01	USA	RTC, zweiarmig	6 Wochen	138	Induktionsschemo, dann • Chemo + HF RT + Amifostin • Chemo + HF RT	(249)
Schumacher 2004	GLCCG	Deutschland	RTC, zweiarmig	jährlich ¹	54	Induktionsschemo • HF RT + gleichzeitig Chemo, dann OP • OP, dann CF RT	(250)
Auchter 2001	ECOG 4593	USA	Phase II, einarmig	4 Wochen	30	• CHART: 57,6 Gy / 3x Tag	(251)

Bailey 1998	CHART	England	RCT	2,5 Jahre	356	<ul style="list-style-type: none"> • CHART: 1.5 Gy / 3x Tag (252) (GD 54 Gy, 12 konsekutive Tage) • CF RT: 2,0 Gy / 1x Tag (GD: 60 Gy, 6 Wochen)
Berber- ich 1993	k. A.	Deutsch- land	RCT, Phase II	k. A.	68	<ul style="list-style-type: none"> • CF RT: 2.0 Gy / 1x Tag (66) (GD: 65 Gy, 6 Wochen) • HF RT: 1,3 Gy / 2x Tag (GD 65 Gy, 5 Wochen)

Verbundene Zeilen markieren Studien, die aus der gleichen Forschungsgruppe, -standort oder Datenbasis stammen. ¹keine Angabe zum Ende des FU

CF: konventionell fraktioniert, CHART: continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy, Chemo: Chemotherapie, FU: Follow-up, GD: Gesamtdosis, GLCCG: German Lung Cancer Cooperative Group, HF: hyperfraktioniert, k. A.: keine Angabe, NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, OP: Operation, PORT: postoperative Strahlentherapie, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RT: Strahlentherapie

In der in Kapitel 2.1.5.3 beschriebenen CHART-Studie (252) gab es, abgesehen von vorübergehenden Schmerzen beim Schlucken und Sodbrennen, über die zweijährige Beobachtungszeit hinweg, wenig Unterschiede zwischen den Strahlentherapieschemata bei den von den Patienten berichteten körperlichen und emotionalen Symptomen. Die klinischen Ergebnisse deuten somit auf einen deutlichen Nutzen des CHART-Protokolls im Hinblick auf Toxizität und PROs hin, ohne dass es schwerwiegende Morbidität verursacht. Auchter et al. (251) untersuchten die kurzfristige Lebensqualitätsoutcomes von NSCLC-Patienten im Stadium IIIA/IIIB, die dreimal täglich CHART-Fractionen mit einer Gesamtdosis von 58Gy erhielten (ECOG 4593-Studie). Nach signifikanten Rückgängen nach Abschluss der Behandlung kehrte das körperliche und funktionelle Wohlbefinden auf das Ausgangsniveau zurück und das emotionale Wohlbefinden verbesserte sich bis vier Wochen nach der Therapie (251). Eine Analyse der CHARTWEL-Studie (vgl. Kapitel 2.1.5.3) konnte zeigen, dass, obwohl akute Dysphagie und Strahlenpneumonitis nach CHARTWEL stärker ausgeprägt waren als beim konventionellen Fraktionierungsschema, kein Unterschied in Bezug auf späte Dysphagien beobachtet werden konnte (58, 73). Dieses Ergebnis deckt sich auch mit weiteren Studien, die zeigten, dass unter hyperfraktioniert und/oder akzelerierten Behandlungsschemata das Risiko für Frühreaktionen, insbesondere Ösophagitis (ösophageale Akuttoxizität) zwar etwas erhöht ist (55, 68, 253), dass aber Spättoxizitäten in der Regel unverändert oder sogar geringer sind (49). Ramaekers et al. (246) führten eine Kosten-Nutzen-Analyse durch, in der mehrere modifizierte Fraktionierungsschemata mit konventioneller Strahlentherapie in der kurativen Behandlung von nicht resezierten NSCLC verglichen wurden. Dabei war die akzelerierte Strahlentherapie im Hinblick auf QALYs deutlich effizienter als die bis dato in der Praxis übliche konventionelle Fraktionierung. Weitere Studien untersuchten andere hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapieprotokolle in Kombination mit simultaner oder sequentieller Chemotherapie oder chirurgischer Resektion (247, 248, 250). In diesen Studien wurden keine klinisch relevanten Lebensqualitätsunterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Hypofraktionierte und stereotaktisch ablative Strahlentherapie: Da Resektion bei operablen Tumoren die Behandlungsmethode der Wahl darstellt, sind Patienten, die sich einer SABR unterziehen, im Vergleich zu operablen Patienten oftmals kränker und haben eine schlechtere Ausgangslebensqualität, insbesondere in Bezug auf Dyspnoe und Fatigue (181). In drei niederländischen Kohortenstudien mit Stadium I NSCLC-Patienten wurden über zwei Jahre (181, 197) bzw. ein Jahr (190) nach SABR keine klinisch relevanten Verschlechterungen in den Lebensqualitätsscores beobachtet, wohingegen sich nach konventioneller Bestrahlung die körperliche Funktion signifikant verschlechterte (190).

2.4.2.3 Folgen von und Lebensqualität nach systemischer Therapie

Chemotherapie

Da die Wirkungen von klassischen Zytostatika in der Regel unspezifisch sind und sich gegen alle teilungsfähigen Zellen des Organismus richten, kommt es häufig zu unerwünschten Wirkungen, insbesondere auch an gesunden Geweben mit hoher Zellerneuerungsrate. Dazu zählen das blutbildende Knochenmark (Myelotoxizität, myelodepressiver Effekt, Granulozytopenie, Neutropenie, Erythrozytopenie, Thrombozytopenie), Schleimhäute (Mukositis, Ulzerationen der Mundhöhle, des Magen-Darm- und Urogenitaltrakts, Diarrhoe, Koliken), Haut (Entzündungen, Nagelveränderungen), Haarfollikel (Alopezie) und Keimzellen der Gonaden (Azoospermie, Amenorrhoe). Auch Übelkeit und Erbrechen, Polyneuropathien, Innenohrschädigungen sowie Fatigue sind häufige akute Nebenwirkungen von Chemotherapien (76, 77, 237). Neuere Wirkstoffe sind dabei generell etwas besser verträglich (77).

Die Spätfolgen der Chemotherapie sind abhängig vom verabreichten Wirkstoff bzw. -kombinationen und können unter anderem spezifische Organtoxizitäten umfassen. Der Toxizität an Lunge und Herz kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu, da in der Behandlung von Lungentumoren häufig kombinierte Radiochemotherapien eingesetzt werden, deren Kombination das Risiko für pulmonale Komplikationen und Schäden erhöht. Ebenso steigt das Risiko bei der Verabreichung mit weiteren pulmotoxischen Therapien sowie bei der Applikation von zwei oder mehr Zytostatika (237). Chemotherapieinduzierte Lungentoxizität äußert sich meist in eingeschränkter Lungenfunktion, Entwicklung von Lungenfibrosen und klinisch durch trockenen Husten, Dyspnoe und Tachypnoe, Zyanose, Fieber, Entfaltungsknistern und gelegentlich Pleurareiben (237). Kardiotoxische Nebenwirkungen wie chronische Kardiomyopathien, Herzmuskelschwäche oder erhöhtes Infarktisiko treten häufiger bei Patienten auf, die über 70 Jahre alt sind, die bereits koronare oder myokardiale Schädigungen aufweisen, eine langjährige, schlecht eingestellte Hypertonie oder bereits eine mediastinale Bestrahlung durchlaufen haben (237). Weitere Organe, an denen Spätfolgen auftreten können, sind die Nieren (Ne-

phrotoxizität), Nerven (Polyneuropathien), Keimzellen (mutagene Effekte in Eizellen und Spermien, Sterilität, Hemmung der Hormonproduktion) und das Knochenmark (Anämie) (76). Zudem ist das Risiko für die Entwicklung von Zweitmalignomen und/oder Leukämie, insbesondere unter Radiochemotherapie, erhöht (76).

Systematische Reviews von Studien zum Effekt von Chemotherapie auf Lebensqualität von NSCLC-Patienten zeigten bei der Mehrheit der Studien einen positiven Effekt von (palliativer) Chemotherapie auf die Lebensqualität und krankheitsspezifische Symptome (254, 255). In einer österreichischen Kohorte mit größtenteils Stadium IV Lungenkrebspatienten zeigte sich die Lebensqualität über den Verlauf von mehreren palliativen Chemotherapiezyklen insgesamt stabil, ab dem dritten Zyklus, rund 1,7 Jahre nach Diagnose, war die Lebensqualität jedoch schlechter (174). Dies deckt sich mit existierenden Studien, die zeigen, dass nach 3-4 Zyklen Chemotherapie Toxizitäts- und Lebensqualitätsbeeinträchtigungen die Wirksamkeitsvorteile überwiegen (254). Beim Vergleich unterschiedlicher Chemotherapeutika scheint es keinen Unterschied in der Lebensqualität zwischen platinbasierten Chemotherapie und nicht-platinbasierten Chemotherapie-Wirkstoffen zu geben (256). Eine große deutsche Kohortenstudie der Tumour Registry Lung Cancer (TLK)-Gruppe zur Real-Life-Behandlung von fortgeschrittenen NSCLC-Patienten mit systemischer Therapie zeigte darüber hinaus keine Unterschiede im Hinblick auf Überleben und Lebensqualität zwischen Carboplatin und Cisplatin-basierten Erstlinientherapien (168). Erhaltungstherapie (continuation maintenance oder switch maintenance) führte in den meisten Studien trotz häufigerer Toxizitäten zu keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität (257) bzw. zu einer Besserung der Symptomlast im Vergleich zur Erstlinien-Chemotherapie (258). Die klinische Studie JBR-10, die adjuvante Chemotherapie bei 359 rezezierten Stadium IB-II NSCLC-Patienten mit ausschließlich Beobachtung verglich, zeigte, dass die adjuvante Chemotherapie das Überleben verbesserte (259). Dies ging zwar mit einer kurzfristigen Abnahme der Lebensqualität einher, nach 9 Monaten stabilisierte sich die Lebensqualität, bis auf sensorische Neuropathie und Hörverlust, jedoch wieder auf den Ausgangswert (259). In der Querschnittstudie von Ilonen und Kollegen war adjuvante Chemotherapie zu einem medianen Follow-up Zeitpunkt von 4,9 Jahren mit einer höheren Lebensqualität assoziiert (260). In der Studie von Yang et al. war Chemotherapie in einer sekundären Analyse bei Kurzzeitüberlebenden (<3 Jahre), nicht jedoch bei den Langzeitüberlebenden (≥5 Jahre) mit schlechter Lebensqualität assoziiert (182). Bei Grutters et al. zeigte sich, dass die initiale Therapie mit kombinierter Radiochemotherapie im Gegensatz zu alleiniger Operation oder Operation mit adjuvanter Chemotherapie mit einem geringeren Gesundheitszustand assoziiert war (158). In der Studie von Yun et al. hatten Überlebende, die eine Operation, Strahlen- und Chemotherapie erhielten, klinisch relevant schlechtere Dyspnoe als Überlebende, die nur eine Lungenresektion erhielten (161).

Zielgerichtete Therapien und Immuntherapien

Trotz der primär gegen tumorspezifische Eigenschaften gerichteten Wirkung sind auch *zielgerichtete Therapien* nicht nebenwirkungsfrei, da sich Zielmoleküle auch auf oder in Zellen anderer Strukturen wie z. B. dem Herzmuskel, Hautzellen, Lymphozyten etc. finden (76). Daher kann es typischerweise zu Nebenwirkungen an der Haut, am Herzen (Herzinsuffizienz), Immunschwäche bzw. Autoimmunreaktionen sowie resultierenden Schilddrüsen-, Magen-Darm-Störungen und Entzündungsreaktionen kommen (76, 80). Nebenwirkungen unter einer *Immuntherapie* sind meist auf eine Überaktivierung des Immunsystems zurückzuführen und umfassen z. B. Hauterscheinungen, Diarrhö, Störung der Schilddrüse, Leber und Lunge einschließlich Entzündungsreaktionen (47, 77, 82). Die meisten klinischen Studien zeigten insgesamt geringere Inzidenzraten für \geq Grad 3 Nebenwirkungen unter verschiedenen Immuntherapien (7-39%) im Vergleich zu verschiedenen Chemotherapeutika (39-57%) (130). In seltenen Fällen können jedoch auch schwerwiegende immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten (261).

Zur Langzeitlebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden nach zielgerichteter und/oder Immuntherapie gibt es bislang noch wenig Evidenz auf der Basis von epidemiologischen Studien. Viele (Tyrosin-)Kinasehemmer, monoklonale Antikörper und Immuncheckpoint-Hemmer haben sich in klinischen Studien jedoch als wirksam erwiesen, um Symptome zu lindern, die Erkrankung stabil zu halten und die Lebensqualität zu verbessern bzw. im Falle eines Progresses in geringerem Maße zu verschlechtern (130, 254, 262-264). Auch in der deutschen Kohortenstudie der TLK-Gruppe zeigte sich, dass Patienten, die mit Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten mit Chemotherapie eine deutlich höhere Lebensqualität hatten (168). Je nach Therapielinie und zugrundeliegender Population wurden jedoch auch keine Unterschiede in der Lebensqualität oder sogar mehr Nebenwirkungen beobachtet, z. B. bei Cetuximab als Ad-On zu Chemotherapie bei Chemotherapie-naiven fortgeschrittenen NSCLC-Patienten (265).

2.4.3 Patienten- und Tumorcharakteristika

Rezidive, Metastasierung und Sekundärtumore

Das Auftreten von Rezidiven, Metastasierungen oder weiterer primärer Krebsarten sind lebensbedrohliche klinische Ereignisse, die über den gesamten Verlauf des Überlebens ein Risiko darstellen und im Rahmen der Nachsorge daher regelmäßig kontrolliert werden müssen. Die Häufigkeit von *Rezidiven* beim NSCLC innerhalb von 5 Jahren ist abhängig vom Stadium bei Erstdiagnose und beläuft sich auf 10% (Stadium IA) bis 15% (Stadium III). Selbiges gilt für das Risiko von *Fernmetastasen*, welches zwischen 15% (Stadium I) und 60% (Stadium III)

liegt (11, 266). Lungenkrebspatienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zudem ein höheres Risiko, einen *Zweitumor* zu entwickeln, insbesondere diejenigen, die in der Vergangenheit geraucht haben (47, 234). Neben der Entwicklung eines zweiten primären Lungenkarzinoms zählen zu den häufigsten Zweittumoren das Larynxkarzinom, Speiseröhrenkrebs, Kolonkarzinom, Magen- und Blasenkrebs (267, 268). Insbesondere aktuelle oder ehemalige Raucher haben dabei ein erhöhtes Risiko für die Entstehung zweiter Lungenkrebsarten sowie zusätzlicher rauchbedingter Krebserkrankungen, insbesondere im Kopf-Hals-Bereich und in den Harnwegen (47). Die Rate für einen zweiten primären Lungentumor wird für Patienten mit einem primären Lungentumor mit rund 3-6% pro Jahr beziffert - ein Risiko, dass auch nach einem Jahrzehnt noch besteht (75, 267, 269, 270). In der Studie von Sarna et al. hatten rund ein Viertel der Überlebenden einen Sekundärtumor entwickelt (150). In der Kohortenstudie von Yang et al. hatten 19% aller Langzeitüberlebenden einen Progress, Rezidiv oder einen weiteren Primärtumor entwickelt.

Yang et al. fanden, dass das Auftreten eines Rezidivs, Progresses und/oder Zweittumors in der Gruppe der Langzeitüberlebenden prädiktiv für eine schlechtere Lebensqualität war (182). In einer kleineren italienischen Studie mit NSCLC-Überlebenden war das Vorhandensein von Metastasen mit einem schlechteren Gesundheitszustand assoziiert (212).

Komorbiditäten

Viele NSCLC-Patienten leiden unter weiteren Erkrankungen. In der Studie von Sarna et al. berichteten 60% der NSCLC-Überlebenden von mindestens einer Komorbidität (150). NSCLC-Patienten haben auch ein höheres Risiko für Erkrankungen wie chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder kardiovaskuläre Erkrankungen (234). Komorbiditäten können durch die Krebsbehandlung mit beeinträchtigt werden und sind bei NSCLC-Patienten oftmals schwerer und häufiger als bei Patienten anderer Krebsentitäten (234). Auch hier haben Lungenkrebsüberlebende, die aktuelle oder ehemalige Raucher sind, ein erhöhtes Risiko für die Entstehung zusätzlicher rauchbedingter Gesundheitsprobleme (47). In der Kohorte von Yang et al. litten 47% unter COPD, 39% unter Bluthochdruck, 34% unter anderen Lungenerkrankungen, 33% unter Herzerkrankungen, 16% unter Asthma, 13% unter Diabetes, 10% hatten einen Schlaganfall erlitten und 60% unter anderen nicht-pulmonalen Erkrankungen.

Komorbiditäten sind bei Lungenkrebsüberlebenden mit geringerer Lebensqualität, insbesondere der körperlichen Komponente, assoziiert, und je mehr Komorbiditäten ein Patient hat, desto geringer ist die Lebensqualität (161, 167, 241). Dies geht auch mit einem geringeren Gesundheitszustand einher (150, 191, 206, 218).

Histologie

Auch die Histologie des Lungentumors kann mit der Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden zusammenhängen. In der Kohorte von Yang et al. hatten Patienten mit Plattenepithelhistologie, die mindestens drei Jahre nach Diagnose überlebt hatten, eine geringere Lebensqualität im Vergleich zu entsprechenden Patienten mit anderen histologischen Subtypen (182).

Alter

Ein Faktor, der möglicherweise im Zusammenhang mit der Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden steht, ist das Alter. Höheres Alter ist bei Lungenkrebspatienten, insbesondere bei Langzeitüberlebenden, oftmals getriggert durch den Zusammenhang mit körperlichen Lebensqualitätskomponenten, prädiktiv für eine geringere Lebensqualität (89, 167, 182) und einen geringeren Gesundheitszustand (150). Langzeiteffekte und Spätfolgen können durch die Auswirkungen der normalen Alterung und erhöhten Komorbiditäten oft noch verstärkt sein (234), was insbesondere bei Lungenkrebsüberlebenden, bei denen es sich vorwiegend um ältere Personen handelt, zum Tragen kommt. In einer Studie mit resezierten Lungenkrebsüberlebenden verbesserte sich die postoperative Lebensqualität bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 70 Jahre waren, schneller als bei den über 70-Jährigen (201). Allerdings gibt es auch Untersuchungen, die eine schlechtere Lebensqualität, Gesundheitszustand und/oder höhere Symptomlast bei jüngeren Lungenkrebspatienten zeigen (175, 191, 218) sowie Studien, die keinen Unterschied, insbesondere bei Kurzzeitüberlebenden, zeigen (158, 182, 188).

Geschlecht

Des Weiteren deuten einzelne Studien auf einen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Lebensqualität bei Lungenkrebsüberlebenden hin (171, 175, 182). Hierbei scheinen Männer, insbesondere unter den Kurzzeitüberlebenden (<5 Jahre nach Diagnose), eine schlechtere Lebensqualität oder höhere Symptomlast zu berichten (167, 175, 182). Allerdings gibt es auch hier Studien in denen weibliche Lungenkrebsüberlebende eine geringere Lebensqualität berichteten (171) oder einen schlechteren Gesundheitszustand im Hinblick auf die psychische Dimension (191) sowie Studien, die keinen Geschlechtsunterschied fanden (150, 158, 171).

Zeit seit Diagnose

Nicht eindeutig ist die Evidenzlage zum Zusammenhang zwischen längerer *Zeit seit Diagnose* und Lebensqualität. In der Studie von Sarna et al. war eine längere Zeit seit Diagnose mit einem schlechteren körperlichen Gesundheitszustand, nicht jedoch mit einem schlechteren mentalen Gesundheitszustand oder der Lebensqualität assoziiert (150). Grutters et al. fanden in ihrer Querschnittstudie keinen Zusammenhang zwischen Gesundheitszustand und der Überlebensdauer (158). Ebenso spielte die Zeit nach OP bei Ostroff et al. keine Rolle (191).

In der Studie von Chang et al. war längere Zeit nach OP mit einer besseren kognitiven und sozialen Funktion assoziiert (171). Vice versa stellt Lebensqualität bei Lungenkrebspatienten einen wichtigen unabhängigen prognostischen Faktor für das Überleben dar (115-118).

Genetische Prädisposition

Auch genetische Faktoren können die Lebensqualität beeinflussen. So zeigte beispielsweise eine multivariable Analyse der Mayo-Klinik-Kohorte, dass über 20 zytokine Gene mit der Symptomlast und Lebensqualitätsoutcomes assoziiert sind (186). Weitergehende Analysen identifizierten zudem Assoziationen zwischen drei Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) in zwei Entzündungs-Genen (LTA und PTGS2) mit dem Schmerzschweregrad, der sozialen Funktion und psychischen Gesundheit (185) sowie Assoziationen zwischen mehreren SNPs in Stoffwechsel- und Reparatur-Genen mit der Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden (184).

2.4.4 Psychosoziale und sozioökonomische Aspekte

Eine Krebserkrankung kann auch für Überlebende noch lange Zeit nach der Behandlung eine ganze Reihe psychosozialer Auswirkungen haben. Häufige Probleme sind z. B. Ängste, Depressivität, soziale Probleme sowie Arbeits- und Einkommensprobleme (84, 271). Als psychosoziale Rehabilitation wird dabei die möglichst umfassende Wiederherstellung des psychischen Wohlbefindens, die berufliche Wiedereingliederung, soziale Integration und soziale Sicherung in Abhängigkeit von den Wünschen und Bedürfnissen des Betroffenen bezeichnet.

Psychische Belastung

Psychische Belastung (distress) ist ein Oberbegriff für die psychologische Last, die mit einer Krebserkrankung einhergeht (234). Sie umfasst verschiedene psychologischen Reaktionen, einschließlich Ängstlichkeit und Depressivität (271). Viele Krebsüberlebende entwickeln eine Angst vor dem Wiederauftreten (Rezidivangst) oder Fortschreiten des Tumors (Progredienzangst), welche zur psychischen Belastung beiträgt (235).

Die psychische Belastung von Lungenkrebspatienten ist oft stärker ausgeprägt als die von anderen Krebspatienten (234, 272). In einer Psychodiagnostikstudie wurden bei 40% der Lungenkrebspatienten bereits zu Beginn der Akutbehandlung psychische Begleiterkrankungen festgestellt und damit mehr als beim Durchschnitt aller Krebspatienten (273). In einer kanadischen Studie mit über 10.000 Krebspatienten zeigte sich im psychosozialen Screening, dass Lungenkrebspatienten, neben hämatologischen Krebspatienten, besonders häufig unter Ängsten (48% subklinisch, 26% klinisch) und Depressivität (35% subklinisch, 18% klinisch) litten (274). Und auch in einer weiteren großen kanadischen Studie mit Krebsüberlebenden

gaben die teilnehmenden Lungenkrebsüberlebenden, die im Mittel $3,3 \pm 2,9$ Jahre nach Diagnose waren, höhere Levels an Rezidivangst an als die Überlebenden anderer Krebsentitäten (275).

Von den NSCLC-Überlebenden in der Studie von Sarna et al. waren 22% psychisch hoch belastet (150). In einer eigenen Untersuchung mit 561 Lungenkrebsüberlebenden (1-21 Jahre nach Diagnose) waren 26% psychisch belastet, d. h. litten unter Ängstlichkeit, Depressivität oder beidem. Schmerzen, Dyspnoe und verminderte körperliche Funktionalität waren dabei mit erhöhter psychischer Belastung assoziiert (276). Bei Patienten nach Lungen(teil)resektion sind mit zunehmenden Grad der Belastungsdyspnoe häufig auch Störungen des Selbstkonzepts und des Körperbilds verbunden, der Sexualität und insgesamt große Einschränkungen in sozialen Interaktionen. Dies wird oft noch verstärkt durch belastungs- oder erschöpfungsbedingte tachykarde Herzrhythmusstörungen. Das Erleben dieser hoch belastenden körperlichen Einschränkungen lösen häufig ausgeprägte Ängste und Depressionen aus, die entsprechend der S3-Leitlinie Psychoonkologie eine psychoonkologische Mitbehandlung erforderlich machen (277). So litten auch in der Querschnittstudie von Ostroff et al. mit early-stage NSCLC-Patienten 1-6 Jahre nach Lungenoperation rund 20% der Lungenkrebsüberlebenden unter Ängstlichkeit und 10% unter Depressivität (191). In Übersichtsarbeiten wird der Anteil an Lungenkrebsüberlebenden mit erhöhter Depressivität meist zwischen 11 und 44% angegeben (84, 234, 278, 279). Diese große Schwankungsbreite ist auf mehrere Faktoren zurückzuführen, darunter die Behandlungssituation, das Stadium, Prognose, Zeitpunkt und Methode zum Screening auf Symptome (z. B. Befragung durch einen ausgebildeten Fachmann oder ein Selbstberichtsinstrument) (271, 280).

Ergänzend dazu sollte erwähnt werden, dass die psychischen Auswirkungen einer Krebserkrankung nicht immer ausschließlich negativ sein müssen und viele Überlebende keine Probleme mit Depressivität und Ängstlichkeit haben. Die psychische Belastung im Zusammenhang mit einer Krebsdiagnose kann bei manchen Erkrankten vorübergehend sein und langfristig zu positiven psychischen Veränderungen führen, bei denen der Einzelne eine größere Wertschätzung des Lebens empfindet und in der Lage ist, seine Prioritäten neu zu bewerten (280). Dies wird mitunter auch als posttraumatisches Wachstum bezeichnet (84, 281). So zeichnete beispielsweise eine Studie aus den USA, die über eine Woche hinweg Sorgen, Stimmung, Stress und Symptome von early-stage Lungenkrebsüberlebenden erfasste, ein insgesamt positives Bild (282). In der Studie von Sarna et al. gaben 71% der Langzeit-Lungenkrebsüberlebenden an, dass sie hoffnungsvoll sind und 50%, dass der Krebs positiv zu einer Lebensänderung beigetragen hat (150). Eine andere amerikanische Studie bestätigte, dass sich das von Lungenkrebsüberlebenden nach der Diagnose beobachtete Wachstum quantitativ und qualitativ

vom Wachstum, das von der Allgemeinbevölkerung über einen ähnlichen Zeitraum berichtet wurde, unterscheiden kann (283).

Im Allgemeinen wird das Risiko für (negative und positive) psychische Langzeiteffekte durch das Zusammenspiel von Stress und Belastung einerseits und den Ressourcen andererseits, die dem Einzelnen zum Umgang mit dem Stress und der Belastung zur Verfügung stehen, bestimmt (271). Im Einzelnen umfassen Risikofaktoren für psychische Belastung nach dem Behandlungsende unter anderem zurückliegende Depressionen und psychische Probleme, Mangel an sozialer Unterstützung, fehlende ökonomischen Ressourcen, externe Stressoren, Behandlungsfolgen, Komorbiditäten und zeitliche Nähe zur aktiven Behandlung (234, 278). Auch das (Wieder)auftreten oder die Verschlimmerung körperlicher Symptome wie Dyspnoe, Husten, Hämoptysen, Fatigue oder Appetitverlust können zu psychischen Symptomen führen oder diese verschlimmern (130, 234, 284). Ein höheres Level an psychischer Belastung (sowohl Ängstlichkeit als auch Depressivität) kann darüber hinaus mit einer geringeren kognitiven und sozialen Funktion (234) sowie mit der Entstehung und Prognose von kardiovaskulärer Komorbidität einher gehen (285).

In der Studie von Sarna et al. war psychische Belastung der Faktor, der am stärksten mit der Lebensqualität sowie auch dem Gesundheitszustand zusammenhing (150). So äußerte eine Subgruppe von Lungenkrebsüberlebenden mit höherer psychischer Belastung ihre Erfahrungen im Zusammenhang mit Lungenkrebs in qualitativen Interviews deutlich negativer im Vergleich zu geringer belasteten Überlebenden. Als zentrale Themen der Krankheitserfahrung stellten sich insgesamt Existenzfragen/Lebenskonzept, Gesundheit und Selbstversorgung, körperliche Leistungsfähigkeit, Anpassungsfähigkeit und Unterstützung heraus (209). Auch in der Querschnittstudie von Ostroff et al. mit early-stage NSCLC-Patienten 1-6 Jahre nach Lungenoperation war hohe psychische Belastung, neben Atemnot, der Faktor, der am stärksten mit vermindertem Gesundheitszustand assoziiert war (191). In einem systematischen Review zur Lebensqualität von operierten Lungenkrebspatienten war die mentale Lebensqualität von 67% der Patienten sechs Monate nach der Operation zwar stabil oder hatte sich wieder verbessert, im Vergleich zur alters- und geschlechtsgleichen¹¹ Allgemeinbevölkerung war sie jedoch nach wie vor schlechter (241). Bereits leicht ausgeprägte psychische Belastung kann das tägliche Leben und die Lebensqualität beeinträchtigen (234). Psychische Belastung kann sich auch über alle Krankheits- und Überlebensphasen hinweg auf die Lebensqualität auswirken. Häufigkeit, Grad und Spektrum der psychischen Belastung ändern sich dabei oftmals im Verlauf der Erkrankung (271). Flexible Bewältigungsstrategien im Umgang mit der Erkrankung,

¹¹ In der Mehrzahl der eingeschlossenen Studien

Spiritualität und soziale Unterstützung spielen dabei eine wichtige Rolle und wirken sich im Allgemeinen positiv auf die psychische Belastung und die Lebensqualität aus (234, 286, 287).

Soziale Unterstützung und Stigmatisierung

Soziale Unterstützung ist ein komplexes, multifaktorielles Konstrukt (286). Dabei wird zwischen wahrgenommener (perceived social support) und erhaltener sozialer Unterstützung (received social support) unterschieden. Wahrgenommene Unterstützung bezieht sich auf die Wahrnehmung, dass bei Bedarf Unterstützung verfügbar wäre, während sich erhaltene Unterstützung auf den zurückliegenden Austausch von Unterstützungsressourcen bezieht (288). Soziale Unterstützung kann dabei sowohl durch den (Ehe)partner, die Familie, Freunde und Bekannte als auch durch professionelle Personen erfolgen. Ein systematisches Review von Luszczynska (286) untersuchte den Zusammenhang von sozialer Unterstützung und Lebensqualität bei Lungenkrebspatienten. Insbesondere die erhaltene soziale Unterstützung von professioneller Seite, d. h. von im Gesundheitswesen Tätigen, war mit allen Aspekten der Lebensqualität mit Ausnahme der sozialen Dimension assoziiert. Signifikante Zusammenhänge zwischen der Unterstützung durch das Gesundheitsfachpersonal und der Lebensqualität wurden häufiger gefunden als Zusammenhänge zwischen sozialer Unterstützung von Familie und Freunden und der Lebensqualität (67% vs. 53%). Letztere ist primär mit der emotionalen Dimension der Lebensqualität assoziiert (286). In der Studie von Chang et al. war höhere Unterstützung durch die Familie mit besserer körperlicher Funktion und Rollenfunktion assoziiert (171). Im Kollektiv von Lungenkrebsüberlebenden bei Sarna et al. zeigte sich, dass Alleinleben negativ mit dem körperlichen Gesundheitszustand assoziiert war (150, 207-209). Während weitere Studien auf einen Zusammenhang zwischen verheiratetem Familienstand und der Lebensqualität hindeuten (205), zeigte eine Untersuchung basierend auf den Daten des „Epidemiology and Genetics of Lung Cancer Research Programs“ hingegen keinen entsprechenden Zusammenhang (188). Eine große Metaanalyse fand darüber hinaus jedoch, dass ein höheres Maß an wahrgenommener sozialer Unterstützung mit einem geringeren Krebsmortalitätsrisiko assoziiert ist (289).

Aufgrund seines starken Zusammenhangs mit dem Zigarettenrauchen wird Lungenkrebs in der sozialen Wahrnehmung oft als selbstverschuldete Krankheit und eine vermeidbare Diagnose angesehen. Infolgedessen fühlen sich Patienten oft stigmatisiert, mit Gefühlen von Schuld und Scham sowie Selbstvorwürfen konfrontiert (290, 291). Dies kann für diejenigen, die nie geraucht haben oder bereits lange zuvor damit aufgehört haben, besonders schwierig sein, da sie sich zu Unrecht für ihre Krankheit verantwortlich (gemacht) fühlen (47, 235, 292). In einer qualitativen Studie mit Langzeitüberlebenden nach Lungenkrebs war ein zentrales Thema darüber hinaus die Überraschung, sowohl die eigene als auch die des sozialen Umfeldes, dass sie angesichts schlechter Überlebensraten noch am Leben sind und der Umgang

mit dieser Situation (291). Im Vergleich zu anderen Krebsdiagnosen ist die Stigmatisierung bei Lungenkrebs mit am höchsten (234, 293). Zahlreiche Studien und systematische Reviews zeigen, dass die wahrgenommene, aber auch erfahrene, Stigmatisierung bei Lungenkrebspatienten negativ mit dem Gesundheitszustand, der wahrgenommenen Schwere körperlicher Symptome, dem Wohlbefinden, der psychischen Belastung, Depressionen, sozialen Unterstützung, Umgang mit der Diagnose, Suche und Inanspruchnahme von Unterstützung sowie der Lebensqualität assoziiert ist (234, 290, 292, 294-296).

Sozioökonomische Faktoren und Berufliche Rehabilitation

Lungenkrebsüberlebende haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung meist einen etwas geringeren *sozioökonomischen Status*, d. h. Stellung in der Gesellschaft in Bezug auf die schulische und berufliche Bildung, die berufliche Stellung und Einkommenssituation (297). Dies hängt u. a. damit zusammen, dass die Prävalenz von Risikofaktoren wie Rauchen, Passivrauchen und berufsbedingten Noxen bei Menschen mit geringerem sozioökonomischen Status höher ist (2, 8, 297-299). Geringere Bildung geht überdies häufig auch mit einer geringeren Gesundheitskompetenz, einschließlich immer wichtiger werdenden eHealth-Kompetenz, einher, was sich wiederum nachteilig auf Gesundheits- und Versorgungsergebnisse auswirken kann (300, 301). Eine multivariable Analyse im Rahmen der SCS-Studie zeigte, dass ein geringerer Bildungsgrad bei Krebsüberlebenden ein Jahr nach der Diagnose mit einer höheren Symptomlast assoziiert war (222). Die ARIC-Studie und eine Subanalyse der CanCORS-Studie zeigte einen entsprechenden Zusammenhang mit verringertem funktionalem Status (218, 223) bzw. Gesundheitszustand (218). Eine große französische Studie mit Krebsüberlebenden, einschließlich Lungenkrebsüberlebende, zwei Jahre nach Diagnose kam zu dem Ergebnis, dass sowohl ein höheres Bildungsniveau als auch eine höhere Berufsgruppe mit einem besseren Gesundheitszustand, insbesondere der körperlichen Komponente, assoziiert war (224). Auch die Studie von Sarna et al. untersuchte Bildung als eine mögliche Determinante für Lebensqualität und Gesundheitszustand, fand jedoch keine entsprechenden Assoziationen (150).

Krebsüberlebende haben darüber hinaus ein erhöhtes Risiko für *Arbeitslosigkeit, Frühberentung* und dafür, nach der Erkrankung ihre *Berufstätigkeit nicht mehr in vollem Umfang ausüben* zu können (302). Eine möglichst rasche Rückkehr an den Arbeitsplatz ist für viele Patienten jedoch wichtig für das Empfinden von Selbstwert und Zugehörigkeit zur Gesellschaft, sowie für die eigene und familiäre finanzielle Sicherheit. Insbesondere Lungenkrebsüberlebende haben ein höheres Risiko im Vergleich zu Überlebenden anderer Krebsentitäten (216, 303) und im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (179). Ein systematisches Review konstatierte, dass Lungenkrebsüberlebende im Vergleich zu Kontrollgruppen 2-3-mal häufiger arbeitslos sind (304). In eine Studie zur beruflichen Wiedereingliederung mit 750 Krebsüberlebenden war der

Anteil an Patienten, die nicht in den Beruf zurückkehrten, in der Gruppe der Lungenkrebsüberlebenden mit 43% am zweithöchsten (302). In einer anderen prospektive Studie mit 491 Krebspatienten unter 55 Jahren erhielten 15% der Lungenkrebspatienten während der ersten 15 Monate nach Krebsdiagnose eine volle Erwerbsminderungsrente (305). Insgesamt macht Lungenkrebs in Deutschland laut Daten der Deutschen Rentenversicherung Bund (DRV) bei Männern mit 20% den größten Anteil und bei Frauen mit 13% den zweitgrößten Anteil an Rentenzugängen wegen Erwerbsminderung aufgrund von Krebserkrankungen aus (8).

Mit nur eingeschränkter oder überhaupt nicht mehr ausübbarer Berufstätigkeit geht für Krebspatienten oftmals auch eine *verschlechterte finanzielle Situation* einher (306, 307), selbst in Ländern mit gesetzlichem Sozialversicherungssystem wie in Deutschland (308-310). Ursachen finanzieller Belastung sind hauptsächlich Einnahmeverluste, z. B. durch geringeres Einkommen im Falle von Erwerbsminderungsrente, Arbeitslosengeld etc., aber andererseits auch Mehrausgaben z. B. durch Zuzahlungen, Eigenbeteiligungen und privates Bezahlen komplementärer Maßnahmen (308-310). Eine Studie mit 502 Krebsüberlebenden in Deutschland ermittelte, dass Krebspatienten über einen Zeitraum von 15 Monaten nach einem Krankenhausaufenthalt relativ hohe Zahlungen aus eigener Tasche leisten, was insbesondere für einkommensschwache Subgruppen eine hohe Belastung darstellen kann (311). Auch in der Studie von Yun et al. hatten die Lungenkrebsüberlebenden nicht nur mehr Berufstätigkeits- sondern auch finanzielle Probleme im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (161, 179). Der Beschäftigungsstand bzw. die Rückkehr an den Arbeitsplatz bei Lungenkrebsüberlebenden ist mit dem Alter, Einkommen, Bildung, Stadium/Prognose, Komorbiditäten, Ehe/Partnerschaft und der sozialen Funktion assoziiert (179, 216). Als Risikogruppen gelten Selbständige, die oft nicht ausreichend sozialversichert sind, Familien und Alleinerziehende sowie ältere Patienten mit einem geringen Rentenniveau (312) bzw. niedrigem sozioökonomischem Status (313).

Die Veränderung der Erwerbssituation und resultierende finanzielle Probleme können sich negativ auf das Leben und den Alltag der Krebsüberlebenden auswirken. In einer Studie zu Krebs und Armut der Hamburger Fern-Hochschule gaben Patienten, die im Mittel 5 Jahre nach Erstdiagnose waren, an, deutlich mehr Einschränkungen in Lebensbereichen wie Freizeit, Kultur und Unterhaltung auch Grundbedürfnisse wie Essen, Kleidung oder Heizung an (308). Hohe Einkommenseinbußen und/oder Mehrausgaben können mit schlechterer Lebensqualität und höherer subjektiver Belastung einhergehen und finanzielle Sorgen die Patienten zusätzlich zu ihrer Krebserkrankung belasten und sie in ihrer Lebensqualität einschränken (314-316). Eine Untersuchung im Rahmen der CanCORS-Studie zeigte, dass bei Lungenkrebsüberlebenden mit begrenzten finanziellen Reserven die Wahrscheinlichkeit höher ist, dass sie eine höhere Symptombelastung und eine verminderte Lebensqualität haben (217). Auch eine stratifizierte,

multivariable Analyse der Lungenkrebsüberlebenden in der ACTION-Studie fand, dass ökonomische Probleme der Faktor war, der sich über alle untersuchten Dimensionen (körperliche Funktion, emotionale Funktion, globale Lebensqualität, Schmerzen, Fatigue) negativ auf die Lebensqualität auswirkte wie auch auf den Gesundheitszustand, Ängstlichkeit und Depressivität (5). Auch in der Studie von Ostroff et al., einer SCS-Analyse und weiteren Studien war geringeres Einkommen und Arbeitslosigkeit mit einer höheren Symptomlast oder geringerer körperlicher Lebensqualität bzw. Gesundheitszustand assoziiert (191, 222, 230). Die finanzielle Situation kann, insbesondere in Ländern ohne gesetzliches Sozialversicherungssystem, auch Auswirkungen auf die Behandlung von Krebspatienten haben, wenn gesundheitsbezogene Entscheidungen mit dem Ziel getroffen werden, die finanziellen Ressourcen durch den Erhalt der Arbeitsfähigkeit und verbundener Krankenversicherung zu erhöhen oder die Ausgaben durch Nichtadhärenz zu reduzieren (235, 317).

2.4.5 Gesundheitsverhalten

Rauchen

Die Diagnose Lungenkrebs kann für viele Patienten, die zuvor geraucht haben, ein so einschneidendes Ereignis sein, dass sie danach mit dem Rauchen aufhören. Bekannt ist, dass sich eine Raucherentwöhnung positiv auf das Überleben auswirkt (318-320), das Risiko für Rezidive und Zweittumore reduziert (320, 321), die Effizienz der Behandlung verbessert bzw. das Risiko für Komplikationen verringert (320, 322-324). Sie erhöht darüber hinaus den Performance-Status (325), verbessert den Gesundheitszustand und die Lebensqualität (189, 226, 320, 322) und wirkt sich auch positiv auf depressive Symptome aus (326). Eine Analyse zum Gesundheitsrisikoverhalten im Lungenkrebsüberlebenden-Kollektiv von Sarna et al. ergab, dass ungefähr 18% der Raucher vor der Diagnose und 67% nach der Diagnose mit dem Rauchen aufgehört hatten. 13% der Lungenkrebsüberlebenden rauchten weiterhin und 28% berichten über eine fortwährende Exposition gegenüber Passivrauch, wobei diese beiden Faktoren eng miteinander korrelierten (208). In einer Studie mit Krebsüberlebenden verschiedener Entitäten 9 Jahre nach Diagnose war die Raucherprävalenz bei den Lungenkrebsüberlebenden mit 15% am zweit höchsten (327). Unter den Lungenkrebsüberlebenden der Kohorte von Yang et al. rauchten 28-30% der Lungenkrebsüberlebenden weiterhin (182, 189). Risikofaktoren dafür, weiterhin zu Rauchen, umfassen unter anderem psychische Belastung bzw. depressive Symptome (235, 328, 329), das Empfinden von Hoffnungslosigkeit, Stress und Sucht (329), jüngeres Alter (327, 330), geringere Bildung und geringeres Einkommen (327), wie auch gering wahrgenommene soziale Unterstützung (331) sowie größerer Alkoholkonsum (327). Ungefähr ein Drittel der derzeitigen Raucher beabsichtigte, mit dem Rauchen aufzuhören, 40%

innerhalb des nächsten Monats. Die Chance, zu Beabsichtigen mit dem Rauchen aufzuhören, war geringer unter verheirateten, älteren und stärkeren Rauchern (327).

Obwohl sich in der Studie von Sarna et al. (150) kein Zusammenhang mit dem Rauchstatus fand, waren in weiteren Analysen zum Gesundheitsverhalten sowohl Rauchen und Passivrauchen mit einem schlechter wahrgenommenen Gesundheitszustand assoziiert (208). Darüber hinaus zeigte eine Sub-Analyse der Mayo-Klinik-Kohorte mit Lungenkrebsüberlebenden 0,5-3 Jahre nach Diagnose, dass sich anhaltendes Zigarettenrauchen nach der Lungenkrebsdiagnose negativ auf die Lebensqualität auswirkt (189). Auch ein systematisches Review zur Lebensqualität von resezierten Lungenkrebspatienten kam zu dem Ergebnis, dass weiteres Rauchen mit einer niedrigeren Lebensqualität assoziiert war (241).

Körperliche Bewegung

Wie zuvor beschrieben, kann es in Folge der Erkrankung und Behandlung zu diversen körperlichen und funktionellen Beeinträchtigungen kommen, die, selbst bei geheilten Lungenkrebspatienten, die körperliche Belastbarkeit drastisch einschränken können (170, 235, 332). Eine Untersuchung der Mayo-Klinik-Kohorte analysierte körperliche Bewegung zum Zeitpunkt der Diagnose und im Durchschnitt 4 Jahre nach Diagnose. Die Lungenkrebsüberlebenden hatten zu beiden Zeitpunkten eine überwiegend sitzende Lebensweise. Nur bei rund 13% zeigte sich über die Zeit eine Veränderung: 6% hatten ihr Bewegungslevel im Zeitverlauf erhöht und 7% verringert (183). Auch eine Studie basierend auf dem Kollektiv von Ostroff et al. zeigte, dass 73% der Lungenkrebsüberlebenden die Empfehlungen von mindestens 150 Minuten Bewegung pro Woche mit mäßiger Intensität und mindestens 60 Minuten mit hoher Intensität nicht erreichten. Zudem waren 54% der Teilnehmer übergewichtig oder adipös (195). In dem Kollektiv von Sarna et al. waren 51% der Lungenkrebsüberlebenden übergewichtig (208). Risikofaktoren für geringere Bewegung bei Lungenkrebsüberlebenden sind höheres Alter, ein geringerer Bildungsgrad, schlechtere Lungenfunktion vor Behandlung sowie eine höhere Anzahl an Komorbiditäten und geringere Selbstwirksamkeits- und Ergebniserwartung (214).

In den Analysen der Mayo-Klinik-Kohorte hatten diejenigen, die sich regelmäßig körperlich betätigen, d. h. 30 Minuten oder mehr pro Tag, mindestens fünf Tage pro Woche, signifikant höhere Lebensqualitätswerte sowie eine bessere Symptomkontrolle als Überlebende, die sich kaum bewegten (183, 187). Eine Zunahme des Bewegungslevels über die Zeit war mit verbesserter Lebensqualität und geringen Schmerzen assoziiert, während eine Abnahme des Bewegungslevels mit schlechterer globaler, mentaler, körperlicher, emotionaler, sozialer und spiritueller Lebensqualität sowie größeren Schmerzen, Husten, Dyspnoe und Fatigue einher ging (183). Zahlreiche weitere Untersuchungen bei Lungenkrebsüberlebenden zeigen einen Zusammenhang zwischen geringer körperlicher Aktivität bzw. überwiegend sitzendem Lebensstil

und höherer Fatiguelast (166, 167, 170), Dyspnoe (194), geringerem funktionalen Wohlbefinden (166) und geringerer Lebensqualität (166, 167, 170), insbesondere bei Lungenkrebsüberlebenden mit Komorbiditäten (172).

3. Fragestellungen

3.1 Forschungslücken

Auf der Basis der Literaturrecherche wurde deutlich, dass es zwar viele Studien zur Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden gibt, die Validität der Methodik und Ergebnisse jedoch stark variieren und es zu spezifischen Punkten an Evidenz mangelt. Dies mag mitunter der Tatsache geschuldet sein, dass die niedrigen Überlebensraten bei Lungenkrebs bislang ein Hindernis für die Lebensqualitäts- und Versorgungsforschung insbesondere bei Langzeitüberlebenden darstellten. Während bei anderen Krebsentitäten wie Brust-, Prostata- oder Darmkrebs mehr Survivorship-Studien durchgeführt werden (333), ist der Forschungsstand zu Lebensqualität, Langzeitfolgen und psychosozialer Rehabilitation bei Lungenkrebsüberlebenden vergleichsweise gering (4). Auch Ergebnisse aus Studien mit Krebsüberlebenden verschiedener Entitäten sind oft nur bedingt generalisierbar, da Lungenkrebsüberlebende häufig unterrepräsentiert sind (162, 229, 302, 305). Hinsichtlich der Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden mangelt es insbesondere an:

- Großangelegten, multizentrischen Studien spezifisch für Lungenkrebsüberlebende
- Langzeitdaten zur Lebensqualität, Krankheits- und Behandlungsfolgen sowie der psychosozialen Rehabilitation nach Lungenkrebs
- Spezifischen Daten aus Deutschland unter Berücksichtigung hiesiger Rahmenbedingungen, Versorgungsstrukturen und Patientencharakteristika
- Umfassenden Analysen zur Identifizierung von medizinischen, soziodemographischen und psychosozialen Faktoren, die mit Lebensqualitätsbeeinträchtigungen, Langzeit- und Spätfolgen assoziiert sind sowie Evidenz insbesondere hinsichtlich Faktoren, für die die Evidenzlage bislang inkonsistent ist, wie beispielsweise der Zusammenhang mit Rezidiven, spezifischen Komorbiditäten (z. B. weiteren onkologischen Erkrankungen), Histologie, Alter, Zeit seit Diagnose, Geschlecht und Partnerschaft
- Langfristigen Untersuchungen der Lebensqualität bei verschiedenen Therapieoptionen, insbesondere zu modifizierten Strahlentherapie-Fraktionierungsschemata
- (Therapie-)Studien mit Integration von PRO-Ergebnissen mit biomedizinischen Endpunkten, z. B. durch gemeinsame Modellierung dieser Endpunkte, um umfassendere Analysen, Ergebnisse und Bewertungen für Therapieentscheidungen und die Patientenversorgung zu erreichen

3.2 Fragestellungen und primäre Endpunkte

Im empirischen Teil der Arbeit sollen daher folgende Fragestellungen anhand von zwei Datensätzen, der LARIS-Studie und der CHARTWEL-Studie, beantwortet werden:

Fragestellungen basierend auf dem LARIS-Datensatz:

- F1) Welche Lebensqualität haben NSCLC-Überlebende ≥ 1 Jahr nach Erstdiagnose?
 - F1.S1) Strata 1: Zeit seit letzter Behandlung
 - F1.S2) Strata 2: Strahlentherapie-Behandlung
- F2) Unterscheidet sich die Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden ≥ 1 Jahr nach Erstdiagnose im Vergleich zu:
 - F2.R1) Referenzgruppe 1: alters- und geschlechtsgleichen Personen der Allgemeinbevölkerung?
 - F2.R2) Referenzgruppe 2: altersgematchten Lungenkrebspatienten zu Beginn einer Akutbehandlung
- F3) Welche Faktoren sind mit der Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden ≥ 1 Jahr nach Erstdiagnose assoziiert?
 - F3.S1) Subgruppe 1: Überlebende ≥ 12 Monate seit letzter Behandlung
 - F3.S2) Subgruppe 2: Überlebende mit Strahlentherapie

Fragestellungen basierend auf dem CHARTWEL-Datensatz:

- F4) Welche Lebensqualität haben NSCLC-Überlebende im Verlauf nach einer Strahlentherapiebehandlung?
 - F4.S) Strata: Behandlungsarm
- F5) Unterscheidet sich die Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden nach konventioneller im Vergleich zu hyperfraktioniert akzelerierter Strahlentherapie?
- F6) Unterscheidet sich die Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden nach konventioneller im Vergleich zu hyperfraktioniert akzelerierter Strahlentherapie bei gleichzeitiger Betrachtung von klinischen Outcomes?

Primäre Endpunkte

In der *LARIS-Studie* wurden die folgenden sechs Lebensqualitätsskalen als von primärem Interesse (primary interest scales) und damit als primäre Zielgrößen definiert:

- Globale Lebensqualität (QLQ-C30)
- Körperliche Funktion (QLQ-C30)
- Emotionale Funktion (QLQ-C30)
- Fatigue (QLQ-C30)
- Schmerzen (QLQ-C30)
- Dyspnoe (QLQ-LC13)

Basierend auf den Ergebnissen der Literaturrecherche wurden diese Skalen als besonders relevant und ausschlaggebend für die langfristige Gesundheit von Krebsüberlebenden angenommen (334). Alle anderen Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten) und des EORTC QLQ-LC13 (Husten, Hämoptyse, Mundschmerzen, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie, Schmerzen in der Brust, Schmerzen im Arm oder der Schulter und andere Schmerzen) wurden als von sekundärem Interesse definiert.

In der *CHARTWEL-Studie* wurden, nach Beratung durch die Studienärzte, zur Einschätzung möglicher Unterschiede in den Strahlentherapieregimes fünf Skalen als primary interest scales bzw. primäre Lebensqualitätsendpunkte präspezifiziert:

- Globale Lebensqualität (QLQ-C30)
- Fatigue (QLQ-C30)
- Schmerzen (QLQ-C30)
- Dyspnoe (QLQ-LC13)
- Dysphagie (QLQ-LC13)

Obwohl es sich bei der Lebensqualität insgesamt um einen sekundären Studienendpunkt handelte, wurde diese Auswahl getroffen, um das Problem des multiplen Testens zu adressieren. Die übrigen Skalen wurden als sekundäre bzw. explorative Lebensqualitätsendpunkte betrachtet.

4. Methoden

Die vorliegende Dissertation beruht auf zwei großen Studien, einer Beobachtungsstudie (LARIS)¹² und einer klinischen Studie (CHARTWEL)¹³, die im Folgenden hinsichtlich ihrer Methoden genauer dargestellt werden.

4.1 LARIS-Studie

4.1.1 Studiendesign und Analysepopulation

Design und Endpunkte

Bei der LARIS-Studie handelt es sich um eine multizentrische Querschnittstudie mit dem Ziel, die Lebensqualität und den psychosozialen Rehabilitationsstatus von Lungenkrebsüberlebenden, die mindestens ein Jahr nach Erstdiagnose überlebt haben, zu erheben¹⁴ und unter ihnen diejenigen Personengruppen zu identifizieren, die besondere Versorgungsbedarfe aufweisen.

Die Endpunkte der Studie umfassten folgende Bereiche:

- Lebensqualität
- Psychisches Befinden
- Psychosoziale Versorgung
- Berufliche Wiedereingliederung und finanzielle Auswirkungen

Stichprobe

Grundsätzlich orientiert sich die im Rahmen der Studie verwendete Definition des Begriffs Lungenkrebsüberlebender an dem aus dem US-amerikanischen Raum geprägten Verständnis, demzufolge eine Person mit einer Krebsdiagnose ab dem Moment der Diagnose als Überlebender gilt (vgl. Kapitel 2.2.1). Da das primäre Forschungsinteresse jedoch den Personen galt, die die erste, akute Krankheits- und Behandlungsphase bereits hinter sich hatten, wurden in

¹² Die eigene Rolle umfasste hierbei die zentrale Studienkoordination einschließlich dem Mitwirken am Design, die Gestaltung der Erhebungsinstrumente, Einholung der Ethikvoten, Koordination der teilnehmenden Zentren und Mitwirkenden, Planung und Durchführung der Datenerhebung, Öffentlichkeitsarbeit, Planung und Durchführung von Datenanalysen und Veröffentlichung von Forschungsergebnissen. Die Studienleitung unterlag *[aus Datenschutzgründen nicht dargestellt]*. Das Studienteam umfasste zudem einen weiteren wissenschaftlichen Mitarbeiter, eine Dokumentarin sowie fünf studentische Hilfskräfte.

¹³ Die eigene Rolle umfasste hierbei die Planung und Durchführung von Datenanalysen und Veröffentlichung der Forschungsergebnisse zu Lebensqualitätsendpunkten. Die Studienleitung unterlag *[aus Datenschutzgründen nicht dargestellt]*. Die Analysen erfolgten unter Mitwirkung eines weiteren wissenschaftlichen Mitarbeiters vom IMBEI der Universitätsmedizin Mainz.

¹⁴ Planung und Durchführung der Studie erfolgte gemäß Studienprotokoll Version 2.1 vom 30.04.2015.

die Studie nur solche Patienten eingeschlossen, die sich mindestens ein Jahr nach Erstdiagnose befanden (vgl. Vorgehen des NCI Office of Cancer Survivorship Kapitel 2.2.1). Weitere Einschränkungen z. B. in Bezug auf Krankheitsfreiheit, aktuelle Therapie oder Nachsorgesituation, weitere Krebserkrankungen, Komorbiditäten, Rezidive oder Metastasierungen wurden hingegen nicht getroffen, da ein möglichst unselektierter Querschnitt der Versorgungsrealität aller Lungenkrebspatienten dargestellt werden sollte. Die Selektionskriterien zur Teilnahme an der Studie sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Selektionskriterien zur Teilnahme an der LARIS-Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> – Primäre NSCLC/SCLC Diagnose (primäre Neoplasie, alle Stadien) – mindestens 1 Jahr Überleben nach Diagnose – mindestens eine Lungenkrebsbehandlung/-konsultation – Alter ≥ 18 Jahre bei Diagnose 	<ul style="list-style-type: none"> – Fehlende Einverständniserklärung – Pulmonale Metastasen von anderen Krebserkrankungen – Unfähigkeit, an einem Telefoninterview teilzunehmen (z. B. aufgrund ungenügender Sprachkenntnisse, Demenz o. Ä.)

LARIS: Lebensqualität und psychosoziale Rehabilitation nach Lungenkrebsdiagnose, NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom

Nach Beratung durch die Studienärzte wurden darüber hinaus im weiteren Verlauf Patienten mit Karzinoiden aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen, da sie sich in ihrem Krankheitsverlauf und ihrer Behandlung stark von Lungenkrebspatienten anderer Histologien unterscheiden.

Analysepopulation: Für die Analysen im Rahmen dieser Dissertationsarbeit wurden auf Empfehlung der Studienärzte sowie der Gutachter im Rahmen des Peer Review Prozesses der zugehörigen Publikation nur Patienten mit NSCLC ausgewählt, da es sich bei SCLC um ein anderes Krankheitsbild handelt, das sich in vielerlei Hinsicht stark von NSCLC unterscheidet. Durch diese Selektion wird auch innerhalb der vorliegenden Arbeit eine größere Homogenität der Gesamtaussagen in Zusammenschau mit den Ergebnissen der CHARTWEL-Analysen ermöglicht. Ferner wurden nur solche Patienten in das Analysekollektiv aufgenommen, die in mindestens einer Lebensqualitätsskala eine Datenerhebung hatten (Abbildung 5-1).

Datenerhebung

Die Studienzentrale lag im Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz. Von hier wurden zunächst mehrere Klinikchefs von Kliniken, in denen Lungenkrebspatienten behandelt werden, kontaktiert und um die Teilnahme ihrer Klinik und Patienten an der Studie gebeten. Auf diese Weise konnten sechs Klinika mit insgesamt neun teilnehmenden Kliniken gewonnen werden (Tabelle 4-2). Nach der Erteilung des Datenschutzvotums durch die Datenschutzbeauftragte der Universitätsmedizin Mainz

wurde das Ethikvotum¹⁵ durch die federführenden Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz sowie entsprechende Zweitvota der beteiligten Ethikkommissionen (Universitätsklinikum Frankfurt, Universitätsklinikum Freiburg, Ärztekammer des Saarlandes, Universitätsklinikum Leipzig) eingeholt.

Tabelle 4-2: Teilnehmende Kliniken in der LARIS-Studie

Klinikum	Teilnehmende Kliniken
Universitätsmedizin Mainz	<ul style="list-style-type: none"> ▪ III. Medizinische Klinik und Poliklinik ▪ Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie ▪ Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Katholisches Klinikum Mainz	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lungenzentrum
Universitätsklinikum Frankfurt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medizinische Klinik II
Universitätsklinikum Freiburg	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinik für Strahlenheilkunde ▪ Klinik für Thoraxchirurgie
Universitätsklinikum des Saarlandes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsklinikum Leipzig	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medizinische Klinik und Poliklinik I

Der Einschluss von Teilnehmern begann im Februar 2015 mit einer Pilotierungsphase mit den ersten zehn Teilnehmern der Universitätsmedizin Mainz und wurde im August 2016 abgeschlossen. Die Kliniken stellten über ihre jeweiligen Tumordokumentationen oder Abrechnungsdaten Adressdatensätze zu den bei ihnen behandelten und gemäß den Einschlusskriterien für die Studie geeigneten Patienten zusammen und transferierten diese gemäß Datenschutzplanung an die Studienzentrale. Hier wurden die Selektionskriterien, die in den Datensätzen ersichtlich waren, nochmals überprüft. Für alle Patienten, die laut Klinikinformation noch lebten, wurde anschließend der Vitalstatus und die aktuelle Adresse beim jeweils zuständigen Einwohnermeldeamt abgeglichen.

Nach der Einwohnermeldeamtrecherche wurden die Patienten durch die Kliniken postalisch angeschrieben. Dieses Anschreiben enthielt folgende Unterlagen:

- Personalisiertes Anschreiben im Namen der lokalen, behandelnden Studienärzte
- Studienflyer, für die jeweilige Klinik individualisiert (mit Kliniklogo, Foto und Kontakt des/der lokalen Studienarztes/-ärzte und Klinikleiters zusätzlich zum Team der Studienzentrale)
- Patienteninformation
- Einwilligungserklärung
- Rückmeldebogen

¹⁵ Erstvotum vom 23.10.2014 und zustimmendes Votum vom 02.04.2015 nach Protokoll-Amendment

- Frankierter Rückumschlag
- Schriftlicher Studienfragebogen

Um die Konsistenz und den Wiedererkennungswert für die Patienten zu erhöhen, wurde für alle Kommunikationsmaterialien ein Studienlogo entwickelt und alle Unterlagen in einem korrespondierenden, einheitlichen Design gestaltet. Mit diesen Unterlagen wurden die Patienten gefragt, ob sie an der Studie teilnehmen möchten und hierfür neben der Rücksendung des Fragebogens und der Einverständniserklärung auch um ein ergänzendes computergestütztes Telefoninterview (CATI) oder wahlweise ein persönliches Interview in einer der teilnehmenden Kliniken gebeten. Wenn keine Antwort in der Studienzentrale einging, wurden innerhalb von zwei Monaten bis zu zwei vorbereitete Erinnerungsschreiben mit allen Einladungsunterlagen und dem Fragebogen nochmals an den jeweiligen Patienten gesendet. Nach dem Erhalt der schriftlichen Einwilligungserklärung der Patienten und des ausgefüllten Fragebogens wurden die Teilnehmer angerufen, um einen Termin für das computergestützte telefonische oder persönliche Interview zu vereinbaren. Dieses wurde dann zum vereinbarten Termin durch sieben Studienmitarbeiter (zwei wissenschaftliche Mitarbeiter und fünf wissenschaftliche Hilfskräfte der Abteilung Epidemiologie und Versorgungsforschung am IMBEI) durchgeführt. Behandlungs- und tumorspezifische Daten wurden durch Studienmitarbeiter manuell aus der Tumordokumentation bzw. Arztbriefen in den Kliniken erhoben und in elektronischen case report forms (CRFs) erfasst.

Die lokalen Studienärzte und Klinikleiter wurden in regelmäßigen Abständen über den Studienfortschritt und Teilnehmerzahl informiert. Die Teilnahme an der Studie wie auch an einzelnen Teilen, z. B. dem Interview, war zu jeder Zeit freiwillig. Mitarbeiter der Studienzentrale sowie die lokalen Studienärzte standen über den gesamten Studienzeitraum für telefonische Rückfragen von potenziellen Studienteilnehmern zur Verfügung.

Daten- und Qualitätsmanagement: Für den Ablauf der Datenerhebung und -eingabe wurden mehrere standard operating procedures (SOPs) entwickelt und im Studienverlauf iterativ weiterentwickelt, um ein einheitliches Verständnis und eine valide Eingabe der Daten über verschiedene Studienmitarbeiter hinweg zu gewährleisten. Ein Datenmanagement- und Datenschutz-Konzept spezifizierte, auf welche Weise welche Daten gehandhabt werden. Entsprechend wurden gemeinsam mit der Medizinischen Dokumentarin der Studie verschiedene Microsoft Access-Datenbanken entwickelt, in denen alle Studiendaten erfasst wurden:

- *Organisations-Datenbank*: Patientenstammdaten und Kontaktprotokolle sowie ID-Zuordnung (Speicherung im Kliniknetz¹⁶)
- *Fragebogen-Datenbank*: Daten aus Patientenfragebogen, Eingabe und Überprüfung durch jeweils 2 Studienmitarbeiter (Speicherung im Forschungsnetz¹⁷)
- *CATI-Datenbank*: Daten aus Patienteninterviews (Speicherung im Forschungsnetz)
- *CRF-Datenbank*: Medizinische Daten aus elektronischen und/oder schriftlichen Patientenakten (Speicherung im Forschungsnetz)

Schriftliche Dokumente, z. B. die ausgefüllten Patientenfragebögen wurden in abschließbaren Schränken am Institut aufbewahrt. Die Eingabe von Datensätzen, die in die Datenbanken übertragen wurden (z. B. CRF-Daten, Fragebogen-Daten), wurde von mindestens einem weiteren Studienmitarbeiter überprüft, d. h. die schriftlichen Originaldokumente wurden mit den Eingaben in den Datenbanken ein zweites Mal verglichen und eventuelle Übertragungsfehler korrigiert. Vor der Schließung der Datenbanken und Zusammenführung der Fragebogen-, CATI- und CRF-Datenbanken über die Studien-ID des Patienten zu einem Auswertungsdatensatz, wurden die Daten diversen, präspezifizierten Plausibilitätschecks unterzogen (vgl. Kapitel 4.3.2). Bei entsprechend generierten Queries mit implausiblen Ergebnis wurde noch einmal ein Abgleich mit den Originaldaten angestellt. Daten zur Strahlentherapie und weitere medizinische Items wurden nach Überarbeitung der CRF-Items zur Optimierung der Datenqualität während der Studie zum Teil noch einmal nacherhoben.

Öffentlichkeitsarbeit

Für die Studie wurde eine eigene Website im Internetauftritt des IMBEIs der Universitätsmedizin Mainz angelegt. Im Februar 2015 wurde anlässlich des Weltkrebstages eine Pressemitteilung der Universitätsmedizin Mainz zum Beginn der Studie veröffentlicht (335). Zudem wurde vom Südwestrundfunk (SWR) ein TV-Kurzbeitrag zum Thema Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden und der LARIS-Studie in der Landesschau aktuell (336) sowie ein Radiobeitrag auf SWR 1 (337) gesendet. Neben einem schriftlichen Abschlussbericht für die Teilnehmer der Studie sind mittlerweile verschiedene Publikationen mit Analysen der Studiendaten veröffentlicht worden (276, 338, 339), darunter auch die Lebensqualitätsauswertungen für diese Arbeit (340).

¹⁶ besonders geschützter Bereich der IT-Infrastruktur der Universitätsmedizin Mainz, in dem personenbezogene Patienten- und Behandlungsdaten (z. B. Patientenakten) gespeichert und verwaltet werden können

¹⁷ Bereich der IT-Infrastruktur der Universitätsmedizin Mainz, in dem z. B. die wissenschaftlichen Mitarbeiter des IMBEI arbeiten. Hier dürfen keine personenbezogenen Patientendaten gespeichert und verarbeitet werden.

4.1.2 Instrumente

Die Datenerhebung lieferte drei verschiedene Datenquellen: 1. die klinischen Daten aus den Patientenakten/CRFs, 2. die Fragebögen sowie 3. das Interview/CATI. Variablen wurden zum Teil in mehreren Quellen erhoben, um im Falle von fehlenden oder nicht-aktuellen Werten Proxy-Eingaben zu ermöglichen (z. B. Diagnosedatum, Behandlungen, Stand der Erkrankung, Komorbiditäten, Rauchen).

4.1.2.1 Case Report Forms (CRF)

Klinische Informationen über Tumor und Behandlungscharakteristika, Komorbiditäten und die Rauchergeschichte wurden von Studienmitarbeitern aus den elektronischen und/oder schriftlichen Patientenakten bzw. Arztbriefen in den Kliniken gewonnen und in die CRF-Datenbank der Studie eingegeben. Der CRF gliederte sich in folgende Bereiche:

- (I.) Anamnese: Erstdiagnose, Stadium bei Erstdiagnose, Histologie, Grading, Differenzierung, Mutationsstatus, Rezidiv und/oder Zweitlungentumor, Metastasierung nach Erstdiagnose, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Komorbiditäten
- (II.) Therapie allgemein: Einrichtung, Behandlungsziel, Stand der Behandlung gesamt
- (III.) Chirurgische Therapie: Anzahl und Datum Thoraxoperationen
- (IV.) Systemische Therapie: Behandlungsstand, Erst- und Zweitlinientherapie, weitere Therapielinien, letzte Therapielinie einschließlich Datum, jeweils Wirkstoffe, Erhaltungstherapien, systemische Therapien für andere Tumorerkrankungen
- (V.) Strahlentherapie: Behandlungsstand, Erst-, Zweit- und weitere Bestrahlungstherapien Thorax, Einzeldosis, Gesamtdosis, Boost, Anzahl Fraktionen, Datum und Dauer der Behandlungen, Seite, Technik, Behandlungsziel, Erst-, Zweit- und weitere Bestrahlungstherapien Gehirn und sonstige Areale, Gesamtdosis, Fraktionierung

Tumorcharakteristika

Im CRF wurde, neben dem Diagnosedatum und dem histologischen Typ, auch das UICC-Stadium bei Diagnose erfasst. Ferner wurde im CRF erfasst, ob der Patient nach der Erstdiagnose ein Rezidiv oder eine Metastasierung entwickelt hat.

Komorbiditäten und Gesundheitsverhalten

Komorbiditäten wurden im Patienteninterview anhand der Simplified Comorbidity Scale abgefragt. Dieser Komorbiditätsfragebogen wurde ursprünglich zur Vorhersage der Prognose von NSCLC-Patienten entwickelt und validiert (341). Aufgrund seiner Krankheitsspezifität zeigte er sich in vorherigen Studien hierfür besser geeignet als der Charlson Comorbidity Index (341, 342), wengleich spätere Studien den prognostischen Wert des aus der Simplified Comorbidity

Scale resultierenden Scores in Frage stellten (343, 344). Da dieses Instrument jedoch krankheitsspezifisch komorbide Erkrankungen von NSCLC-Patienten erfasst, wurden die entsprechenden Items für die Erhebung von Komorbiditäten in der LARIS-Studie herangezogen. Auf die Bildung eines gewichteten Prognosescores wurde hingegen verzichtet. Die Simplified Comorbidity Scale-Items umfassen die folgenden Erkrankungen und Risikofaktoren: kardiovaskuläre Komorbiditäten, respiratorische Komorbiditäten, onkologische/neoplastische Komorbiditäten, Niereninsuffizienz, Diabetes Mellitus sowie Tabak- und Alkoholkonsum (341).

Therapie

Im Hinblick auf die Therapielinienanzahl pro Patient wurde, nach ärztlicher Beratung, die Umstellung auf einen neuen Wirkstoff nur dann als Beginn einer neuen Linie gewertet, wenn diese nach erneuter Tumorbefundung (Staging) erfolgt war, nicht jedoch im Falle eines Wirkstoffwechsel aufgrund von Nebenwirkungen. Als Erhaltungstherapie wurde die weitere Gabe der gleichen (continuation maintenance) oder einer anderen Substanz (switch maintenance) unmittelbar im Anschluss zur jeweiligen Therapielinie bis zum Progress gewertet (vgl. Kapitel 2.1.5.4). Angaben zu Behandlungsdetails im Sinne der Art und Anzahl verschiedener Therapien stammten ausschließlich aus den CRFs.

4.1.2.2 Patientenfragebögen

Der Patientenfragebogen gliederte sich in drei Bereiche, die jeweils standardisierte PRO-Instrumente enthielten, darunter auch die in dieser Arbeit verwendeten Fragebögen zur Lebensqualität und psychischen Belastung:

- (I.) Lebensqualität, u. a. EORTC QLQ-C30 (136) und QLQ-LC13 (137)
- (II.) Beeinträchtigung durch die Krankheit, u. a. die Illness Intrusiveness Ratings Scale (345) und Auswahl verschiedener Einzelitems zum Rating der Wichtigkeit aus Patientensicht
- (III.) Soziale Unterstützung und psychisches Wohlbefinden, u. a. die Social/Family Well-being Subskala des FACT-L-Fragebogens (139) sowie die Sense of Stigma Subskala der Shame and Stigma Scale (346)

Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 und LC-13

Die Lebensqualität wurde mit standardisierten Erhebungsinstrumenten der EORTC erhoben: dem Kernfragebogen QLQ-C30 (136) Version 3.0 und dem Lungenkrebsmodul QLQ-LC13 (137) Version 1.0. Beide Instrumente haben in der psychometrischen Forschung eine gute Reliabilität und Validität gezeigt (136, 137, 347, 348). In einer Studie von Aaronson et al. (136) mit 305 Lungenkrebspatienten aus 13 Ländern, darunter auch Deutschland, wiesen alle Multi-

Item-Skalen des QLQ-C30 bis auf Rollenfunktion¹⁸ eine mindestens akzeptable interne Konsistenz mit Cronbach's Alpha-Koeffizienten von $\geq 0,7$, entweder vor oder nach der Behandlung, auf (Range 0,7-0,9 ohne Rollenfunktion). Auch im Hinblick auf die Validität, in der Studie gemessen mittels Inter-Skalen-Korrelationen und der Methode der bekannten Gruppen, sowie die Responsivität bezüglich Änderungen des Gesundheitszustandes zeigte der QLQ-C30 gute psychometrische Eigenschaften bei Lungenkrebspatienten (136). Weitere Studien, die auch Krebspatienten mit anderen Entitäten einschlossen, bestätigten diese Ergebnisse (348). Auch der QLQ-LC13 zeigte in einer Studie mit 883 Lungenkrebspatienten aus 17 Ländern, darunter auch Deutschland, für die Multi-Item-Skala Dyspnoe (vgl. Tabelle 4-3) eine gute interne Konsistenz mit einem Cronbach's Alpha-Koeffizient von 0,8 (137). Der QLQ-C30 und der QLQ-LC13 sind die am häufigsten verwendeten krankheits- bzw. entitätsspezifischen Profilinstrumente zur Messung der Lebensqualität von Lungenkrebspatienten (349). Der QLQ-C30 wurde in über 100 Sprachen übersetzt, wird jedes Jahr in mehr als 5.000 Studien verwendet und ist in zahlreichen kulturellen Settings anwendbar (112).

Der *EORTC QLQ-C30* umfasst 30 Items, die jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala (überhaupt nicht, wenig, mäßig, sehr) bewertet werden, mit Ausnahme der globalen Lebensqualitäts-Items, die ein 7-Punkte-Antwortformat (sehr schlecht ↔ ausgezeichnet) haben. Die 30 Items werden zu einer globalen Lebensqualitätsskala, fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), drei Multi-Item-Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) und sechs Einzel-Item-Symptomskalen zusammengefasst (Tabelle 4-3). Darüber hinaus wurde 2016 ergänzend zu den 15 Ergebnisskalen ein Summenscore für den QLQ-C30 vorgeschlagen (350).

Der *EORTC QLQ-LC13* besteht aus 13 Items, ebenfalls auf einer 4-Punkte-Likert-Skala (überhaupt nicht, wenig, mäßig, sehr), die in eine Symptomskala (Dyspnoe) und neun symptom- und behandlungsnebenwirkungsbezogene Einzel-Item-Skalen überführt werden.

Tabelle 4-3: Skalen und Items des EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13

Skalename	Anzahl Items	Item Range ¹	Item Nummer
EORTC QLQ-C30			
Globale Skala			
Globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität	2	6	29, 30
Funktionsskalen			
Körperliche Funktion	5	3	1-5
Rollenfunktion	2	3	6, 7
Emotionale Funktion	4	3	21-24
Kognitive Funktion	2	3	20, 25
Soziale Funktion	2	3	26, 27

¹⁸ Diese Skala wurde in den späteren Versionen des QLQ-C30 (ab Version 2.0) modifiziert und zeigte in entsprechenden Validierungsstudien ebenfalls akzeptable Cronbach's Alpha-Werte $\geq 0,7$ (347).

Symptomskalen			
Fatigue	3	3	10, 12, 18
Übelkeit and Erbrechen	2	3	14, 15
Schmerzen	2	3	9, 19
Dyspnoe	1	3	8
Insomnia	1	3	11
Appetitverlust	1	3	13
Konstipation	1	3	16
Diarrhoe	1	3	17
Finanzielle Schwierigkeiten	1	3	28
Summenskala			
Summenscore	13	3	1-27
EORTC QLQ-LC13			
Symptomskalen			
Dyspnoe	3	3	3, 4, 5
Husten	1	3	1
Hämoptysen	1	3	2
Wunder Mund	1	3	6
Dysphagie	1	3	7
Periphere Neuropathie	1	3	8
Alopezie	1	3	9
Schmerzen in der Brust	1	3	10
Schmerzen im Arm oder der Schulter	1	3	11
Schmerzen in anderen Bereichen	1	3	12

¹ Item Range ist die Differenz zwischen dem möglichen Antwort-Maximum und -Minimum einzelner Items; die meisten Items haben mögliche Werte von 1 bis 4 und damit einen Item Range = 3.

Alle Lebensqualitätsskalen des QLQ-C30 sowie des QLQ-LC13 werden jeweils von 0 bis 100 linear transformiert. Das Scoring und die Skalierung erfolgte gemäß den Vorgaben des EORTC Scoring Manuals (351). In den globalen Lebensqualitäts- und Funktionsskalen sowie im Summenscore zeigen höhere Werte eine bessere Lebensqualität an, während höhere Werte in den Symptomskalen eine schlechtere Lebensqualität bedeuten.

Psychische Belastung – PHQ-4

Psychische Belastung, d. h. Ängstlichkeit und Depressivität wurden mit dem vier Item umfassenden Patient Health Questionnaire (PHQ-4) gemessen (352). Er besteht aus einem Zwei-Item-Kurz-Maß für Depressivität (PHQ-2) sowie einem Zwei-Item-Kurz-Screener für Ängstlichkeit (Generalized Anxiety Disorder (GAD)-2). Die entsprechenden Summenscores des PHQ-2 und GAD-2 reichen jeweils von 0 bis 6 und der zusammengesetzte PHQ-4-Gesamtscore von 0 bis 12. Cutoffs von ≥ 3 wurden sowohl beim PHQ-2 als auch dem GAD-2 angewendet, um wahrscheinliche Fälle von psychischer Belastung zu identifizieren (353).

4.1.2.3 Patienteninterviews

Die Patienteninterviews waren in folgende Bereiche gegliedert:

- (I.) Erkrankung und Nachsorge, u. a. Diagnosezeitpunkt, Therapie, Stand der Erkrankung und Behandlung, Nachsorge, körperliche Aktivität, Rauchen, Alkoholkonsum, Komorbiditäten

- (II.) Psychosoziale Betreuung, u. a. Kenntnis, Bedarf und Inanspruchnahme psychosozialer Angebote
- (III.) Person und Lebenssituation, u. a. Familienstand, Partnerschaft, Personen im Haushalt, Schulbildung, Krankenversicherung, Schwerbehindertenstatus
- (IV.) Berufliche Situation, u. a. Berufsabschluss und -stellung, Erwerbstätigkeitsstatus, Erwerbsminderungsrentenbezug/-beantragung, Gründe für Erwerbslosigkeit, beruflicher Wiedereinstieg nach der Erkrankung, Inanspruchnahme von Leistungen zur Teilhabe, finanzielle Schwierigkeiten, Einkommen
- (V.) Abschlussfragen, u. a. Anmerkungen, Kritik, Wünsche

Die Interviews wurden entweder telefonisch oder persönlich in einer der teilnehmenden Kliniken geführt. Zur Standardisierung der Erhebung über verschiedene Interviewer hinweg wurden Einleitungs-, Zwischen- und Abschlusstexte vorformuliert, die alle Interviewer verwenden sollten.

Komorbiditäten und Gesundheitsverhalten

Kardiovaskuläre, respiratorische, neoplastische, nephrologische und diabetologische Komorbiditäten wurden im Patienteninterview analog zum CRF mit den entsprechenden Items aus der Simplified Comorbidity Scale erhoben (341). Variablen zur körperlichen Aktivität, dem Rauchstatus und Alkoholkonsum wurden im Patienteninterview in Anlehnung an die entsprechende Erfassung der Variablen ‚Sport/Körperliche Aktivität‘, ‚Rauchen‘ und ‚Alkohol‘ in den Gesundheitsfragebögen der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) des Robert Koch-Instituts erhoben (354).

Sozioökonomische Variablen

Das Bildungsniveau wurde mittels des höchsten Schulabschlusses erfasst. Zudem wurde die berufliche Situation sehr ausführlich erhoben, einschließlich des höchsten Berufsabschlusses und der letzten beruflichen Position. Das Einkommen der Teilnehmer wurde ähnlich wie in der DEGS-Studie als monatliches Familiennettoeinkommen erfragt. Die Antwortkategorien wurden jedoch etwas breiter, in 1.000 € Schritten gewählt, um die Antwortbereitschaft zu erhöhen.

4.2 CHARTWEL-Studie

4.2.1 Studiendesign und Analysepopulation

Design und Endpunkte

Bei der CHARTWEL-Studie handelt es sich um eine randomisierte multizentrische klinische Phase-III-Studie zum Vergleich einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie mit einer

akzelerierten hyperfraktionierten CHARTWEL-Strahlentherapie zur Primärbehandlung bei inoperablem NSCLC¹⁹ (54, 355). Die Studie wurde von der Deutschen Krebshilfe gefördert.

Der primäre Endpunkt der Studie war:

- 2-Jahres-Überleben²⁰

Sekundäre Endpunkte waren:

- Zeit bis zum lokalen Progress
- Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen
- Krankheitsfreies Überleben
- Primäre Todesursache
- Rezidivmuster
- Frühe und späte Nebenwirkungen
- Lebensqualität

Stichprobe

Die Selektionskriterien zur Teilnahme an der Studie sind in Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-4: Selektionskriterien zur Teilnahme an der CHARTWEL-Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
– Inoperables histologisch gesichertes NSCLC (oder Verweigerung einer Operation)	– Fernmetastasen
– Tumolvolumen und Sitz lassen eine kurative Strahlentherapie zu	– supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen
– WHO-Performance-Status 0-1	– Pleuraerguss ¹
– Alter ≥18 Jahre	– FEV ₁ <1 l (absolut), <1,3 l (relativ)
	– Gewichtsverlust >15% in 6 Monaten
	– vorangegangene Strahlentherapie oder Lungenresektion
	– andere maligne Erkrankungen
	– andere schwerwiegende und lebenslimitierende Erkrankungen
	– Herzschrittmacher im Bestrahlungsfeld ²
	– Schwangerschaft
	– Teilnahme an anderer klinischer Studie
	– mangelnde Kooperationsbereitschaft oder Nachbeobachtung nicht möglich

¹wenn nicht zytologisch negativ oder sehr klein und durch andere Gründe erklärbar, ²oder Zustimmung des Kardiologen zur Strahlentherapie

CHARTWEL: Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend-less, FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (Einsekundenkapazität), l: Liter, NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, WHO: Weltgesundheitsorganisation

¹⁹ Planung und Durchführung der Studie erfolgte gemäß Studienprotokoll Version ARO 97-1 vom 15.06.1999.

²⁰ Gepowert für den Nachweis eines 10%igen Überlebensunterschiedes nach 2 Jahren

Analysepopulation

Die Erhebung der Lebensqualität war für die teilnehmenden Studienzentren nicht verpflichtend. Folglich war der Anteil der Patienten mit mindestens einer verfügbaren Lebensqualitätsbewertung relativ gering (59,9%, n=243) und die Informationen, wie viele Patienten zu welchen Zeitpunkten Lebensqualitätsfragebögen erhalten hatten, lückenhaft. Um Selektionseffekte und strukturelle Ungleichheiten zwischen den Behandlungsgruppen zu minimieren, wurden als Ausgangsbasis für die vorliegende Dissertation deshalb nur Patienten aus der Abteilung für Radioonkologie des Carl Gustav Carus Universitätsklinikums (Technische Universität Dresden, Deutschland) herangezogen, denn hier wurde die Erhebung der Lebensqualität über den Verlauf der Studie für alle Patienten durchgeführt. Diese Untergruppe stellt die größte monozentrische Subgruppe der Studie dar. Als Analysekollektiv dienten alle Intention-to-Treat Patienten dieser Subgruppe mit mindestens einer Lebensqualitätserhebung.

Intervention

Alle Patienten erhielten nach Randomisierung eine 3D-konformale Strahlentherapie unter Verwendung von Linearbeschleunigern, entweder in konventioneller Fraktionierung oder gemäß CHARTWEL-Schema (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Behandlungsarme in der CHARTWEL-Studie

	Fraktionen / Tag	Einzel-dosis	Behand-lungstage / Woche	Gesamt-fraktionen	Gesamt-dosis	Gesamt-dauer (Wochen)
Arm A: konventionell	1	2 Gy	5	33	66 Gy	6,5
Arm B: CHARTWEL	3 ¹	1,5 Gy	5	40	60 Gy	2,5

¹Das Zeitintervall zwischen den Fraktionen betrug mindestens sechs Stunden.

Für die Applikation der Gesamtstrahlendosis wurden zwei PTV unterschieden (54, 355):

- Das große Zielvolumen (PTV1): Primärtumor, befallene Lymphknoten, ipsilateraler Hilus, subkarinale Lymphknoten, paratrachealen Lymphknoten beidseits. Bestrahlung im konventionell fraktionierten Arm bis 50 Gy in 25 Fraktionen à 2 Gy, im CHARTWEL-Arm bis 39 Gy in 26 Fraktionen à 1,5 Gy
- Das kleine Zielvolumen (PTV2, Boost PTV): Primärtumor und befallene Lymphknoten. Bestrahlung direkt nach Abschluss der Bestrahlung des PTV1, im konventionellen Arm mit zusätzlichen 16 Gy in 8 Fraktionen à 2 Gy, im CHARTWEL-Arm mit zusätzlichen 21 Gy in 14 Fraktionen à 1,5 Gy

Datenerhebung

Das Protokoll wurde von den zuständigen Ethikkommissionen genehmigt und die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki durchgeführt. Alle Patienten hatten vor Beginn der Datenerhebung nach Aufklärung eine schriftliche Einwilligung gegeben. Die Randomisierung, Datenverwaltung sowie das Monitoring wurde durch den Bereich Krebsregister und Tumordokumentation des Instituts für Medizinische Informatik und Biometrie der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden durchgeführt.

Der Einschluss von Patienten fand im Zeitraum zwischen 09/1997 und 01/2005 statt. Nach der Randomisierung erhielten die Patienten die Strahlentherapie und wurden in 15 klinischen Visiten über einen Zeitraum von fünf Jahren nachbeobachtet. In den ersten sieben Wochen nach Behandlungsbeginn wurden die Patienten wöchentlich von einem Strahlenonkologen untersucht. Die Nachuntersuchungen erfolgten dann 8 Wochen und 3 Monate nach Beginn der Strahlentherapie, gefolgt von dreimonatigen Besuchen bis zu 2 Jahren und 6-monatlichen Besuchen bis zu 5 Jahren. Die Fragebögen zur Lebensqualität wurden dabei jeweils zu Beginn (vor der Strahlentherapie), nach acht Wochen, sechs Monaten, einem Jahr und danach jährlich bis fünf Jahre nach der Randomisierung ausgefüllt (Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Zeitplan der Nachbeobachtungsvisiten im Rahmen der CHARTWEL-Studie

Zeit nach erster RT	Klinische Visite Nr.	Zeitpunkt LQ-Erhebung	Klinische / Laboruntersuchungen	Röntgen Thorax	CT Thorax	Lebensqualität
Vor RT (Baseline)	M	t0	x	x	x	x
Woche 1	FU1	-	x			
Woche 2	FU2	-	x			
Woche 3	FU3	-	x			
Woche 4	FU4	-	x			
Woche 5	FU5	-	x			
Woche 6	FU6	-	x			
Woche 7	FU7	-	x			
Woche 8 ± 1 Woche	N01	t1	x	x		x
Woche 12 ± 2 Wochen	N02	-	x		x	x
6 Monate ± 1 Monat	N03	t2	x		x	x
9 Monate ± 1 Monat	N04	-	x	x		
12 Monate ± 1 Monat	N05	t3	x		x	x
15 Monate ± 1 Monat	N06	-	x	x		
18 Monate ± 1 Monat	N07	-	x		x	
21 Monate ± 1 Monat	N08	-	x	x		
24 Monate ± 2 Monate	N09	t4	x		x	x
30 Monate ± 2 Monate	N10	-	x		x	
36 Monate ± 2 Monate	N11	t5	x		x	x
42 Monate ± 2 Monate	N12	-	x		x	
48 Monate ± 2 Monate	N13	t6	x		x	x
54 Monate ± 2 Monate	N14	-	x		x	
60 Monate ± 2 Monate	N15	t7	x		x	x

CRF: Case Report Form, CT: Computertomografie, LQ: Lebensqualität, RT: Radiotherapie

Die Lebensqualitätsfragebögen wurden von den Patienten während der Untersuchungsvisiten in der Klinik ausgefüllt. Nach Abschluss der Datenerhebung wurde die Datenbank für die klinischen Variablen im April 2009 geschlossen. Die Lebensqualitätsdaten wurden im April 2015 auf der Basis der Originaldaten nachträglich digitalisiert und anschließend mit dem Datensatz der klinischen Variablen zusammengeführt.

4.2.2 Instrumente

Die Datenerhebung in der CHARTWEL-Studie erfolgte anhand von Visiten-spezifischen CRFs sowie Patientenfragebögen zur Lebensqualitätsmessung.

4.2.2.1 Case Report Forms (CRF)

In den Visiten-spezifischen CRFs erfassten die Studienärzte u. a. folgende Variablen:

- M1-2 (vor Behandlung): Eligibilitätskriterien, Randomisierungsdatum, WHO-Performance-Status, Gewicht, TNM- und UICC-Stadium, Histologie, Grading, Tumorlokalisierung
- M3-4 (vor Behandlung): Protokoll der Behandlungsparameter, -daten und -ergebnis neoadjuvanter Chemotherapien (falls erfolgt)
- T (während Therapie): Protokoll der Behandlungsparameter und -daten der Strahlentherapie, PTV1, PTV2, verabreichte Dosen, Fraktionen, ggf. Abweichungen, Datumsangaben
- F (Frühreaktionen, innerhalb der ersten 7 Wochen): Gewicht, WHO-Performance-Status, Dysphagien, Analgesiebedarf
- N01 (Nachuntersuchung, Woche 8): WHO-Performance-Status, Frühreaktionen, Pneumonitiden, Schädigung von Normalgewebe / andere radiogene Nebenwirkungen, Tumorkontrolle, Metastasen, weitere eingeleitete Tumorbehandlungen
- N02-N15 (Nachuntersuchungen, 3 Monate bis 5 Jahre): WHO-Performance-Status, Dysphagien, Pneumonitiden / Fibrosen, Schädigung von Normalgewebe / andere radiogene Nebenwirkungen, Tumorkontrolle, Metastasen, weitere eingeleitete Tumorbehandlungen
- TO (im Falle des Versterbens): Sterbedatum, Todesursache, Tumorstatus zum Todeszeitpunkt

4.2.2.2 Patientenfragebögen

Zu den in Tabelle 4-6 genannten Zeitpunkten wurde die Lebensqualität mittels Patientenfragebögen erhoben. Hierfür wurden, wie auch in der LARIS-Studie, die standardisierten Fragebögen der EORTC verwendet, d. h. der Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 (136) sowie das Lungenkrebsmodul QLQ-LC13 (137) (Beschreibung vgl. Kapitel 4.1.2.2).

4.3 Statistische Analysen

4.3.1 Variablenmanagement

Variablenmanagement in der LARIS-Studie

Das Diagnosedatum aus dem CRF bildete, gemeinsam mit dem Datum des Ausfüllens des Fragebogens, die Grundlage zur Berechnung der *Zeit seit Diagnose*. War kein exakter Tag vermerkt, wurde jeweils der 15. eingesetzt. Die *UICC-Stadien* wurden zur Beschreibung im Rahmen dieser Arbeit in die übergeordneten Gruppen I-IV gruppiert, mit Ausnahme des Stadiums III. Hier wurde jeweils zwischen Stadien IIIA und IIIB differenziert, da der Tumor ab dem Stadium IIIB die Organgrenze überschritten hat, sei es als Metastasierung in den regionären (ipsi-/kontralateralen) Lymphknoten oder in Stadium IV als Fernmetastase. Die Stadien IIIB und IV werden daher häufig auch zusammengefasst als „advanced NSCLC“. Auch bisherige Evidenz legte nahe, dass sich die Lebensqualität zwischen Stadium IIIA und IIIB unterscheiden kann (247). Die Simplified Comorbidity Scale-Parameter für die *Komorbiditäten* wurden sowohl im CRF als auch den Patienteninterviews abgefragt. Ausgangsbasis für die finalen Komorbiditätsvariablen, die in der Analyse verwendet wurden, waren jeweils die Angaben aus dem CRF, die im Falle fehlender oder veralteter Informationen mit den Angaben aus den Interviews kombiniert und gegengeprüft wurden.

Angaben zur *Therapie* (Operation, Chemotherapie, TKI/Immuntherapie, Strahlentherapie) wurden aus dem CRF genommen. Im Falle fehlender oder veralteter²¹ Patientenakten wurden die klinischen Daten mit entsprechenden Angaben aus den Patienteninterviews kombiniert. Aus den jeweiligen Datumsangaben der einzelnen Therapiemodalitäten wurde ferner die Zeit seit letzter Therapie berechnet. Bei jeder Variablenberechnung wurden Cross-Checks mit anderen Variablen (z. B. Stand der Behandlung, Angaben zur Behandlung aus den Patienteninterviews, Datumsangaben, geplante Behandlungen) angestellt, um Abweichungen zwischen CRF und Interview Angaben aufzuspüren und die Plausibilität zu überprüfen. Im Falle von Abweichungen wurden die Fälle anhand von vordefinierten Entscheidungsregeln klassifiziert.

²¹ Information wurde als aktuell angesehen, wenn sie zum Zeitpunkt des Ausfüllens des Fragebogens nicht älter als 90 Tage war.

Im Falle von implausiblen Werten wurden die entsprechenden Fälle „geflaggt“, um sie einer manuellen Nachprüfung und, sofern möglich, Nacherhebung in Originaldaten zuzuführen. Wenn auch im Zuge der Nachprüfung keine validen Informationen gewonnen werden konnten, wurde die entsprechende Variable als unbekannt kodiert. Neben den Dummyvariablen für die einzelnen Therapiemodalitäten wurde darüber hinaus, in Anlehnung an eine entsprechende Therapiegruppierung von NSCLC-Patienten der National Cancer Database (356), auch eine kategoriale Therapievariable gebildet. War dabei der Status zu einer der Behandlungsmodalitäten (Operation, Strahlentherapie des Thorax und/oder systemische Therapie) nicht ermittelbar, so wurde der Patient in der Kategorie „unbekannt“ gezählt, um entsprechende Effekte nicht zu verwässern²².

Da die Literatursuche ergab, dass die Lebensqualität je nach Krankheits- bzw. Behandlungsphase variieren kann, wurde die Variable *Zeit seit letzter Therapie* (d. h. seit letzter OP, Chemo, TKI/Immun oder Strahlentherapie) gebildet. Auch hierfür wurden die Angaben des CRFs zu den einzelnen Therapiemodalitäten als Ausgangsbasis genommen, mit den jeweiligen Angaben aus dem Interview verglichen und anhand von vordefinierten Entscheidungsregeln der Wert mit der höchsten Validität übernommen. Im Falle von unklaren bzw. implausiblen Werten wurden die Daten manuell nachgeprüft. Die Zeitangaben zu den einzelnen Therapiemodalitäten wurden dann zu einer finalen Gesamtvariable kombiniert. Patienten, deren letzte Therapie <1 Monat zurücklag, wurden in die Kategorie „aktuell in Therapie“ gezählt, da die akuten Nebenwirkungen einer Therapie in der Regel noch für einige Zeit nach Beendigung der Behandlung andauern. In Abstimmung mit den Studienärzten wurde daher ein Zweitraum von vier Wochen hierfür als sinnvoll erachtet.

Wurde im Interview keine Angabe zum *Rauchstatus* gemacht oder wurde mit einem Patienten kein Interview geführt, so wurde die Information zum Rauchstatus aus dem CRF übernommen. Aus dem Verhältnis der (Summe der) Nettoeinkommen und der Summe der Personengewichte wurde das *Nettoäquivalenzeinkommen* gemäß der modifizierten Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) Skala berechnet (357). Anschließend wurde das Nettoäquivalenzeinkommen anhand des Medians des monatlichen Äquivalenzeinkommens in Deutschland im Jahr 2015 klassifiziert als niedrig ($\leq 70\%$ des deutschen Medians, d. h. < 1.206 €/Monat), moderat ($70 < 150\%$, d. h. $1.206 < 2.584$ €/Monat) oder hoch ($\geq 150\%$, d. h. ≥ 2.584 €/Monat) (358, 359). Zur groben Beurteilung der *Soziallage* wurde zudem, gemäß Ergebnissen der Arbeitsgruppe Routinedaten aus dem Förderschwerpunkt Reha-Forschung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und der DRV, aus den Variablen

²² Dadurch kann es zu geringfügigen Abweichungen der Fallzahlen in den jeweils binären Therapievariablen und der gruppierten Gesamt-Therapievariable kommen.

Schulbildung, Berufsstatus und Haushaltseinkommen ein einfacher vertikaler Schichtindex gebildet anhand dessen die Teilnehmer in untere, mittlere und obere sozioökonomische Position zugeordnet werden konnten (360, 361).

Variablenmanagement in der CHARTWEL-Studie

In der CHARTWEL-Studie wurden kategoriale Variablen, z.B. histologischer Subtyp, UICC-Stadium, Gewichtsverlust etc. entsprechend der in der Publikation der klinischen Ergebnisse verwendeten Gruppierungen kategorisiert. Zeitvariablen, z. B. Behandlungsdauer, Überlebenszeit, rezidivfreie Zeit, metastasenfreie Zeit wurden aus den Datumsangaben des jeweiligen Ereignisses und des Randomisierungsdatums berechnet. Als rezidivfreie Zeit galt die Zeit bis zum ersten Rezidiv bzw. bis zum Tod oder Studienende. Als Ereignisse wurden hier ausschließlich Rezidive betrachtet. Entsprechend wurde metastasenfreie Zeit definiert. Als rezidivfreies Überleben galt die Zeit bis zum ersten Rezidiv bzw. bis zum Tod oder Studienende, wobei sowohl Rezidive als auch Todesfälle als Ereignisvariablen betrachtet wurden (vgl. Kaplan-Meier-Analysen Kapitel 4.3.3). Als Metastasen wurden diejenigen mit klinischer Diagnose oder histologisch/zytologisch gesicherter Diagnose gezählt, d. h. ohne Verdachtsdiagnosen. Frühe und späte Pneumonitiden/Fibrosierungen wurden sowohl bei klinischer (d. h. klinisch diagnostiziert gemäß Symptomatik des Patienten) als auch bei bildgebungsgestützter Beurteilung (d. h. im Röntgen-Thorax oder Computertomographie des bestrahlten Volumens) ab einem Schweregrad von ≥ 2 (moderat bzw. behandlungsbedürftig) als solche gewertet.

4.3.2 Umgang mit fehlenden Werten und Nichtteilnehmeranalyse

Plausibilitätschecks

Vor Durchführung der statistischen Analysen zur Beantwortung der Fragestellungen wurde die Plausibilität aller verwendeten Daten mittels deskriptiver Statistik (Minimum und Maximum für stetige und Häufigkeiten für kategoriale Variablen) überprüft. Zudem wurden Cross-Checks zwischen inhaltlich verwandten Variablen gemacht, z. B. im Falle der LARIS-Daten zwischen CRF- und CATI-Angaben. Bei implausiblen Daten wurde nach Möglichkeit ein Originaldatenabgleich gemacht. Sofern dies nicht möglich war, wurde der jeweilige Wert auf Missing gesetzt.

Fehlende Werte

Bei der Datenerhebung wurde darauf geachtet, fehlende Werte möglichst zu vermeiden. Wenn in kategorialen Einflussvariablen Fälle fehlten und nicht durch entsprechende Angaben aus einer der verfügbaren anderen Studiendatenquellen oder eine Nacherhebung ersetzt werden konnten, wurde eine Variablenausprägung „unbekannt“ gebildet. Im Rahmen der Plausibilitätsprüfung wurde festgestellt, dass bei den selektierten Einflussvariablen (vgl. Kapitel 3.2.2)

die Kategorien „unbekannt“, sofern vorhanden, jeweils mit $n \geq 15$ besetzt waren. Wenn in stetigen Einflussgrößen mehr als 10 Fälle fehlten und nicht ersetzt werden konnten, war gemäß statistischem Analyseplan vorgesehen, eine multiple Imputation (multiple imputation by chained equations (MICE)) vorzunehmen. Im Rahmen der Plausibilitätsprüfung wurde festgestellt, dass dieser Fall bei den selektierten Einflussvariablen nicht vorkommt, so dass nach dem Complete-Cases-Prinzip analysiert wurde.

Fehlende Werte im EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 wurden gemäß den Verfahrensregeln im Scoring Manual behandelt (351). Demzufolge wurde eine Skala nur dann berechnet, wenn mindestens die Hälfte der Items dieser Skala ausgefüllt waren. Wenn weitere Items fehlten, galt die Skala als fehlend. Der C30-Summscore wurde nur dann berechnet, wenn alle 13 zugrundeliegenden Skalenwerte vorlagen (350).

In allen abhängigen und unabhängigen Variablen wurde die Anzahl von fehlenden Werten mittels absoluter und relativer Häufigkeiten beschrieben.

Extremwerte

Extremwerte, d. h. stetige Werte, die mehr als das 3-fache über dem 75%-Perzentil bzw. unter dem 25%-Perzentil liegen, wurden im Rahmen der Plausibilitätschecks identifiziert und mittels Quelldatenvergleich überprüft. Sofern verifiziert und plausibel, wurden die Werte für die Analyse verwendet. Wenn ein Eingabefehler sehr wahrscheinlich war, aber nicht anhand von Originaldaten korrigiert werden konnte, wurde der Wert nicht für die Analyse verwendet.

Nichtteilnehmeranalyse

Nichtteilnehmer wurden in einer Non-Participant-Analyse mit Teilnehmern hinsichtlich klinischer und soziodemographischer Charakteristika verglichen, um einen möglichen Selektionsbias feststellen zu können. Dies erfolgte durch deskriptive Vergleiche von präspezifizierten Vergleichsmerkmalen.

In der LARIS-Studie waren diese Charakteristika: Geschlecht, Alter, Zeit seit Erstdiagnose und UICC-Stadium. Zur Berechnung des Alters und der Zeit seit Diagnose werden bei den Nichtteilnehmern das Datum des letzten Einladungs- bzw. Erinnerungsanschreibens herangezogen anstelle des Fragebogendatums wie bei den Teilnehmern.

In der CHARTWEL-Studie waren diese Charakteristika: Geschlecht, Alter, UICC-Stadium, Histologie, WHO-Performance-Status, neoadjuvante Chemotherapie und vorheriger Gewichtsverlust.

Es wurden folgende Gruppen verglichen:

LARIS: NSCLC-Patienten mit:

Nicht Teil des Analysekollektivs: – Nichtteilnehmern der Studie (n=523)
– Patienten ohne Lebensqualitätserhebung (n=2)

Teil des Analysekollektivs: – Teilnehmern ohne Interview (n=101)
– Teilnehmern ohne Lebensqualitätserhebung in mindestens einer der sechs primären Skalen (n=13)

CHARTWEL: Universitätsklinikum Dresden Patienten mit:

Nicht Teil des Analysekollektivs: – Patienten aus anderen Studienzentren (n=243)
– Patienten im Studienzentrum Dresden ohne Lebensqualitätserhebung (n=3)

Teil des Analysekollektivs: – Teilnehmern, die im Studienverlauf verstorben sind (n=138)
– Teilnehmern mit mindestens einem Missing, d. h. Non-Completion in den Lebensqualitätserhebungszeitpunkten (n=94)

Non-Completion-Analysen zur Lebensqualität

Die sogenannte ‚completion rate‘ zur Lebensqualitätserhebung wurde gemäß den SISAQOL-Empfehlungen errechnet aus der Anzahl der erhaltenen Fragebögen im Verhältnis zu den zum jeweiligen Zeitpunkt erwarteten Fragebögen (154). Bei den LARIS-Daten waren Letztere alle eligiblen und zur Teilnahme eingeladenen NSCLC-Überlebenden. In der CHARTWEL-Studie umfassten diese alle zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten. Ob sich die Complianceraten im Verlauf der CHARTWEL-Studie zwischen den beiden Studienarmen unterschieden, wurde mit Hilfe einer logistischen Regression mit Messwiederholungen geprüft. Diese wurde anhand einer verallgemeinerten Schätzungsgleichung mit einem gemeinsamen Behandlungseffekt für alle Zeitpunkte angepasst. Abhängige Variable war dabei die Completion (d. h. Vorhandensein der Lebensqualitätserhebung, wenn der Patient am Leben war) über die Messzeitpunkte und unabhängige Variable der Therapiearm.

Wenn Missings in der Lebensqualitätserhebung (d. h. Non-Completion / fehlende Erhebungen zu einzelnen Zeitpunkten, obwohl der Patient am Leben ist) existieren und diese nicht zufällig auftreten, sondern das Nichtausfüllen von Lebensqualitätsfragebögen von bestimmten Faktoren abhängt, kann es zu systematischen Verzerrungen kommen. Daher wurden zudem für die CHARTWEL-Daten multivariable Non-Completion-Analysen durchgeführt, um mögliche systematische Gründe für das Fehlen von Lebensqualitätserhebungen zu explorieren. Hierfür

wurden multivariable logistische Regressionen mit Messwiederholungen mittels verallgemeinerten Schätzgleichungen berechnet, jeweils sowohl für den gesamten Nachbeobachtungszeitraum (t0-t7) als auch den Zeitraum bis 3 Jahre (t0-t5). Abhängige Variable war hierbei jeweils das Vorhandensein von Missings (d. h. vollständig fehlende Lebensqualitätserhebungen, obwohl der Patient am Leben war). Als prognostische, unabhängige Variablen wurden das Geschlecht, Alter, WHO-Performance-Status, Tumorstadium, Histologie, neoadjuvante Chemotherapie und der Therapiearm untersucht.

4.3.3 Beschreibung der Analysepopulationen

Vor Durchführung der statistischen Analysen der Fragestellungen erfolgte eine Beschreibung der Patienten-, Tumor- und Behandlungscharakteristika der beiden Studienpopulationen mittels deskriptiver Analysen. Hierfür wurden für kategoriale Variablen absolute und relative Häufigkeiten der Patienten in jeder Kategorie berechnet. Stetige Variablen wurden mittels deskriptiver Statistiken zusammenfassend beschrieben. Neben der Anzahl, Minimum und Maximum (Range) wurden bei normalverteilten quantitativen Variablen Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) sowie bei stetigen nicht normalverteilten und ordinalen Variablen Median und Quartile berechnet.

Deskriptive Tabellen wurden zudem nach den folgenden Kriterien stratifiziert:

- LARIS:
- Zeit seit letzter Behandlung (aktuell in Behandlung oder <1 Monat seit letzter Behandlung / ≥12 Monate seit letzter Behandlung)
 - Behandlung mit Strahlentherapie (ja / nein)
- CHARTWEL:
- Behandlungsarm (konventionell fraktioniert / CHARTWEL)

Im Falle der CHARTWEL-Studie wurden zudem die mediane Nachbeobachtungszeit und Häufigkeit von klinischen Ereignissen, die im Studienverlauf aufgetreten sind, mittels deskriptiver Statistik beschrieben. Das Gesamtüberleben, die rezidivfreie Zeit (cause-specific hazard), rezidivfreies Überleben, metastasenfremde Zeit (cause-specific hazard) und metastasenfrees Überleben wurden zudem mittels Kaplan-Meier-Kurven nach Behandlungsarm dargestellt und diese mit Log-Rank-Tests verglichen.

4.3.4 Analyse der Fragestellungen

Der Großteil aller Analysen war präspezifiziert und sowohl für die LARIS- als auch die CHARTWEL-Analysen jeweils in einem statistischen Analyseplan (SAP) dargelegt²³. Die Daten der interventionellen CHARTWEL-Studie wurden nach dem Intention-to-Treat Prinzip ausgewertet.

F1) Welche Lebensqualität haben NSCLC-Überlebende ≥ 1 Jahr nach Erstdiagnose? (LARIS-Datensatz; deskriptive Fragestellung)

Für alle Lebensqualitätsskalen wurden Mittelwerte und SD berechnet.

Stratifizierte Analysen:

Darüber hinaus wurden für alle Lebensqualitätsskalen die Mittelwerte und SD stratifiziert nach folgenden Variablen dargestellt:

- F1.S1) Strata 1: Zeit seit letzter Behandlung:** Patienten in Behandlung oder < 1 Monat seit letzter Behandlung vs. Patienten ≥ 12 Monate seit letzter Behandlung²⁴
- F1.S1) Strata 2: Behandlung mit Strahlentherapie:** Patienten mit Strahlentherapie vs. Patienten ohne Strahlentherapie²⁵

F2) Unterscheidet sich die Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden ≥ 1 Jahr nach Erstdiagnose von standardisierten Referenzwerten der Allgemeinbevölkerung und von Lungenkrebspatienten zu Beginn einer Akutbehandlung? (LARIS-Datensatz; explorative Fragestellung)

Für den Vergleich von Lebensqualitätswerten mit denen einer Referenzpopulation stehen prinzipiell verschiedene Herangehensweisen zur Verfügung. Essentiell bei direkten Vergleichen ist dabei die Berücksichtigung von Alter und Geschlecht, da ein Vergleich sonst irreführend sein kann (362). Eine verbreitete Methode ist z. B. die deskriptive Gegenüberstellung der Werte in alters- und geschlechtsspezifischen Strata. Dies kann je nach Altersrange der Studienpopulation jedoch zu sehr großen Tabellen führen. Sofern Individualdaten sowohl von Studienpopulation als auch der Vergleichspopulation vorliegen, stellt eine weitere Methode, die diesen Nachteil umgeht, der Vergleich von jeweils alters- und geschlechtsadjustierten ge-

²³ Statistische Analyseplanung und Auswertung erfolgte gemäß LARIS-SAP Version SAP-LQ/LARIS II 2.0 vom 08.08.2017 sowie CHARTWEL-SAP Version SAP-QoL 1.0 vom 28.04.2014.

²⁴ Patienten, deren letzte Behandlung $1 < 12$ Monate zurücklag sowie Patienten mit unbekannter Zeit seit letzter Behandlung wurden aufgrund der geringen Fallzahlen nicht als weitere Strata analysiert.

²⁵ Patienten, von denen nicht bekannt ist, ob sie eine Strahlentherapie als Teil ihrer Lungenkrebsbehandlung erhalten hatten werden aufgrund der geringen Fallzahlen nicht als weiteres Stratum analysiert.

schätzten marginalen Mittelwerten (estimated marginal means) auf der Basis von Regressionsanalysen dar (z. B. in (363)). Eine dritte Möglichkeit, die ebenfalls kleinteilig stratifizierte Vergleichstabellen umgeht, besteht darin, eine Alters- und Geschlechtsstandardisierung vorzunehmen. Es werden somit die Lebensqualitätswerte berechnet, die in der Vergleichspopulation erwartet werden, wenn diese die gleiche Alters- und Geschlechtsstruktur der Studienpopulation hätte (vgl. (362)). Der Vorteil dieser Methode liegt unter anderem darin, dass sie auch angewandt werden kann, wenn ausschließlich aggregierte Vergleichsdaten für die verschiedenen Altersgruppen und Geschlechter vorliegen. In der vorliegenden Arbeit wurde letztere Methode verwendet.

Vergleichsgruppen

Für die explorative Forschungsfrage nach möglichen Lebensqualitätsunterschieden von NSCLC-Überlebenden ≥ 1 Jahr nach Erstdiagnose im Vergleich zu standardisierten Referenzgruppen werden im Rahmen dieser Arbeit die Daten der LARIS-Analysepopulation mit folgenden Vergleichspopulationen verglichen:

F2.R1) Referenzgruppe 1: alters- und geschlechtsgleiche Allgemeinbevölkerung

Datengrundlage: alters- und geschlechtsstratifizierte EORTC QLQ-C30 Referenzwerte der Deutschen Allgemeinbevölkerung gemäß Hinz et al. (364)

F2.R2) Referenzgruppe 2: altersgleiche Lungenkrebspatienten zu Beginn einer Akutbehandlung

Datengrundlage: altersstratifizierte EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 Referenzwerte von Lungenkrebspatienten²⁶ zu Beginn einer Akuttherapie aus dem EORTC Reference Values Manual (365)

Da die Daten der EORTC nur in aggregierter Form vorliegen und ein einheitliches methodisches Vorgehen präferiert wurde, wurde der zuvor beschriebene Standardisierungsansatz gewählt. Berichtet werden Mittelwertsdifferenzen (MD) zwischen dem LARIS-Kollektiv und den alters- (und geschlechts-)standardisierten Werten der Referenzgruppen. Einstichproben-t-Tests dienen zur Orientierung der Beurteilung von Differenzen.

²⁶ Im Reference Values Manual liegen alterstratifizierte Werte nur für Lungenkrebspatienten insgesamt vor, d. h. NSCLC, SCLC und Mesotheliompatienten. Werte für NSCLC-Patienten werden nur in nicht-alterstratifizierter Form berichtet. Da deren Altersstruktur deutlich jünger als die des LARIS-Samples ist werden sie daher in dieser Arbeit nicht für einen Vergleich herangezogen.

F3) Welche Faktoren sind mit der Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden ≥ 1 Jahr nach Erstdiagnose assoziiert?

(LARIS-Datensatz; explorative Fragestellung)

Hauptmodelle

Diese Frage wurde explorativ anhand der sechs *a priori* als primäre Endpunkte definierten Lebensqualitätsskalen (Globale Lebensqualität, körperliche Funktion, emotionale Funktion, Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe) untersucht (vgl. Kapitel 3.2). Da die Zahl der Patienten mit vollständigen Outcomeinformationen zwischen diesen sechs Skalen schwankte, wurden, aus Gründen der Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den Modellen, nur Patienten analysiert, die Lebensqualitätserhebungen in allen sechs Skalen aufwiesen.

Die Analyse erfolgte mittels sechs multivariabler allgemeiner linearer Modelle. Zielgrößen (abhängige Variable) der Regressionsmodelle waren dabei jeweils die stetigen Lebensqualitätsscores. Die Auswahl der potenziell assoziierten Faktoren (unabhängige Variablen) für die multivariablen Modelle erfolgte in zwei Stufen:

Im ersten Schritt wurde eine inhaltliche Vorauswahl von potenziellen Einflussgrößen (content-driven variable selection) durchgeführt, basierend auf dem Literaturreview, Expertenmeinungen und Erörterung im Studienteam. Die maximale Anzahl dieser Ausgangsvariablen wurde an der Fallzahl orientiert. Um Überanpassung zu vermeiden, wurden zehn Fälle als Schwellenwert festgelegt, um eine weitere stetige Variable bzw. bei kategorialen Variablen eine weitere Faktorstufe im Ausgangsmodell zu berücksichtigen. Es konnten somit ~66 Faktorstufen in die Ausgangsmodelle aufgenommen werden. Stetige Variablen wurden vorzugsweise als Kovariaten ins Modell aufgenommen. Wenn eine lineare Beziehung auf der Basis von bivariaten Streudiagrammen unwahrscheinlich war, wurden die Einflussvariablen kategorisiert in die Modelle aufgenommen. Eine finale Prüfung und Entscheidung erfolgte schließlich über die Modellgütediagnostik zum Punkt Linearität wie weiter unten beschrieben. Die inhaltliche Vorauswahl lieferte 18 Variablen (Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Variablen und -ausprägungen, die für die Regressionsanalyse vorausgewählt wurden

Einflussvariable	Ausprägung
Geschlecht	weiblich / männlich
Alter bei Befragung ¹	<65 Jahre / 65<75 / ≥ 75 Jahre
Zeit seit Erstdiagnose ¹	1<3 / 3<5 / ≥ 5
Histologie	Plattenepithel / Adenokarzinom / Großzellig + andere / NSCLC Subtyp unbekannt
UICC bei Erstdiagnose	I / II / IIIA / IIIB / IV / unbekannt

Lungenkrebsbehandlungen ²	nur OP / nur Strahlentherapie / OP + Strahlentherapie / nur systemische Therapie / OP + systemische Therapie / systemische Therapie + Strahlentherapie / OP + Strahlentherapie + systemische Therapie / unbekannt
Zeit seit letzter Behandlung ³	Akut in Behandlung - letzte Behandlung <1 Monat / letzte Behandlung 1<12 Monate / letzte Behandlung ≥12 Monate / unbekannt
Rezidiv oder (weitere) Metastasen nach Erstdiagnose	ja / nein / unbekannt
Komorbidität kardiovaskulär ⁴	ja / nein / unbekannt
Komorbidität respiratorisch ⁵	ja / nein / unbekannt
Komorbidität onkologisch ⁶	ja / nein / unbekannt
Psychische Belastung (PHQ-4)	ja (PHQ-2 oder GAD-2 ≥3) / nein (PHQ-2 und GAD-2 <3) / unbekannt
Rauchstatus	aktuell Raucher / Ex-Raucher / Nie-Raucher / unbekannt
Körperliche Aktivität	keine / <4h/Woche / ≥4h/Woche / unbekannt
Partnerschaft	ja / nein / unbekannt
Bildung / Schulabschluss	≤Haupt-/Volksschule (9 Jahre) / Realschule (10-11 Jahre) / Abitur/Fachabitur (≥12 Jahre) / unbekannt
Erwerbssituation	erwerbstätig / Altersrente oder Vorruhestand / Erwerbsminderungsrente / erwerbslos oder Hausfrau bzw. -mann / unbekannt
Nettoäquivalenz-Einkommen (NÄE)	gering (<70% des medianen NÄE in Deutschland 2015: <1206€/Monat) / mittel (70-150%: 1206<2584€/Monat) / hoch (≥150%: ≥2584€/Monat) / unbekannt

¹ Da ein linearer Zusammenhang gemäß Prüfung mittels partiellem Regressionsdiagramm nicht anzunehmen war, wurde die Variable kategorisiert, ² Bis zum Zeitpunkt der Lebensqualitätserhebung vorangegangene Therapien; Einteilung in Anlehnung an Klassifizierungsschema der National Cancer Database (356); Strahlentherapie: Strahlentherapie des Thorax; Systemische Therapie: Chemotherapie, Zielgerichtete und/oder Immuntherapie, ³ Zeit seit letzter OP, Strahlentherapie, Chemotherapie, Zielgerichtete oder Immuntherapie, ⁴ Kardiovaskuläre Komorbidität wurde definiert als das Vorliegen (akut oder in der Anamnese) einer oder mehrerer der folgenden Erkrankungen: kongestive Herzinsuffizienz, ischämische Kardiopathie mit oder ohne Myokardinfarkt, schwere Herzklappen-Kardiopathie, chronisch behandlungsbedürftige Arrhythmie, Vorgeschichte einer zerebrovaskulären Erkrankung, Bluthochdruck und/oder periphere Gefäßerkrankungen (341), ⁵ Respiratorische Komorbidität wurde definiert als das Vorliegen (akut oder in der Anamnese) einer oder mehrerer der folgenden Erkrankungen: Tuberkulose, Pleuraerguss oder Lungenentzündung, Asthma, Lungenembolie, chronische Lungeninsuffizienz, definiert durch eine chronische Hypoxämie < 60mmHg und/oder eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), die eine FEV1 <1,5 l induziert (341), ⁶ Onkologische Komorbidität wurden definiert als die persönliche Vorgeschichte einer anderen Krebsart bis zum Zeitpunkt der Beurteilung der Lebensqualität, mit Ausnahme des Basalzellkarzinoms der Haut und des In-situ-Karzinoms des Gebärmutterhalses (341),

PHQ-4: Patient Health Questionnaire 4 Item Fragebogen zur Beurteilung von Psychischer Belastung (Ängstlichkeit und Depressivität)

Folgende Variablen wurden geprüft, jedoch nicht in die Vorauswahl aufgenommen: Schichtindex (Score), Berufliche Stellung, Therapievariablen binär (Operation, Radiotherapie, Chemotherapie, Zielgerichtete Therapie, Immuntherapie), Art der Radiochemotherapie, weitere Therapien (komplementärmedizinisch), Chemotherapie anderer Krebs, Strahlentherapie Hirn, Strahlentherapie sonstige Ziele (sonstiger Krebs/Metastasen), Anzahl systemischer Lungenkrebstherapielinien, Krankheitsstand laut Patient, Behandlungsintention, Komorbidität Alkohol, Simplified Comorbidity Score, Komorbidität Niere und Komorbidität Diabetes. Gründe hierfür

waren meist ein zu naher inhaltlicher Zusammenhang mit den ausgewählten Variablen, beispielsweise im Falle von Scores und darin enthaltenen Einzelvariablen (z. B. Schichtindex Score vs. Bildung, Erwerbssituation und Einkommen), Spezifikationen von ausgewählten Variablen (z. B. Anzahl Therapielinien vs. Art der Lungenkrebsbehandlung) oder Priorisierung aufgrund der limitierten Anzahl möglicher Variablen pro Modell. Die ausgeschlossenen Variablen wurden jedoch deskriptiv beschrieben.

Im zweiten Schritt wurde dann, um Überanpassung zu vermeiden, ausgehend vom vollen Modell, in dem alle vorausgewählten Variablen enthalten waren, eine variablenweise, manuelle Rückwärts-Selektion (Backward Selection) zum Niveau $\alpha=0,10$ durchgeführt. Hierfür wurden iterativ jeweils die Variablen mit dem größten p eliminiert (bei kategorialen Variablen wurde hierfür immer das jeweils kleinste p aus den paarweisen Vergleichen zur Referenzgruppe betrachtet, ausgenommen der Kategorie „unbekannt“), bis alle inkludierten Variablen einen Wert $p < 0,10$ aufwiesen. Die Variablen Alter, Geschlecht und UICC-Stadium wurden jedoch in allen Modellen als sogenannte „forced variables“ beibehalten, um potenziell konfundieren Effekte für andere Einflussgrößen zu kontrollieren. Variablen, die im Ausgangsmodell oder zu einem der Eliminationsschritte auffällig waren ($p < 0,05$), wurden ebenfalls beibehalten.

Modellgüte / Legitimation

Um den Anteil der Streuung in den abhängigen Variablen zu quantifizieren, der durch die unabhängigen Variablen erklärt werden kann, wurde das korrigierte Bestimmtheitsmaß $R^2_{\text{adjustiert}}$ für alle Modelle berechnet. Dies ermöglichte eine Einschätzung dazu, wie gut die Modelle zu den Daten passen. Zum Vergleich verschiedener Modelle zu einer Zielgröße (z. B. volles Modell vs. Endmodell) wurde zudem das Akaike Information Criterion (AIC) verwendet.

Die Legitimation der Modelle wurde mittels verschiedener Instrumente der Modellgütediagnostik überprüft (vgl. Entscheidungskriterien Tabelle A 4 im Anhang). Die Linearitäts- und Varianzhomogenitätsannahmen wurden mit Streudiagrammen der standardisierten geschätzten Werte und Residuen überprüft. Die Normalverteilung der Residuen wurde mittels Q-Q-Plots und ihre Unabhängigkeit mittels der Durbin-Watson-Statistik geprüft. Zur Überprüfung der Voraussetzung bzgl. des Ausschlusses von Multikollinearität wurden Kollinearitätsdiagnosen durchgeführt. Hierfür wurden Korrelationsmatrizen für alle Einflussvariablen ausgegeben und Varianzinflationsfaktoren (VIF) berechnet. Wenn Multikollinearität in einem der genannten Kriterien vorlag, wurde geprüft, ob diese ggf. durch Missings induziert war. Dies erfolgte anhand des Vergleichs der Korrelationen der Variablen mit der Kategorie „unbekannt“ und Complete-Case-Variablen. War die Kollinearität durch die Missing-Kategorie induziert, wurde die Variable nicht ausgeschlossen. War die Kollinearität durch die Variable selbst induziert, wurde sie nicht in das Modell aufgenommen und stattdessen geprüft, ob die Information in Form einer

anderen Variable aufgenommen werden konnte. Falls dies nicht möglich war, wurden gemäß SAP stratifizierte sekundäre Analysen durchgeführt.

Sensitivitäts- und Sekundäranalysen

Complete-Case-Analysen

Die Hauptanalyse erfolgte mit den Missing-Ausprägungen „unbekannt“, da sonst ein erheblicher Teil der Daten weggefallen wäre. Als Sensitivitätsanalysen wurden zusätzlich alle final reduzierten Modelle basierend auf den Personen mit vollständigen Informationen in allen Kovariablen, die in den sechs finalen Hauptmodellen enthalten waren (Complete-Cases; modellübergreifend aus Gründen der Vergleichbarkeit), nochmals berechnet.

Variation der Analyse zur Lungenkrebsbehandlung

Für die Assoziationen zwischen Therapie und Lebensqualität wurden, unter Berücksichtigung der Limitation, dass aufgrund der Natur der Daten keine kausalen Assoziationen ermittelt werden können, spezifische Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Zum einen wurde die Therapievariable anstelle der, gemäß National Cancer Database Gruppierung, kategorialen Variable als jeweils binäre Einzelvariablen (Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie und Zielgerichtete/Immuntherapie, jeweils als ja/nein) in die Modelle eingeschlossen. Da auf diese Weise keine Interaktionseffekte zwischen Kombinationstherapien berücksichtigt werden, wurden zudem auch die jeweils zweidimensionalen Interaktionseffekte mit ins Modell aufgenommen: Operation*Strahlentherapie, Operation*Chemotherapie, Operation*Zielgerichtete oder Immuntherapie, Strahlentherapie*Chemotherapie, Strahlentherapie*Zielgerichtete oder Immuntherapie, Chemotherapie*Zielgerichtete oder Immuntherapie. Mit diesen Therapie-Variablen wurden die Hauptmodelle dann noch einmal berechnet.

Zum anderen können für eine Assoziation zwischen Therapie und Lebensqualität noch weitere Faktoren eine konfundierende Rolle spielen. Ein directed acyclic graph (DAG) sollte hierfür als Orientierungshilfe dienen, um ein spezifisches, minimal suffizientes Adjustierungsset (minimal sufficient adjustment set) zu ermitteln. Anschließend wurden die sechs Lebensqualitätsskalen jeweils sowohl mit der kategorialen Therapievariable als auch mit den binären Therapievariablen plus Interaktionstermen in Sekundäranalysen noch einmal mit dem spezifischen Adjustierungsset untersucht.

Subgruppenanalyse

Die dritte Fragestellung beinhaltete ferner zwei Subgruppenanalysen:

F3.S1) Subgruppe 1: Überlebende ≥ 12 Monate seit letzter Behandlung

F3.S2) Subgruppe 2: Überlebende mit Strahlentherapie

Hierfür wurden die finalen, reduzierten Modelle noch einmal in der Subgruppe der Patienten, deren letzte Therapie mindestens 12 Monate zurücklag sowie in der Subgruppe an Patienten, die im Laufe ihrer Behandlung eine Strahlentherapie erhalten hatten, berechnet.

F4) Welche Lebensqualität haben NSCLC-Überlebende im Verlauf nach einer Strahlentherapiebehandlung?

(CHARTWEL-Datensatz; deskriptive Fragestellung)

Die Lebensqualität von NSCLC-Patienten im Verlauf einer Strahlentherapiebehandlung wurde anhand der CHARTWEL-Analysepopulation untersucht. Die Lebensqualitätsskalen wurden ebenfalls in Form von Mittelwerten und Standardabweichungen über alle Follow-up-Zeitpunkte mit Lebensqualitätserhebung für das gesamte Analysesample beschrieben. Entsprechende Darstellungen fokussieren jedoch auf die ersten drei Jahre nach Randomisierung (t0-t5), da es nach diesem Zeitpunkt weniger als 10 Teilnehmer in jeder Gruppe gab, die Completion unter 50% lag und somit die Aussagekraft für diese späten Zeitpunkte limitiert ist.

Stratifizierte deskriptive Analysen:

Zusätzlich beinhaltet auch diese Fragestellung eine Stratifizierung:

F4.S) Strata: Behandlungsarm: Konventionelle Fraktionierung vs. CHARTWEL

Daher wurde die Lebensqualität auch noch einmal stratifiziert nach der Therapie abgebildet.

F5) Unterscheidet sich die Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden im Verlauf nach konventioneller im Vergleich zu hyperfraktioniert akzelerierter Strahlentherapie?

(CHARTWEL-Datensatz; konfirmatorische Fragestellung)

Hauptmodelle

Die Analyse erfolgte konfirmatorisch für die fünf als primäre Endpunkte definierten Lebensqualitätsskalen der CHARTWEL-Studie (Globale Lebensqualität, Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe und Dysphagie) und explorativ für die übrigen Lebensqualitätsskalen (vgl. Kapitel 3.2 und 4.3.5). Da die Anzahl an Patienten mit vollständigen Outcomeinformationen zu Baseline nur geringfügig schwankte und die gewählte Analyseform fehlende Werte, sofern mindestens die Missing at Random Bedingung erfüllt ist, berücksichtigt, wurden alle Patienten im Analysekollektiv eingeschlossen. Die Daten wurden bis einschließlich drei Jahre nach Randomisierung analysiert (t0-t5). Angesichts der schlechten Prognose eines lokal fortgeschrittenen NSCLC gab es nach diesem Zeitpunkt weniger als 10 Teilnehmer in jeder Gruppe und die Compliance lag unter 50%.

Für die Analyse wurden gemischte lineare Modelle mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix für jede Lebensqualitätsskala angepasst. Diese berücksichtigten sowohl die Zeitabhängigkeit

der Daten, d. h. Veränderungen der Effekte über die Zeit, als auch Interaktionen zwischen Behandlung und Messzeitpunkt. Die Hauptanalyse bestand in der Beurteilung des durchschnittlichen Behandlungseffekts über den Dreijahreszeitraum (δ), d. h. das Mittel der Behandlungsunterschiede über die einzelnen Lebensqualitätserhebungen, errechnet auf der Basis von benutzerdefinierten Tests der Kontrastkoeffizienten (contrast-coefficient tests) der Interaktionsterms aus Therapie und Erhebungszeitpunkt innerhalb der gemischten Modelle (366, 367). Die Modelle ermöglichten darüber hinaus auch den Vergleich der Behandlungen zu jedem Untersuchungszeitpunkt. Zur Visualisierung der Lebensqualität in den Behandlungsarmen über die Zeit wurden geschätzte Randmittel (estimated marginal means, EMM) und 95%-Konfidenzintervalle (KI) herangezogen. Da es sich bei der CHARTWEL-Studie um eine randomisierte Studie handelte und ein Vergleich der Baseline-Charakteristika der beiden Behandlungsgruppen auch im Analysekollektiv keinen Anhaltspunkt für eine relevante Strukturungleichheit zu Beginn der Behandlung ergab, wurden für diese Modelle keine weiteren Adjustierungen vorgenommen.

Modellgüte / Legitimation

Zum Vergleich verschiedener Modelle zu einer Zielgröße (z. B. Hauptmodelle und adjustierte Modelle im Rahmen der Sensitivitätsanalysen) wurde das AIC-Informationskriterium berechnet. Die Überprüfung der Modelllegitimation im Hinblick auf die Linearitäts- und Varianzhomogenitätsannahme erfolgte durch visuelle Inspektion von Streudiagrammen der geschätzten Werte und der Modell-Residuen. Die Annahme der Normalverteilung der Residuen wurde anhand von Q-Q-Plots der Modellresiduen untersucht. Im Falle von Abweichungen von der Normalverteilungsannahme werden zum Vergleich Log-Transformation und Box-Cox-Transformation der jeweiligen Zielvariable durchgeführt. Sofern diese eine bessere Annäherung an die Normalverteilung erreichten, wurde das entsprechende Hauptmodell noch einmal mit der transformierten Zielvariable als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen und Analyse der sekundären Lebensqualitätsendpunkte

Kovariablenadjustierung auf der Basis der Non-Completion-Analyse

Fehlende Werte stellen für gemischte lineare Modelle grundsätzlich kein Problem dar, sofern mindestens die ‚Missing At Random‘ Bedingung erfüllt ist (368, 369). Wenn Missings jedoch nicht zufällig auftreten, sondern das Fehlen der Outcomes von bestimmten Faktoren abhängt, kann es zu systematischen Verzerrungen kommen. Sofern die Non-Completion-Analyse zur Lebensqualitätserhebung (vgl. Kapitel 4.3.2) für eine oder mehrere der untersuchten Variablen ein Anhaltspunkt für einen Effekt ($p < 0,05$) zeigte, sollten daher Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Hierfür wurden die Modelle zu den primären Lebensqualitätsendpunkten noch einmal berechnet mit Adjustierung für entsprechend auffällige Variable(n).

Per-Protokoll-Analyse

Die primären Analysen erfolgten nach dem Intention-to-treat-Prinzip. Daher wurden als Sensitivitätsanalyse per-Protokoll-Analysen durchgeführt, die alle Patienten ausschlossen, bei denen eine Protokollverletzung stattgefunden hatte.

Sekundäre Lebensqualitätsendpunkte

Die Analyse der als sekundäre Endpunkte festgelegten Lebensqualitätsskalen erfolgte explorativ. Hierfür wurden, analog zu den Hauptmodellen, gemischte lineare Modelle mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix für jede Lebensqualitätsskala angepasst.

F6) Unterscheidet sich die Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden nach konventioneller im Vergleich zu hyperfraktioniert akzelerierter Strahlentherapie bei gleichzeitiger Betrachtung von klinischen Outcomes?

(CHARTWEL-Datensatz; explorative Fragestellung)

Der längsschnittliche Vergleich von Lebensqualitätsskalen zwischen verschiedenen Behandlungsarmen kann durch Unterschiede in klinischen Outcomes bedingt sein oder durch sie maskiert werden, beispielsweise wenn der Verlust an Teilnehmern in der Studie (attrition) auf Rezidive zurückzuführen ist. Die Ergebnisse sind dann oft schwer zu interpretieren, wenn sich die Behandlungsgruppen hinsichtlich der Rezidiv- und Todesraten unterscheiden (370). Genauer gesagt, wenn Therapieversagen in einem Arm früher auftritt und dieses gleichzeitig mit einer Änderung der Lebensqualität verbunden ist, könnte dies den Vergleich der Lebensqualität verzerren. Daher wird zunehmend gefordert, Lebensqualitätsoutcomes gemeinsam mit entsprechenden klinischen Outcomes zu modellieren (128, 129).

Die zuvor veröffentlichte Re-Analyse der klinischen Ergebnisse der CHARTWEL-Studie in einem ähnlichen Subsample (Studienzentrum Universitätsklinikum Dresden, per-protocol Subsample) hatte auf einen Vorteil von CHARTWEL gegenüber des konventionell fraktionierten Therapiearms in Bezug auf die lokale Kontrolle hingewiesen (72) (vgl. Kapitel 2.1.5.3). Daher sollte noch einmal untersucht werden, ob Unterschiede in der globalen Lebensqualität potenziell durch Unterschiede in den Rezidivraten beeinflusst werden. Dies soll auch der in der Literatur geäußerten Forderung nach stärkerer Integration von PRO mit biomedizinischen Endpunkten Rechnung tragen (128-130) (vgl. Kapitel 2.1.5.3).

Zu diesem Zweck wurde ein Multi-State-Modell zur globalen Lebensqualität präspezifiziert, welches gleichzeitig die Verlaufsdaten zu lokalem Tumorprogress, Metastasen und Tod in einem Gesamtmodell über den Follow-up-Zeitraum von t0 bis t5 gemeinsam modelliert. Das Modell geht von fünf Hauptzuständen aus (Abbildung 4-1):

- i. schlechte Lebensqualität (unteres Terzil der globalen Lebensqualität) und gleichzeitig stable disease oder remission, d.h. kein lokaler Progress/Rezidiv, Fernmetastasen oder Tod oder Rückbildung des Tumors
- ii. moderate Lebensqualität (mittleres Terzil der globalen Lebensqualität) und gleichzeitig stable disease oder remission
- iii. gute Lebensqualität (oberes Terzil der globalen Lebensqualität) und gleichzeitig stable disease oder remission
- iv. progrediente Erkrankung, d.h. lokaler Progress/Rezidiv und/oder Fernmetastasen, egal mit welcher Lebensqualität
- v. Tod

Die Patienten treten zu Beginn der Studie in einem der drei Lebensqualitätszustände (i-iii) in das Modell ein. Die Einteilung der Lebensqualitätsgruppen erfolgte anhand der Terzile der Baselinewerte der globalen Lebensqualitätsskala. Die Lebensqualitätszustände bilden somit unterschiedliche Levels an Lebensqualität ab (371). Patienten mit fehlenden Lebensqualitätsdaten zu Beginn der Studie gingen in das Modell in einem zusätzlichen Zustand "Lebensqualität nicht definiert" ein (nicht abgebildet).

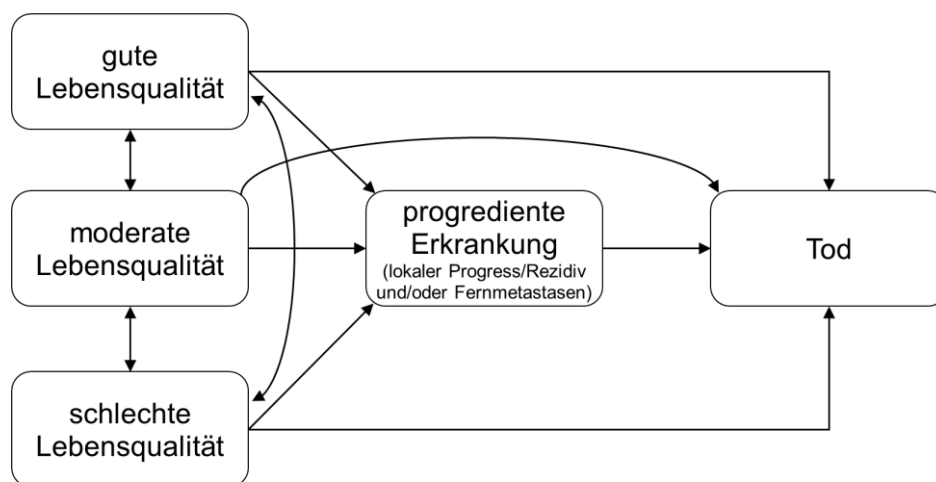


Abbildung 4-1: Multi-State-Modellstruktur für globale Lebensqualität und Zeit bis zum ersten klinischen Ereignis (progrediente Erkrankung oder Tod)

Bei jeder Nachuntersuchung bzw. jedem Fortschrittszeitpunkt der Studie können die Patienten dann in ihrem vorherigen Zustand verbleiben oder, gemäß der Pfeile in Abbildung 4-1, zwischen den Zuständen wechseln. Dementsprechend können Patienten:

- in ihrem früheren Lebensqualitätszustand bleiben
- in einen anderen Lebensqualitätszustand wechseln

- einen Progress der Krankheit erleben, d. h. entweder einen lokalen Progress/Rezidiv und/oder Fernmetastase(n) (ab dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogredienz ist ein weiterer Übergang nur zum Tod möglich²⁷)
- sterben (absorbierender Zustand, d. h. es werden keine weiteren Übergänge modelliert)

Dieses Modell betrachtet also verschiedene Lebensqualitätszustände von Personen mit stable disease oder remission bis zum Eintreten des ersten klinischen Ereignisses in Form von progredienter Erkrankung oder Tod.

Aufgrund des Datenerhebungszeitplans in der Studie (vgl. Tabelle 4-6) waren Nachuntersuchungsvisiten zur Erhebung klinischer Daten (N01-N15) häufiger als Nachuntersuchungsvisiten zur Erhebung der Lebensqualität (t1-t7). Daher wurde die Annahme getroffen, dass die Lebensqualität bis zur nächsten Visite mit Lebensqualitätserhebung jeweils stabil blieb. Im Falle fehlender Daten wurde angenommen, dass der Patient im zuletzt beobachteten Zustand blieb, bis die nächste konsekutive Information verfügbar war.

Die Übergangswahrscheinlichkeiten wurden mit Hilfe des Aalen-Johansen-Schätzers geschätzt. Die sogenannten „stacked state occupation probabilities“, definiert als wahrscheinlichkeitsgewichtete Summen der Übergangswahrscheinlichkeiten, wurden anschließend in stacked state occupation probability plots dargestellt (372).

Die kumulativen stacked state occupation probabilities wurden dann für die Zeitpunkte t3 (1 Jahr), t4 (2 Jahre) und t5 (3 Jahre) mittels Tests auf Gleichheit von Anteilen (Chi-Quadrat-Approximation) basierend auf der Anzahl der Patienten im Analysekollektiv zwischen den Behandlungsarmen verglichen.

4.3.5 Interpretationen und Software

Interpretation von Effektgrößen / Lebensqualitätsunterschieden

Eine Einschätzung der klinischen Relevanz von Lebensqualitätsscores ermöglichen die thresholds for clinical importance (TCIs) von Giesinger et al. (373) für alle QLQ-C30 Skalen mit Ausnahme der globalen Lebensqualität. Demzufolge variieren die Schwellen der klinisch relevanten Beeinträchtigung in den QLQ-C30 Funktionsskalen zwischen 58 (Rollen- und soziale Funktion) und 83 Punkten (körperliche Funktion). Bei den QLQ-C30 Symptomskalen liegen

²⁷ d. h. ab dem ersten klinischen Event gelten Patienten als „relapsed/recurrent diseased“ und werden zensiert bzw. können von hier nur versterben

die Schwellen entsprechend zwischen 8 (Übelkeit/Erbrechen) und 50 Punkten (Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation).

Um die Lebensqualität zwischen verschiedenen Gruppen (z. B. beim Vergleich verschiedener Strata oder dem Vergleich mit Referenzgruppen), aber auch innerhalb einer Gruppe im Verlauf (z. B. über verschiedene Zeitpunkte hinweg), zu vergleichen, wurden gemäß Osoba et al. (374) Differenzen von ≥ 10 Punkten als klinisch relevant angesehen, d. h. als minimal important difference (MID) herangezogen. Differenzen von 5 bis < 10 Punkten zwischen den Gruppen oder Zeitpunkten wurden als kleine Unterschiede angesehen.

Interpretation von statistischen Tests / Evidenzmaßen

Alle inferenzstatistischen Analysen, die auf der LARIS-Analysepopulation beruhen, wurden aufgrund der Natur der Studie als explorativ angesehen. Daher wurde hier keine Korrektur für multiples Testen, wie etwa die Bonferroni-Korrektur, vorgenommen. Damit müssen alle p-Werte vorsichtig und immer im Zusammenhang mit den Effektschätzern und Konfidenzintervallen interpretiert werden. P-Werte $< 0,01$ wurden als *Hinweis* auf eine Assoziation angesehen²⁸. P-Werte $< 0,05$ wurden als *Anhaltspunkt* für mögliche Assoziationen angesehen²⁹.

Die inferenzstatistischen Analysen zu den fünf primären Lebensqualitätsendpunkten in der CHARTWEL-Studie wurden confirmatorisch durchgeführt. Hierfür wurde das globale Signifikanzniveau auf $\alpha_{\text{global}}=5\%$ festgelegt und mit Hilfe einer Bonferroni-Korrektur angepasst, was zu einem lokalen Signifikanzniveau von $\alpha_{\text{lokal}}=0,01$ führte. P-Werte $< 0,01$ galten für die fünf confirmatorischen Analysen der Studie somit als *statistisch signifikant*³⁰. Alle weiteren inferenzstatistischen Analysen der CHARTWEL-Studie wurden als explorativ betrachtet. Entsprechende p-Werte $< 0,05$ wurden als *Anhaltspunkt* für mögliche Effekte angesehen³¹.

Verwendete Software

Die statistischen Analysen im Rahmen dieser Arbeit wurden primär mit dem Softwareprogramm SPSS® Versionen 23.0 und 24.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. DAGs wurden mit dem Programm DAGitty Version 3.0 (Johannes Textor, Tumor Immunology Lab, Institute for Computing and Information Sciences, Radboud Universität Nijmegen,

²⁸ Entsprechende Ergebnisse werden mit zugehörigen Regressionskoeffizienten (β) und p-Werten im Ergebnistext beschrieben.

²⁹ Entsprechende Ergebnisse werden zwar vereinzelt, aufgrund der geringeren Aussagesicherheit jedoch nur qualitativ, d. h. ohne Angabe von Effektgrößen und p-Werten im Text diskutiert.

³⁰ Alle confirmatorisch untersuchten Endpunkte werden im Text mit zugehörigen Effektgrößen und p-Werten beschrieben.

³¹ Alle explorativ untersuchten Endpunkte werden im Text nur bei einem Anhaltspunkt für einen möglichen Effekt und, aufgrund der geringeren Aussagesicherheit, ohne Angabe von Effektgrößen und p-Werten genannt.

Niederlande) erstellt (375). Multi-State-Modelle wurden in SAS für Windows Version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) vorbereitet und in R Version 3.2.5 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) unter Verwendung des R-Pakets "etm" ausgeführt (376). Grafiken wurden mit Microsoft® Excel® 2016 (Microsoft Corporation, Santa Rosa, Kalifornien, USA), SPSS® und R erstellt.

5. Ergebnisse

5.1 Beschreibung der Studienstichproben

5.1.1 LARIS-Stichprobe

Der Ablauf der Datenerhebung von der Einladung der Patienten bis zur Anzahl der Teilnehmer in der Analysepopulation ist in Abbildung 5-1 dargestellt. Insgesamt konnten 655 NSCLC-Patienten mit Lebensqualitätserhebung in mindestens einer Skala in die Analysen eingeschlossen werden. Dies entspricht, bezogen auf die eligible und kontaktierte NSCLC-Population, einer Teilnahmequote von 56%. Von diesen 655 Teilnehmern hatten 554 (85%) auch am Interview teilgenommen: 447 (81%) in Form eines CATIs und 107 (19%) in Form eines persönlichen Interviews in einer der teilnehmenden Kliniken. CRFs lagen für alle 655 Patienten im Analysekollektiv vor.

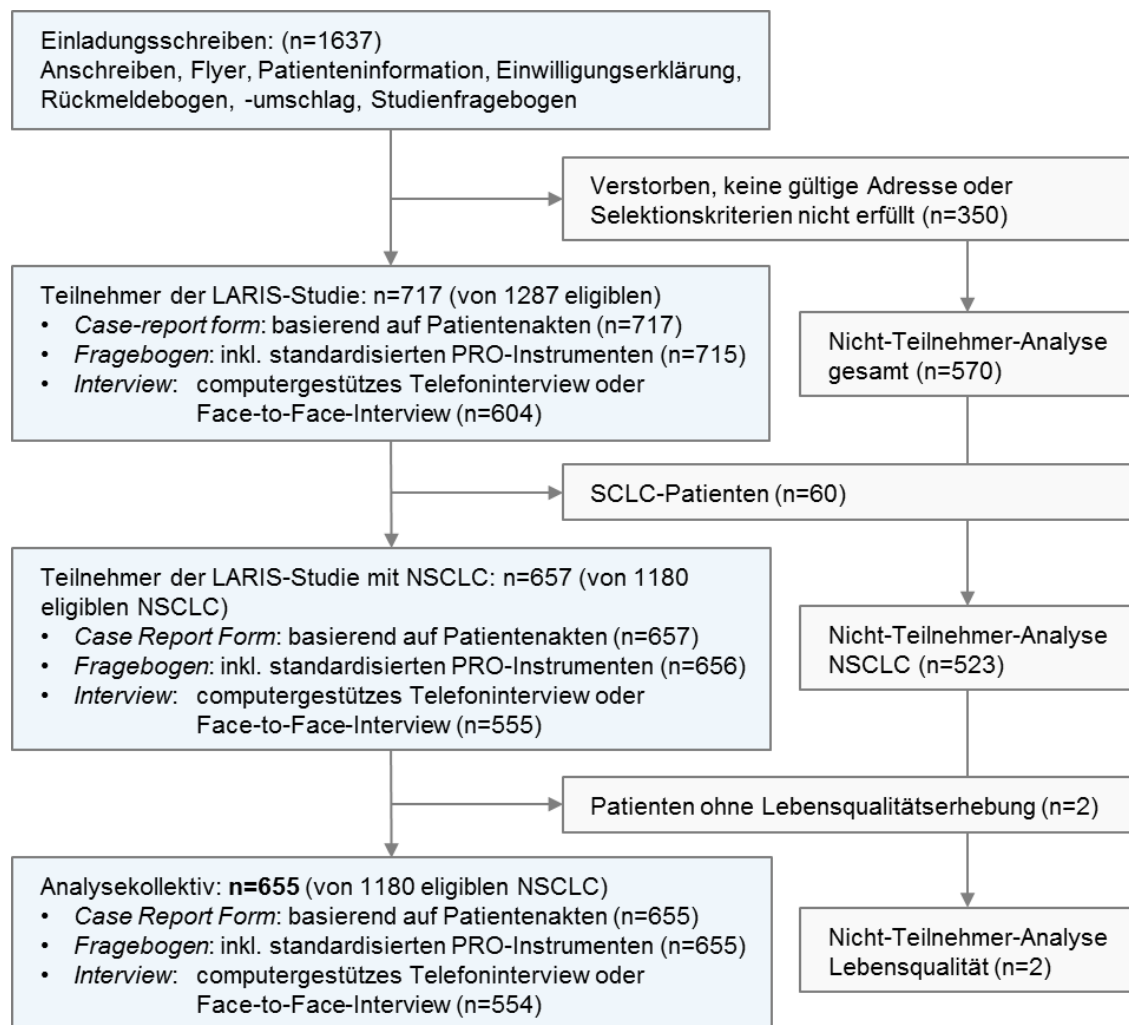


Abbildung 5-1: Datenerhebungsschema in der LARIS-Studie und Selektion des Analysekollektivs

LARIS: Lebensqualität und psychosoziale Rehabilitation von Lungenkrebspatienten NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PRO: patient-reported outcome, SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom

Nicht-Teilnehmer

523 NSCLC-Patienten nahmen nicht an der Studie teil. Von diesen lehnten 184 (35%) aktiv die Teilnahme ab und 339 (65%) reagierten nicht auf die Einladung und die Erinnerungsschreiben. Die Nichtteilnehmer waren, wie die Teilnehmer, in 62% der Fälle männlich, hatten ein um ein Jahr höheres Durchschnittsalter von 69 Jahren (Range 44-91 Jahre) und eine etwas längere mediane Zeit seit der Diagnose von 4,0 Jahren (Range 1-19 Jahre) (Tabelle 5-1). Bezogen auf Personen mit verfügbaren Daten zum Krebsstadium zum Diagnosezeitpunkt (n=427) war die Verteilung unter den Nichtteilnehmern mit 31% Stadium I, 29% Stadium II, 26% Stadium III und 14% Stadium IV vergleichbar mit der der Teilnehmer (Unterschied Nicht-Teilnehmer vs. Teilnehmern je Stadium $\leq 5\%$).

Neben den NSCLC-Nichtteilnehmern wurden zwei weitere Patienten aus dem Analysekollektiv ausgeschlossen, da sie zwar an der Studie teilnahmen, jedoch keinen Lebensqualitätsfragebogen ausfüllten. Sie waren beide weiblich, 65 und 77 Jahre alt und hatten beide eine Lungenkrebsdiagnose im Stadium I erhalten, die jeweils über 5 Jahre zurücklag.

13 Patienten hatten eine oder mehrere der sechs primären Lebensqualitätsskalen nicht ausgefüllt und wurden somit nicht für die Analysen zu Fragestellung F3 berücksichtigt (vgl. Kapitel 4.3.4). Sie waren, ähnlich wie das Gesamtanalysekollektiv, zu rund zwei Drittel männlich, mit einem geringfügig älteren durchschnittlichen Alter von 70 Jahren und einer medianen Zeit seit Diagnose von 3,9 Jahren (Tabelle 5-1). Die analysierten Teilnehmer, die nicht am Interview teilnahmen (n=101) waren ebenso zu zwei Drittel männlich, im Mittel 70 Jahre mit einer medianen Zeit seit Diagnose von 4,1 Jahren.

Tabelle 5-1: Demographische und klinische Charakteristika der NSCLC-Patienten, die nicht an der Studie, Lebensqualitätserhebung oder Interview teilnahmen

	Ausgeschlossene NSCLC-Patienten ¹		Analysepopulation ²	
	Nichtteilnehmer der Studie (n=523)	Teilnehmer ohne ≥ 1 Lebensqualitätserhebung (n=2)	ohne Lebensqualitätserhebung in ≥ 1 der primären Endpunkte (n=13) ³	ohne Interview (=101)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Geschlecht				
männlich	325 (62,1)	-	9 (69,2)	67 (66,3)
weiblich	198 (37,9)	2 (100,0)	4 (30,8)	34 (33,7)
Alter bei Fragebogenerhebung [Jahre]				
Mittelwert \pm SD	69,0 \pm 9,7	71,0 \pm 7,8	69,7 \pm 7,3	70,4 \pm 10,3
(Range)	(43,6-90,9)	(65,5-76,5)	(54,20-80,8)	(35,1-95,0)
<65	188 (35,9)	-	3 (23,1)	30 (29,7)
65-74	176 (33,7)	1 (50,0)	7 (53,8)	30 (29,7)
≥ 75	159 (30,4)	1 (50,0)	3 (23,1)	41 (40,6)

Zeit seit Diagnose [Jahre]				
Median (Quartile) (Range)	4,0 (2,7-6,0) (1,1-19,1)	6,4 (5,6-n.b.) (5,6-7,2)	3,9 (2,2-6,3) (2,0-9,8)	4,1 (2,6-6,0) (1,4-17,9)
1<3	174 (33,3)	-	5 (38,5)	33 (32,7)
3<5	153 (29,3)	-	3 (23,1)	33 (32,7)
≥5	196 (37,5)	2 (100,0)	5 (38,5)	35 (34,7)
UICC bei Erstdiagnose				
I	133 (25,4)	2 (100,0)	3 (23,1)	27 (26,7)
II	125 (23,9)	-	3 (23,1)	23 (22,8)
IIIA	85 (16,3)	-	2 (15,4)	22 (21,8)
IIIB	24 (4,6)	-	2 (15,4)	10 (9,9)
IV	60 (11,5)	-	2 (15,4)	14 (13,9)
unbekannt	96 (18,4)	-	1 (7,7)	5 (5,0)

¹nicht Teil des Analysekollektivs, ²NSCLC-Studienteilnehmer mit ≥ 1 Lebensqualitätserhebung, ³nicht Teil des Analysekollektivs für Regressionsanalysen (Fragestellung F4)
n. b. nicht berechenbar

Patienten- und Tumorcharakteristika

Das mittlere Alter der 655 Patienten in der Gesamtstichprobe betrug 68 Jahre (SD ± 10 Jahre) und 62% waren männlich (Tabelle 5-2). Die mediane Zeit seit Diagnose betrug knapp 4 Jahre (Quartile 2-6 Jahre), wobei sich 16% der Patienten 1<2 Jahre nach Diagnose, 22% 2<3 Jahre, 30% 3<5 Jahre, 27% 5<10 Jahre, 5% 10<15 Jahre und 1% ≥ 15 Jahre nach Erstdiagnose befanden. Bei mehr als der Hälfte der Überlebenden wurde ein Adenokarzinom (52%) diagnostiziert, gefolgt von einem Plattenepithelkarzinom (35%). Angaben zum Differenzierungsgrad des Tumors lagen nur von 313 Patienten vor. Davon hatten 4% einen gut (G1), 48% einen mäßig (G2), 47% einen schlecht (G3) und 2% einen undifferenzierten (G4) Tumor. Von den Überlebenden mit verfügbaren Daten zum UICC-Stadium zum Diagnosezeitpunkt (n=636) waren 30% im Stadium I, 24% im Stadium II, 31% im Stadium III und 16% im Stadium IV. Eine EGFR-Mutation war bei 5% der Patienten aus den Krankenakten ersichtlich und eine ALK-Translokation bei 2%.

Tabelle 5-2: Charakteristika des LARIS-Analysekollektivs und der spezifizierten Strata gemäß Zeit seit letzter Behandlung sowie Behandlung mit Strahlentherapie

	Zeit seit letzter Behandlung ¹		Strahlentherapie ²		Gesamt (n=655)
	in Behandlung / <1 Monat seit letzter Behandlung (n=103)	≥ 12 Monate seit letzter Behandlung (n=484)	Behandlung mit Strahlentherapie (n=242)	Behandlung ohne Strahlentherapie (n=399)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Geschlecht					
männlich	52 (50,5)	316 (65,3)	154 (63,6)	249 (62,4)	409 (62,4)
weiblich	51 (49,5)	168 (34,7)	88 (36,4)	150 (37,6)	246 (37,6)
Alter bei Fragebogenerhebung [Jahre]					
Mittelwert \pm SD	64,5 \pm 11,0	68,5 \pm 9,4	66,6 \pm 9,6	68,8 \pm 9,8	67,9 \pm 9,8

(Range)	(34,4-83,1)	(41,5-95,0)	(35,1-86,2)	(34,4-95,0)	(34,4-95,0)
<65	52 (50,5)	161 (33,3)	103 (42,6)	128 (32,1)	236 (36,0)
65-74	27 (26,2)	192 (39,7)	86 (35,5)	152 (38,1)	242 (36,9)
≥75	24 (23,3)	131 (27,1)	53 (21,9)	119 (29,8)	177 (27,0)
Zeit seit Diagnose					
[Jahre]					
Median	2,9	4,0	3,5	3,8	3,6
(Quartile)	(1,8-4,5)	(2,7-6,2)	(2,5-5,4)	(2,4-6,0)	(2,4-5,9)
(Range)	(1,1-13,4)	(1,2-21,2)	(1,1-20,4)	(1,0-21,2)	(1,0-21,2)
1<3	56 (54,4)	147 (30,4)	95 (39,3)	142 (35,6)	244 (37,3)
3<5	26 (25,2)	156 (32,2)	81 (33,5)	115 (28,8)	198 (30,2)
≥5	21 (20,4)	181 (37,4)	66 (27,3)	142 (35,6)	213 (32,5)
UICC bei Erstdiagnose					
I	8 (7,8)	169 (34,9)	29 (12,0)	161 (40,4)	191 (29,2)
II	9 (8,7)	128 (26,4)	37 (15,3)	111 (27,8)	150 (22,9)
IIIA	13 (12,6)	88 (18,2)	81 (33,5)	33 (8,3)	118 (18,0)
IIIB	14 (13,6)	51 (10,5)	65 (26,9)	8 (2,0)	76 (11,6)
IV	56 (54,4)	33 (6,8)	26 (10,7)	75 (18,8)	101 (15,4)
unbekannt	3 (2,9)	15 (3,1)	4 (1,7)	11 (2,8)	19 (2,9)
Histologie					
Plattenepithelkarzinom	22 (21,4)	177 (36,6)	103 (42,6)	120 (30,1)	229 (35,0)
Adenokarzinom	76 (73,8)	229 (47,3)	109 (45,0)	223 (55,9)	339 (51,8)
Großzellig / andere	2 (1,9)	25 (5,2)	8 (3,3)	19 (4,8)	27 (4,1)
unbekannt	3 (2,9)	53 (11,0)	22 (9,1)	37 (9,3)	60 (9,2)
Zeit seit letzter Behandlung					
aktuell in Behandlung oder letzte Behandlung <1 Monat	103 (100,0)	-	44 (18,2)	59 (14,8)	103 (15,7)
1<12 Monate	-	-	31 (12,8)	17 (4,3)	50 (7,6)
≥12 Monate	-	484 (100,0)	160 (66,1)	315 (78,9)	484 (73,9)
unbekannt	-	-	7 (2,9)	8 (2,0)	18 (2,7)
Art der Lungenkrebsbehandlung					
nur Operation	-	197 (40,7)	-	201 (50,4)	201 (30,7)
nur Strahlentherapie ³	-	12 (2,5)	14 (5,8)	-	14 (2,1)
Operation + Strahlentherapie	1 (1,0)	23 (4,8)	28 (11,6)	-	28 (4,3)
nur systemische Therapie ⁴	33 (32,0)	9 (1,9)	-	48 (12,0)	48 (7,3)
Operation + systemische Therapie	23 (22,3)	103 (21,3)	-	138 (34,6)	138 (21,1)
Strahlentherapie + systemische Therapie	27 (26,2)	46 (9,5)	84 (34,7)	-	85 (13,0)
Operation + Strahlentherapie + systemische Therapie	16 (15,5)	74 (15,3)	109 (45,0)	-	110 (16,8)
unbekannt	3 (2,9)	20 (4,1)	7 (2,9)	12 (3,0)	31 (4,7)
Rezidiv oder (weitere) Fernmetastasen nach Erstdiagnose					
ja	75 (72,8)	84 (17,4)	104 (43,0)	93 (23,3)	200 (30,5)
nein	19 (18,4)	343 (70,9)	117 (48,3)	254 (63,7)	379 (57,9)
unbekannt	9 (8,7)	57 (11,8)	21 (8,7)	52 (13,0)	76 (11,6)
Komorbidität, kardiovaskulär					
ja	52 (50,5)	304 (62,8)	147 (60,7)	247 (61,9)	397 (60,6)
nein	47 (45,6)	165 (34,1)	89 (36,8)	139 (34,8)	234 (35,7)
unbekannt	4 (3,9)	15 (3,1)	6 (2,5)	13 (3,3)	24 (3,7)

Komorbidität, respiratorisch					
ja	46 (44,7)	275 (56,8)	153 (63,2)	202 (50,6)	359 (54,8)
nein	53 (51,5)	193 (39,9)	85 (35,1)	182 (45,6)	272 (41,5)
unbekannt	4 (3,9)	16 (3,3)	4 (1,7)	15 (3,8)	24 (3,7)
Komorbidität, onkologisch ⁵					
ja	25 (24,3)	129 (26,7)	52 (21,5)	119 (29,8)	176 (26,9)
nein	74 (71,8)	341 (70,5)	184 (76,0)	267 (66,9)	456 (69,6)
unbekannt	4 (3,9)	14 (2,9)	6 (2,5)	13 (3,3)	23 (3,5)
Komorbidität, nephrologisch					
ja	12 (11,7)	56 (11,6)	34 (14,0)	43 (10,8)	77 (11,8)
nein	87 (84,5)	412 (85,1)	203 (83,9)	341 (85,5)	553 (84,4)
unbekannt	4 (3,9)	16 (3,3)	5 (2,1)	15 (3,8)	25 (3,8)
Komorbidität, diabetologisch					
ja	14 (13,6)	89 (18,4)	40 (16,5)	69 (17,3)	110 (16,8)
nein	85 (82,5)	380 (78,5)	197 (81,4)	315 (78,9)	521 (79,5)
unbekannt	4 (3,9)	15 (3,1)	5 (2,1)	15 (3,8)	24 (3,7)
Psychische Belastung [PHQ-4] ⁶					
Mittelwert \pm SD	3,0 \pm 2,5	3,0 \pm 2,8	3,2 \pm 2,9	2,9 \pm 2,8	3,1 \pm 2,8
ja	22 (21,4)	120 (24,8)	66 (27,3)	95 (23,8)	166 (25,3)
nein	75 (72,8)	328 (67,8)	159 (65,7)	278 (69,7)	444 (67,8)
unbekannt	6 (5,8)	36 (7,4)	17 (7,0)	26 (6,5)	45 (6,9)
Rauchstatus					
niemals Raucher	26 (25,2)	41 (8,5)	16 (6,6)	54 (13,5)	71 (10,8)
aktuell Raucher	4 (3,9)	62 (12,8)	35 (14,5)	45 (11,3)	80 (12,2)
ehemals Raucher	67 (65,0)	347 (71,7)	179 (74,0)	270 (67,7)	458 (69,9)
unbekannt	6 (5,8)	34 (7,0)	12 (5,0)	30 (7,5)	46 (7,0)
Körperliche Aktivität					
keine (nicht regelmä- ßig)	32 (31,1)	79 (16,3)	48 (19,8)	78 (19,5)	127 (19,4)
regelmäßig, <4 Stun- den/Woche	21 (20,4)	141 (29,1)	74 (30,6)	98 (24,6)	174 (26,6)
regelmäßig \geq 4 Stun- den/Woche	37 (35,9)	188 (38,8)	78 (32,2)	166 (41,6)	248 (37,9)
unbekannt	13 (12,6)	76 (15,7)	42 (17,4)	57 (14,3)	106 (16,2)
Feste Partnerschaft					
ja	78 (75,7)	325 (67,1)	167 (69,0)	267 (66,9)	440 (67,2)
nein	12 (11,7)	86 (17,8)	35 (14,5)	76 (19,0)	112 (17,1)
unbekannt	13 (12,6)	73 (15,1)	40 (16,5)	56 (14,0)	103 (15,7)
Höchster Bildungs- abschluss					
Hauptschule / Volks- schule oder keinen	40 (38,8)	237 (49,0)	112 (46,3)	193 (48,4)	307 (46,9)
Realschule / Mittlere	22 (21,4)	85 (17,6)	52 (21,5)	66 (16,5)	119 (18,2)
Reife / Polytechni- sche Oberschule					
Allgemeine oder	28 (27,2)	88 (18,2)	38 (15,7)	83 (20,8)	125 (19,1)
Fachhochschulreife / Abitur oder Fachabi- tur / Erweiterte Ober- schule					
unbekannt	13 (12,6)	74 (15,3)	40 (16,5)	57 (14,3)	104 (15,9)
Erwerbstätigkeits- status					
erwerbstätig	12 (11,7)	53 (11,0)	26 (10,7)	43 (10,8)	70 (10,7)

Altersrente / Vorruhe- stand	52 (50,5)	292 (60,3)	134 (55,4)	246 (61,7)	384 (58,6)
alleinig Erwerbsmin- derungsrente	19 (18,4)	45 (9,3)	33 (13,6)	33 (8,3)	68 (10,4)
keine Erwerbstätig- keit (arbeitslos oder Hausfrau/-mann)	6 (5,8)	18 (3,7)	9 (3,7)	17 (4,3)	26 (4,0)
unbekannt	14 (13,6)	76 (15,7)	40 (16,5)	60 (15,0)	107 (16,3)
Nettoäquivalenz- einkommen ⁷					
gering	30 (29,1)	162 (33,5)	82 (33,9)	126 (31,6)	209 (31,9)
mittel	41 (39,8)	179 (37,0)	90 (37,2)	155 (38,8)	247 (37,7)
hoch	10 (9,7)	36 (7,4)	14 (5,8)	33 (8,3)	49 (7,5)
unbekannt	22 (21,4)	107 (22,1)	56 (23,1)	85 (21,3)	150 (22,9)

¹Patienten mit einer Zeit seit der letzten Behandlung zwischen 1 und 12 Monaten (n=50) und Patienten mit unbekannter Zeit seit der letzten Behandlung (n=18) werden zwecks Übersichtlichkeit nicht gesondert dargestellt, ²Patienten bei denen nicht bekannt ist, ob sie im Zuge ihrer bisherigen Lungenkrebsbehandlung eine Strahlentherapie erhalten haben (n=14) werden zwecks Übersichtlichkeit nicht gesondert dargestellt, ³Strahlentherapie des Thorax, ⁴Systemische Therapie bezieht sich auf Chemotherapie, zielgerichtete Therapie und/oder Immuntherapie, ⁵Anamnese einer anderen Krebsentität bis zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung, ⁶Grenzwerte von ≥ 3 sowohl auf der PHQ-2 als auch auf der GAD-2 Komponente des PHQ-4 wurden verwendet, um Fälle psychischer Belastung zu identifizieren, ⁷klassifiziert anhand des medianen Äquivalents des verfügbaren Haushaltseinkommens in Deutschland 2015 (1.722€): niedrig $\leq 70\%$, mittel $70 < 150\%$, hoch $\geq 150\%$ des deutschen Medians

PHQ-4: Patient Health Questionnaire for Anxiety and Depression, SD: Standardabweichung, UICC: Union for International Cancer Control

Therapie

Auf der Grundlage der verfügbaren Behandlungsdaten lag bei 74% der Teilnehmer die letzte Lungenkrebsbehandlung mindestens 12 Monate zurück und 16% befanden sich derzeit in Behandlung (bis zu 1 Monat seit der letzten Behandlung).

Operation: 496 (76%) Überlebende wurden operiert³². Für knapp ein Drittel war dies die alleinige Behandlungsform, über 40% hatten zusätzlich noch mindestens eine weitere Therapieform. In der Regel (84%) handelte es sich um eine Operation, in rund 15% der Fälle waren es zwei oder mehr Lungenoperationen.

Strahlentherapie: Eine Strahlentherapie des Thorax hatten insgesamt 242 (37%) erhalten (Tabelle 5-3). Bei rund 2% wurde diese als Monotherapie appliziert und bei über einem Drittel als Kombinationstherapie mit einer weiteren Therapiemodalität. Basierend auf den Angaben aus den CRFs hatten zudem 7% (n=46) eine Bestrahlung des Gehirns und 11% (n=70) eine Bestrahlung anderer Organe durchlaufen.

³² Fallzahlen zwischen binären Therapiemodalitätsvariablen und addierten Zahlen aus gruppierter Gesamttherapievariable aus methodischen Gründen geringfügig abweichend (vgl. Kapitel 4.1.2).

Tabelle 5-3: Details der Strahlentherapie bei Überlebenden mit Strahlentherapie des Thorax (n=242)

	Zeit seit letzter Behandlung		Behandlung mit Strahlentherapie des Thorax
	Aktuell in Behandlung oder <1 Monat seit letzter Behandlung (n=44)	≥12 Monate seit letzter Behandlung (n=160)	ja (n=242)
	n (%)	n (%)	n (%)
Anzahl Strahlentherapie-			
linien Thorax			
1	36 (81,8)	143 (89,4)	210 (86,8)
2	5 (11,4)	10 (6,3)	21 (8,7)
3	1 (2,3)	-	1 (0,4)
unbekannt	2 (4,5)	7 (4,4)	10 (4,1)
Fraktionierung			
min. 1 hypofraktioniert	13 (29,5)	36 (22,5)	63 (26,0)
nur normofraktioniert	22 (50,0)	92 (57,5)	135 (55,8)
min. 1 hyperfraktioniert	-	1 (0,6)	1 (0,4)
unbekannt	9 (20,5)	31 (19,4)	43 (17,8)
Erste Strahlentherapielinie Thorax			
GD [Gy], Median (Quartile) ¹	60,0 (50,4-66,0)	59,4 (50,4-66,0)	59,4 (50,4-66,0)
davon Boost Dosis [Gy], Median (Quartile) ²	16,0 (12,0-27,0)	16,0 (9,0-16,2)	16,0 (10,0-16,2)
ED [Gy], Median (Quartile) ³	2,0 (1,8-2,5)	2,0 (1,8-2,0)	2,0 (1,8-2,0)
Zweite Strahlentherapielinie Thorax			
GD [Gy], Median (Quartile) ⁴	49,7 (28,5-63,7)	38,8 (35,0-60,0)	38,8 (33,8-58,7)
davon Boost Dosis [Gy], Median (Quartile) ⁵	-	-	8,5 (8,5-8,5)
ED [Gy], Median (Quartile) ⁶	10,0 (5,0-15,2)	9,8 (4,4-15,0)	10,0 (5,0-15,0)

¹n_{gültig}=219, ²n_{gültig}=56, ³n_{gültig}=194, ⁴n_{gültig}=24, ⁵n_{gültig}=1, ⁶n_{gültig}=21

ED: Einzeldosis, GD: Gesamtdosis, Gy: Gray

Systemische Therapie: 399 (61%) der Überlebenden hatten eine oder mehrere systemische Therapien als Behandlung erhalten, d. h. eine Chemotherapie (58%) und/oder eine gezielten und/oder Immuntherapie (15%). Die systemische Therapie war für rund 7% eine Monotherapie, über die Hälfte hatten zusätzlich jedoch mindestens eine weitere Therapiemodalität erhalten. 63% (n=251) der Überlebenden, die eine systemische Therapie durchlaufen hatten, hatten eine Therapielinie, 16% zwei, 7% drei und 7% vier oder mehr Therapielinien erhalten; für weitere 7% lagen keine Informationen zur Anzahl der Systemtherapielinien vor. Die in der Erstlinie am häufigsten verabreichten Zytostatika waren Cisplatin (60%), Vinorelbin (46%), Carboplatin (22%), Pemetrexed (11%), Gemcitabin (10%), Paclitaxel (5%), Etoposid (3%) und Docetaxel (1%). Tyrosinkinasehemmer, Monoklonale Antikörper und Immuncheckpoint-Hemmer wurden in der Erstlinie seltener gegeben: Erlotinib (4%) Afatinib (1%), Gefitinib (1%), Bevacizumab (1%), Crizotinib (1%), Nivolumab (1%), Cetuximab (0,3%). 23 Patienten (6%) erhielten ihre

Erstlinientherapie im Rahmen einer klinischen Studie. Als Erhaltungstherapie im Anschluss an die Erstlinie wurde am häufigsten Pemetrexed (3%, n=11), Bevacizumab (3%), Erlotinib (1%) oder Vinorelbin (1%) verabreicht. Zu den häufigsten Substanzen in der Zweitlinie zählten u. a. Carboplatin, Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Vinorelbin, Pemetrexed, Erlotinib, Crizotinib, Nintedanib und Nivolumab. Von 14 Patienten war bekannt, dass sie ihre Zweitlinienbehandlung im Rahmen einer klinischen Studie erhielten. Im Falle einer Erhaltungstherapie im Anschluss an die Zweitlinie wurde am häufigsten Pemetrexed oder Gemcitabin verabreicht. In der dritten und/oder weiteren Therapielinien einschließlich zugehöriger Erhaltungstherapien wurde häufig Pemetrexed, Docetaxel, Erlotinib, Afatinib, Nivolumab, Carboplatin, Cisplatin, Vinorelbin oder Nintedanib verabreicht. In 11 Fällen wurden die Wirkstoffe der dritt- und/oder weiteren Therapielinien im Rahmen von klinischen Studien verabreicht.

Unter den Personen, deren Behandlung mindestens 12 Monate zurücklag, waren 85% operiert, 33% hatten eine Strahlentherapie durchlaufen und 50% eine systemische Therapie (50% eine Chemotherapie, 1% eine zielgerichtete oder Immuntherapie). Unter allen strahlentherapierten Überlebenden waren 58% zudem operiert und 82% hatten eine oder mehrere systemische Therapien erhalten (81% Chemotherapie, 17% zielgerichtete oder Immuntherapie).

Komorbiditäten und Gesundheitsverhalten

Laut den Krankenakten und Patientenangaben hatten 30% der Patienten in ihrer Anamnese eine physische Komorbidität (kardiovaskulär, respiratorisch, onkologisch, renal oder diabetisch), 32% zwei Komorbiditäten, 18% drei und 5% vier oder fünf der genannten Komorbiditäten. 12% hatten keine der genannten Komorbiditäten. Bei Patienten, die seit mindestens 12 Monaten behandlungsfrei waren, wie auch bei Patienten, die eine Strahlentherapie durchlaufen hatten, waren die entsprechenden Anteile ähnlich.

Im Hinblick auf mögliche psychische Komorbiditäten lag bei Patienten mit vollständigem PHQ-4 (n=610) in 27% der Fälle eine psychische Belastung in Form von Depressivität und/oder Ängstlichkeit vor (20% Depressivität, 17% Ängstlichkeit). Bei Patienten, die seit mindestens 12 Monate behandlungsfrei waren und von denen entsprechende Angaben aus den Fragebögen vorlagen, lag der Anteil der psychisch hoch Belasteten ebenfalls bei 27%, in der Subgruppe der strahlentherapierten Patienten bei 29%.

70% der Probanden waren ehemalige Raucher, 12% aktuelle Raucher. Zwei Drittel aller Teilnehmer gaben an, regelmäßig körperlich aktiv zu sein, 27% weniger als 4 Stunden und 38% 4 oder mehr Stunden pro Woche.

Sozioökonomische Variablen

Unter den Überlebenden, mit denen ein Interview geführt werden konnte (n=554), gaben die meisten an, in einer Partnerschaft (n=440, 79%) zu sein. 67% (n=370) lebten zu zweit im Haushalt, 11% zu dritt oder viert, 1% zu fünft, sechst oder siebt und 20% lebten allein. 69 % (n=384) waren zum Zeitpunkt der Befragung im Ruhestand, 13% (n=70) erwerbstätig, 12% (n=68) lebten ausschließlich von Erwerbsminderungsrente, 3% (n=16) waren arbeitslos und 2% (n=10) Hausfrau oder -mann. Über die Hälfte gab an, zuletzt als Angestellter gearbeitet zu haben oder derzeit noch als Angestellter zu arbeiten (56%), 19% als Arbeiter, 13% als Selbstständige und 7% als Beamte. Ein Großteil der per Interview befragten Teilnehmer (58%, n=320) hatte eine Lehre absolviert, 17% (n=92) hatten einen Hochschulabschluss, 14% einen Fachschulabschluss und 11% keinen Berufsabschluss. Bezüglich der Schulbildung gab der Großteil der Befragten an, einen Hauptschulabschluss zu haben (54%, n=298), 5% hatten einen Fachschulabschluss, 18% Abitur und 2% keinen Schulabschluss. 45% (n=247) verfügten über ein mittleres äquivalentes Haushaltseinkommen, 38% verfügten mit weniger als 1206 €/Monat über ein geringes und 9% mit über 2584 €/Monat über ein hohes Nettoäquivalenzeinkommen. Gemäß einfachem Schichtindex zählten somit 60% zur mittleren sozioökonomischen Position, 20% zur oberen und 8% zur unteren Position.

5.1.2 CHARTWEL-Stichprobe

Eckzahlen zur Datenerhebung im Rahmen der CHARTWEL-Studie im Universitätsklinikum Dresden sind in Abbildung 5-2 dargestellt. Insgesamt 160 NSCLC-Patienten hatten mindestens eine Lebensqualitätserhebung und konnten somit in die Analysen eingeschlossen werden. Dies entspricht, bezogen auf alle eligiblen NSCLC-Studienteilnehmer aus dem Studienzentrum Dresden, einem Anteil von 98,2%. Von den 160 analysierten Patienten waren 79 zur konventionell fraktionierten Strahlentherapie und 81 zu CHARTWEL randomisiert worden.

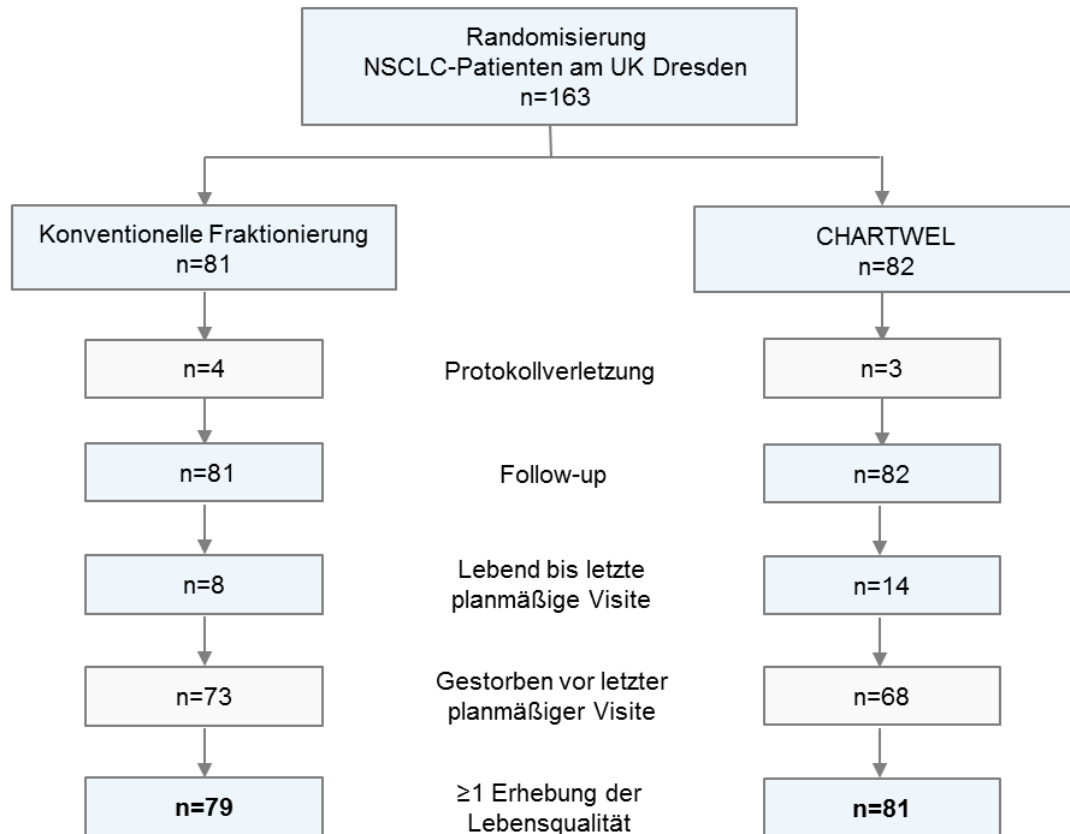


Abbildung 5-2: Datenerhebung der CHARTWEL-Studie am Universitätsklinikum Dresden (in Anlehnung an (58)) und Selektion des Analysekollektivs.

CHARTWEL: continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend-less, NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, UK: Universitätsklinikum

Die completion rate, d. h. die Anteile der Patienten, die an den jeweiligen Zeitpunkten an der Lebensqualitätserhebung teilnahmen im Verhältnis zu den am jeweiligen Zeitpunkt lebenden Patienten, nahmen mit zunehmender Nachbeobachtung stetig ab (Tabelle 5-4).

Tabelle 5-4: Anteil der Patienten mit Lebensqualitätserhebungen im Verlauf der CHARTWEL-Studie

	Konventionelle Fraktionierung (n=79)			CHARTWEL (n=81)		
	erhalten	erwartet ¹	completion	erhalten	erwartet ¹	completion
	<i>n</i>	<i>n</i>	%	<i>n</i>	<i>n</i>	%
Baseline (t0)	74	79	93,7	76	81	93,8
Woche 8 (t1)	62	76	81,6	62	79	78,5
6 Monate (t2)	47	58	81,0	56	69	81,2
12 Monate (t3)	28	43	65,1	32	52	61,5
24 Monate (t4)	13	23	56,5	16	25	64,0
36 Monate (t5)	6	13	46,2	13	21	61,9
48 Monate (t6)	3	9	33,3	7	15	46,7
60 Monate (t7)	1	8	12,5	3	14	21,4

¹ Anzahl an Patienten, die im jeweiligen Visitezeitraum am Leben waren

CHARTWEL, continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend-less

Im Vergleich der Behandlungsarme über alle Visitenzeitpunkte hinweg zeigten sich jedoch keine auffälligen Unterschiede in den Teilnahmeraten zur Lebensqualitätserhebung, weder über Gesamtbeobachtungszeitraum von 5 Jahren (Odds Ratio (OR) 1,1 [95% KI 0,7;1,6], $p=0,74$) noch über den in den inferenzstatistischen Analysen betrachteten Zeitraum von 3 Jahren (OR 0,95 [95% KI 0,6;1,4], $p=0,83$).

Nicht-Teilnehmer und Non-Completion

246 Studienteilnehmer waren nicht Teil des Analysekollektivs. Von diesen waren 243 (99%) Teilnehmer aus anderen Studienzentren und 3 (1%) Teilnehmer aus dem Universitätsklinikum Dresden, die jedoch zu keinem der Erhebungszeitpunkte an der Lebensqualitätserhebung teilgenommen hatten. Im Vergleich zum Analysekollektiv waren die nicht-analysierten Patienten etwas jünger und hatten weniger häufig einen reduzierten WHO-Performance-Status oder Gewichtsverlust vor Studienbeginn (Tabelle 5-5). Zudem hatten die nicht-analysierten Patienten häufiger eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten.

Tabelle 5-5: Demographische und klinische Charakteristika der CHARTWEL-Patienten aus anderen Zentren sowie Patienten, die nicht an der Lebensqualitätserhebung teilnahmen oder im Studienverlauf verstarben

	Ausgeschlossene Patienten ¹		Analysepopulation ²	
	Teilnehmer aus anderen Zentren (n=243)	Teilnehmer aus Dresden ohne ≥ 1 Lebensqualitätserhebung (n=3)	im Studienverlauf $<t7$ verstorben (n=138)	im Studienverlauf ≥ 1 Missing/Non-Completion ³ (n=94)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Geschlecht				
männlich	211 (86,8)	3 (100,0)	127 (92,0)	86 (91,5)
weiblich	32 (13,2)	-	11 (8,0)	8 (8,5)
Alter bei Randomisierung [Jahre]				
Mittelwert \pm SD (Range)	65,5 \pm 8,4 (38,8-85,2)	60,5 \pm 5,1 (56,1-66,1)	69,2 \pm 7,6 (48,8-87,3)	68,7 \pm 7,0 (51,1-82,0)
UICC-Stadium				
I	26 (10,7)	-	15 (10,9)	6 (6,4)
II	12 (4,9)	-	9 (6,5)	5 (5,3)
IIIA	93 (38,3)	1 (33,3)	48 (34,8)	34 (36,2)
IIIB	111 (45,7)	2 (66,7)	66 (47,8)	49 (52,1)
unbekannt	1 (0,4)	-	-	-
T-Stadium				
1	10 (4,1)	-	7 (5,1)	8 (8,5)
2	72 (29,6)	1 (33,3)	44 (31,9)	25 (26,6)
3	82 (33,7)	1 (33,3)	32 (23,2)	21 (22,3)
4	78 (32,1)	1 (33,3)	55 (39,9)	40 (42,6)
unbekannt	1 (0,4)	-	-	-
N-Stadium				
0	50 (20,6)	-	22 (15,9)	10 (10,6)
1	31 (12,8)	-	24 (17,4)	17 (18,1)
2	116 (47,7)	2 (66,7)	67 (48,6)	52 (55,3)
3	45 (18,5)	1 (33,3)	25 (18,1)	15 (16,0)
unbekannt	1 (0,4)	-	-	-

Histologie				
Plattenepithelkarzinom	126 (51,9)	2 (66,7)	90 (65,2)	61 (64,9)
Adenokarzinom großzellig / andere	32 (13,2)	1 (33,3)	30 (21,7)	20 (21,3)
NSCLC unbekannt	23 (9,5)	-	10 (7,2)	8 (8,5)
NSCLC unbekannt, nur Zytologie	24 (9,9)	-	3 (2,2)	3 (3,2)
WHO-Performance-Status				
0	84 (34,6)	-	21 (15,2)	17 (18,1)
1	157 (64,6)	3 (100,0)	117 (84,8)	77 (81,9)
unbekannt	2 (0,8)	-	-	-
Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten				
kein	65 (26,7)	2 (66,7)	17 (12,3)	21 (22,3)
≤10%	52 (21,4)	1 (33,3)	53 (38,4)	29 (30,9)
>10%	38 (15,6)	-	24 (17,4)	18 (19,1)
unbekannt	88 (36,2)	-	44 (31,9)	26 (27,7)
Chemotherapie vor Strahlentherapie				
ja	75 (30,9)	2 (66,7)	25 (18,1)	22 (23,4)
nein	168 (69,1)	1 (33,3)	113 (81,9)	72 (76,6)

¹nicht Teil des Analysekollektivs, ²Studienteilnehmer aus Dresden mit ≥ 1 Lebensqualitätserhebung, ³Missing/Non-Completion: Lebensqualitätserhebung wurde erwartet (Patient ist zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben), es ist jedoch keine Lebensqualitätserhebung erfolgt

SD: Standardabweichung

138 Patienten im Analysekollektiv waren bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums von 5 Jahren verstorben. Verstorbene Patienten hatten bei Baseline etwas häufiger einen reduzierten Allgemeinzustand im Vergleich zu Patienten, die bis zum Ende der 5 Jahre überlebten (85% vs. 68%). Basierend auf dem Analysekollektiv mit vorhandener Information zum Gewichtsverlust in den 6 Monaten vor Beginn der Studie (n=112), hatten die im Studienverlauf Verstorbenen häufiger einen Gewichtsverlust vor Studienbeginn als die Überlebenden (82% vs. 44%). Auch das fortgeschrittene Tumorstadium IIIB war unter den Verstorbenen etwas häufiger zu beobachten als bei den Überlebenden (48% vs. 32%).

Die Non-Completion-Analyse, die Patienten mit mindestens einer fehlenden Lebensqualitätserhebung mit Patienten mit vollständigen Lebensqualitätserhebungen über den Studienzeitraum verglich, zeigte keine systematischen Zusammenhänge mit den untersuchten Baselinecharakteristika auf (Tabelle 5-6). Lediglich bei neoadjuvanter Chemotherapie schien die Chance für fehlende Lebensqualitätserhebungen im Studienverlauf etwas erhöht.

Tabelle 5-6: Assoziation von Baselinefaktoren mit dem Auftreten von Missings über den Nachbeobachtungszeitraum.

	Missings ¹ (ja vs. nein)					
	Nachbeobachtungszeitraum bis 3 Jahre (t0-t5)			Gesamter Nachbeobachtungs- zeitraum (t0-t7)		
	Odds Ratio	95% KI	p-Wert	Odds Ratio	95% KI	p-Wert
Geschlecht, weiblich vs. männlich	1,4	[0,9; 2,2]	0,195	1,2	[0,7; 1,9]	0,539
Alter, Jahre	1,01	[0,977; 1,04]	0,661	0,996	[0,968; 1,03]	0,808
WHO-Performance-Status, 1 vs. 0	1,8	[0,9; 3,8]	0,107	1,5	[0,8; 2,8]	0,205
UICC-Stadium, IIIB vs. I	1,6	[0,5; 4,9]	0,397	1,6	[0,5; 5,2]	0,447
IIIA vs. I	1,05	[0,4; 3,1]	0,936	1,2	[0,4; 3,8]	0,738
II vs. I	0,9	[0,3; 3,4]	0,914	1,4	[0,4; 5,7]	0,600
Histologie, Adeno vs. Plattenepithel	1,1	[0,7; 1,8]	0,737	1,1	[0,7; 1,8]	0,706
Großzellig/ NSCLC un- bekannt vs. Plattenepithel	0,9	[0,5; 1,7]	0,743	0,9	[0,5; 1,6]	0,589
Vorherige Chemotherapie, ja vs. nein	1,7	[1,04; 2,9]	0,035	1,7	[1,05; 2,7]	0,032
Therapiearm, CHARTWEL vs. konventionell	1,1	[0,7; 1,8]	0,553	1,1	[0,7; 1,8]	0,586

Dargestellt sind die Ergebnisse der multivariablen logistischen Regressionsmodelle mit Messwiederholungen.

¹Missings (Non-Completion) waren definiert als fehlende Lebensqualitätserhebung zum gegebenen Erhebungszeitpunkt obwohl der Patient am Leben war

KI: Konfidenzintervall

Patienten- und Tumorcharakteristika

Das Durchschnittsalter der 160 Patienten im Analysekollektiv betrug 69 Jahre (SD 8 Jahre) und 93% waren männlich (Tabelle 5-7). Bei mehr als der Hälfte der Überlebenden wurde ein Plattenepithelkarzinom (63%) diagnostiziert, gefolgt von einem Adenokarzinom (21%). Angaben zum Differenzierungsgrad des Tumors lagen von 137 Patienten vor. Davon hatten 1% einen gut (G1), 66% einen mäßig (G2) und 33% einen schlecht differenzierten (G3) Tumor. Im Hinblick auf das UICC-Stadium befanden sich 10% der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung im Stadium I, 7% im Stadium II und der Großteil (83%) im Stadium III. Der physische Allgemeinzustand konnte mittels WHO-Performance-Status bei rund 18% der Patienten als normal, d.h. ohne Einschränkung der Aktivität, klassifiziert werden. 83% hatten eine Einschränkung bei körperlicher Anstrengung. Die Verteilung der Patientencharakteristika war in beiden Armen ähnlich.

Tabelle 5-7: Baseline-Charakteristika der CHARTWEL-Analysestichprobe und Subgruppen gemäß Behandlungsarm

	Behandlungsarm		Gesamt (n=160)
	Konventionelle Fraktionierung (n=79)	CHARTWEL (n=81)	
	n (%)	n (%)	
Geschlecht			
männlich	73 (92,4)	76 (93,8)	149 (93,1)
weiblich	6 (7,6)	5 (6,2)	11 (6,9)
Alter bei Randomisierung [Jahre]			
Mittelwert ± SD	68,4 ± 7,9	69,6 ± 7,3	69,0 ± 7,6
(Range)	(48,8-87,3)	(51,1-84,4)	(48,8-87,3)
<65	28 (35,4)	21 (25,9)	49 (30,6)
65-74	30 (38,0)	41 (50,6)	71 (44,4)
≥75	21 (26,6)	19 (23,5)	40 (25,0)
UICC-Stadium			
I	6 (7,6)	10 (12,3)	16 (10,0)
II	6 (7,6)	5 (6,2)	11 (6,9)
IIIA	27 (34,2)	33 (40,7)	60 (37,5)
IIIB	40 (50,6)	33 (40,7)	73 (45,6)
T-Stadium			
1	7 (8,9)	5 (6,2)	12 (7,5)
2	20 (25,3)	28 (34,6)	48 (30,0)
3	16 (20,3)	22 (27,2)	38 (23,8)
4	36 (45,6)	26 (32,1)	62 (38,8)
N-Stadium			
0	9 (11,4)	14 (17,3)	23 (14,4)
1	14 (17,7)	15 (18,5)	29 (18,1)
2	46 (58,2)	37 (45,7)	83 (51,9)
3	10 (12,7)	15 (18,5)	25 (15,6)
Histologie			
Plattenepithelkarzinom	53 (67,1)	51 (63,0)	104 (65,0)
Adenokarzinom	14 (17,7)	20 (24,7)	34 (21,3)
großzellig / andere	8 (10,1)	4 (4,9)	12 (7,5)
NSCLC unbekannt	1 (1,3)	3 (3,7)	4 (2,5)
NSCLC unbekannt, nur Zytologie	3 (3,8)	3 (3,7)	6 (3,8)
Grading			
G1	1 (1,3)	1 (1,2)	2 (1,3)
G2	40 (50,6)	50 (61,7)	90 (56,3)
G3	25 (31,6)	20 (24,7)	45 (28,1)
unbekannt	13 (16,5)	10 (12,3)	23 (14,4)
WHO-Performance-Status			
0	11 (13,9)	17 (21,0)	28 (17,5)
1	68 (86,1)	64 (79,0)	132 (82,5)
Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten			
kein	11 (13,9)	16 (19,8)	27 (16,9)
≤10%	32 (40,5)	26 (32,1)	58 (36,3)
>10%	15 (19,0)	12 (14,8)	27 (16,9)
unbekannt	21 (26,6)	27 (33,3)	48 (30,0)
vorherige Chemotherapie			
ja	17 (21,5)	13 (16,0)	30 (18,8)
nein	62 (78,5)	68 (84,0)	130 (81,3)

¹WHO-Performance-Status: 0=normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung, 1=Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich

CHARTWEL: continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend-less; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control, WHO: World Health Organization

Therapie

Strahlentherapie: 153 der Patienten im Analysekollektiv haben die Strahlentherapie protokollkonform erhalten (Tabelle 5-8). Bei 7 Patienten, 4 im konventionellen Arm und 3 im CHARTWEL-Arm, kam es zu Protokollverletzungen³³. Im konventionellen Arm hatte ein Patient im PTV1 60 statt 50 Gy und im PTV2 6 statt 16 Gy erhalten und drei Patienten waren während der Strahlentherapie verstorben (ante mortem applizierte GD 16, 24 und 48 Gy). Im CHARTWEL-Arm wurde ein Patient analog zum konventionellen Arm behandelt (GD 66 Gy), eine Patientin entwickelte nach der Randomisierung Knochenmetastasen und erhielt eine palliative Strahlentherapie (applizierte GD 15 Gy) und ein Patient entwickelte während der Strahlentherapie Knochenmetastasen (applizierte GD 40,5 Gy).

Tabelle 5-8: Details der Strahlentherapie bei protokollgemäß therapierten Patienten im CHARTWEL-Analysekollektiv (n=153)

	Konventionelle Fraktionierung (n=79)		CHARTWEL (n=81)	
	Per Protokoll (n=75)	Protokoll- verletzung (n=4)	Per Protokoll (n=78)	Protokoll- verletzung (n=3)
	<i>Median (Range)</i>	<i>Median (Range)</i>	<i>Median (Range)</i>	<i>Median (Range)</i>
Gesamtzahl				
Fraktionen	33,0 (33,0-33,0)	18,0 (8,0-33,0)	40,0 (40,0-40,0)	27,0 (3,0-33,0)
PTV 1	25,0 (25,0-25,0)	18,00 (8,0-30,0)	26,0 (26,0-26,0)	25,0 (3,0-26,0)
PTV 2 / Boost	8,0 (8,0-8,0)	0,0 (0,0-3,0)	14,0 (14,0-14,0)	1,0 (0,0-8,0)
GD [Gy]	66,0 (66,0-66,0)	36,0 (16,0-66,0)	60,0 (60,0-60,0)	40,5 (15,0-66,0)
PTV 1	50,0 (50,0-50,0)	36,0 (16,0-60,0)	39,0 (39,0-39,0)	39,0 (15,0-50,0)
PTV 2 / Boost	16,0 (16,0-16,0)	0,0 (0,0-6,0)	21,0 (21,0-21,0)	1,5 (0,0-16,0)
ED [Gy]	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	1,5 (1,5-1,5)	2,0 (1,5-5,0)
Größe PTV [cm ³]				
PTV 1	686,0 (286,0-1593,0)	931,0 (798,0-1073,0)	700,0 (261,0-1644,0)	1058,0 (936,0-1180,0) ²
PTV 2 / Boost	368,0 (64,0-1074,0)	700,0 (624,0-776,0) ²	339,5 (48,0-941,0)	296,0 (58,0-534,0) ²
Gesamtdauer [Wochen]	6,3 (5,4-7,3) ¹	3,4 (1,3-6,3)	2,4 (2,3-2,7) ¹	4,0 (1,4-6,6) ²

¹Abweichungen durch Feiertage, Gerätekapazität, Komplikationen oder reduziertem Allgemeinzustand des Patienten, die jedoch nicht als Protokollverletzung gezählt wurden, ²n_{gültig}=2

ED: Einzeldosis GD: Gesamtdosis, Gy: Gray, PTV1: große Zielvolumen (planning target volume), PTV2: kleines Zielvolumen (planning target volume)

11 (7%) Patienten hatten im Verlauf des fünfjährigen Nachbeobachtungszeitraums der Studie eine weitere Bestrahlung des Thorax (8 im konventionellen und 3 im CHARTWEL-Arm), 10 (6%) des Hirns (1 im konventionellen und 9 im CHARTWEL-Arm) und 5 (3%) einer anderen Region (4 im konventionellen und 1 im CHARTWEL-Arm).

³³ Patienten wurden gemäß Intention-to-Treat-Prinzip in dem Arm analysiert zu dem sie randomisiert wurden.

Systemische Therapie: Zu Beginn der Studie, d. h. vor Applikation der Strahlentherapie, hatten 19% eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten (22% im konventionellen und 16% im CHARTWEL-Arm) (Tabelle 5-7). Im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums von 5 Jahren oder, falls zuvor verstorben, bis zu ihrem Tod hatten 33 (21%) Patienten eine Chemotherapie erhalten, 16 (20%) im konventionell bestrahlten und 17 (21%) im CHARTWEL-Arm.

Operation: Bei zwei Patienten (1%) wurde im Verlauf der Studie zudem eine Thoraxoperation vorgenommen und bei zwei Patienten eine operative Entfernung von Hirnmetastasen. Diese Patienten verteilten sich jeweils zu gleichen Teilen auf die Studienarme. 5 (3%) Patienten, alle im CHARTWEL-Arm, hatten sonstige tumorassoziierte Operationen, z. B. operative Entfernung von sonstigen Metastasen oder Resektionen von Zweitumoren.

Insgesamt kam es bei 53 (33%) der Patienten im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums zu weiteren Tumortherapien, d. h. weiteren Bestrahlungen, OPs oder Verabreichungen von Chemotherapien. 25 (32%) davon wurden im konventionellen und 28 (35%) im CHARTWEL-Arm beobachtet. Ferner wurde bei einem Patienten im konventionellen Arm im weiteren Studienverlauf eine Hyperthermie-Behandlung durchgeführt.

Klinische Ereignisse im Nachbeobachtungszeitraum

Die Patienten wurden im Median 1,3 Jahre (Range 0,04-5,1 Jahre) nachbeobachtet, d. h. entweder bis zur letzten erfolgten klinischen Studienvisite oder bis zu einer Verweigerung der weiteren Studienteilnahme oder bis zum Tod, falls der Patient im Studienzeitraum verstorben war (Tabelle 5-9). Von den 15 vorgesehenen klinischen Nachbeobachtungsvisiten hatten die Patienten im Mittel 6,1 Visiten (Median 5, Range 0-15) absolviert. Sowohl die Nachbeobachtungszeit als auch die Anzahl klinischer Nachuntersuchungen war im CHARTWEL-Arm etwas höher als im konventionellen Arm.

Frühe Dysphagien vom Schweregrad 2 oder höher tauchten in den ersten 8 Wochen bei fast einem Drittel (32%) der Patienten auf, etwas häufiger in CHARTWEL (36%) als unter konventioneller Fraktionierung (28%). Von frühen strahleninduzierten Pneumopathien, d. h. Pneumonitiden oder Fibrosierungen, waren zum klinischen Nachbeobachtungszeitpunkt in Woche 8 sowohl bei radiologischer als auch klinischer Diagnostik jeweils unter 9% der Patienten betroffen. Späte Dysphagien, d. h. ab dem 6. Monat, wurden bei weniger als 4% beobachtet. Späte strahleninduzierte, radiologisch diagnostizierte Pneumopathien vom Grad 2 oder höher waren unter CHARTWEL etwas häufiger (65%) als unter konventioneller Therapie (48%). Diese führten im CHARTWEL-Arm jedoch etwas seltener zu klinischen Spätneuropathie-Symptomen (14%) als unter konventioneller Therapie (19%).

Zur vorgesehenen 5-Jahres Visite waren 138 der 160 Teilnehmer verstorben, 71 (90%) im konventionellen Arm und 67 (83%) unter CHARTWEL. Im gesamten Nachbeobachtungszeitraum, d. h. bis zum letzten wahrgenommenen Untersuchungstermin oder dem Tod, wurde bei fast der Hälfte der Patienten (47%) per radiologischer Bildgebung bei einer oder mehreren Visiten eine progrediente Erkrankung, d. h. ein Rezidiv oder ein lokaler Progress, festgestellt und bei rund 38% der Patienten eine oder mehrere Fernmetastasen diagnostiziert.

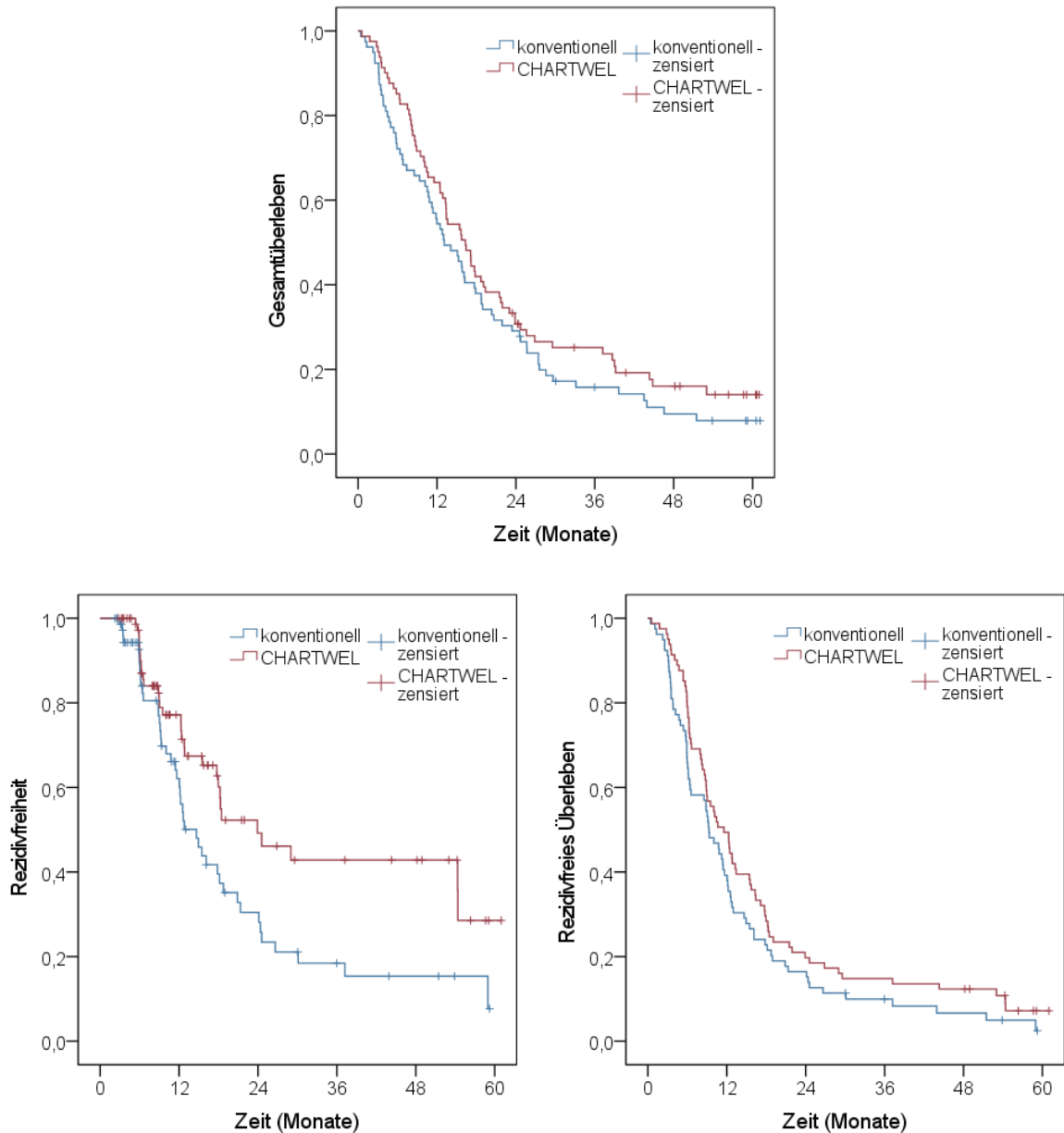
Tabelle 5-9: Klinische Ereignisse im Verlauf der CHARTWEL-Studie

	Behandlungsarm		Gesamt (n=160)
	Konventionelle Fraktionierung (n=79)	CHARTWEL (n=81)	
	n (%)	n (%)	
Nachbeobachtungszeit [Monate] ¹			
Median (Range)	13,1 (0,4-61,1)	16,3 (0,6-61,0)	15,4 (0,4-61,1)
Anzahl Nachbeobachtungsvisiten ²			
Mittelwert ± SD	5,8 ± 4,0	6,4 ± 4,2	6,1 ± 4,1
Frühe unerwünschte Effekte ³			
Frühe Dysphagie Grad ≥2 (≤Woche 8)	22 (27,8)	29 (35,8)	51 (31,9)
Frühe Pneumonitis / Fibrosierung Grad≥2: radiologisch ⁴ (Woche 8)	6 (7,6)	7 (8,6)	13 (8,1)
Frühe Pneumonitis / Fibrosierung Grad≥2: klinisch ⁵ (Woche 8)	4 (5,1)	4 (4,9)	8 (5,0)
Späte unerwünschte Effekte ³			
Späte Dysphagie Grad ≥2 (≥6 Monate)	3 (3,8)	3 (3,7)	6 (3,8)
Späte Pneumonitis / Fibrosierung Grad ≥2: radiologisch ⁴ (≥6 Monate)	38 (48,1)	53 (65,4)	91 (56,9)
Späte Pneumonitis / Fibrosierung Grad ≥2: klinisch ⁵ (≥6 Monate)	15 (19,0)	11 (13,6)	26 (16,3)
Klinische Ereignisse ³			
Lokalrezidiv / Progress ⁴ (≤5 Jahre)	44 (55,7)	31 (38,3)	75 (46,9)
Metastasen ⁶ (≤5 Jahre)	29 (36,7)	32 (39,5)	61 (38,1)
Tod (≤5 Jahre)	71 (89,9)	67 (82,7)	138 (86,3)

¹Zeit bis N15/t7 Visite oder Tod, falls zuvor verstorben, ²0-15 möglich (Visiten N01-N15), ³jeweils mehrere über den angegebenen Nachbeobachtungszeitraum (d. h. bis zum Ende des jeweils angegebenen Nachbeobachtungszeitraums oder bis zum Tod, falls Patient zuvor verstorben ist) möglich pro Person und Variable, außer bei dem Ereignis Tod sowie bei Variablen, die sich auf nur einen Messzeitpunkt beziehen (frühe Pneumonitis radiologisch und klinisch), ⁴radiologische (d. h. im Röntgen-Thorax oder in Computertomographie-Bildgebung des bestrahlten Volumens) Manifestation eines Tumorprogresses, ⁵klinisch diagnostiziert gemäß Symptomatik des Patienten, ⁶nur bestätigte Fälle / keine Verdachtsfälle

CHARTWEL: continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend-less; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; SD: Standardabweichung, UICC: Union for International Cancer Control, WHO: Weltgesundheitsorganisation

Die Kaplan-Meier-Kurven zeigten keine auffälligen Unterschiede im Hinblick auf das Gesamtüberleben ($p=0,20$), das rezidivfreie Überleben ($p=0,12$), das metastasenfreie Überleben ($p=0,12$) sowie die metastasenfreie Zeit ($p=0,72$) zwischen den beiden Armen (Abbildung 5-3). Die rezidivfreie Zeit war hingegen für Patienten des CHARTWEL-Arms länger als im konventionell fraktionierten Arm ($p=0,01$).



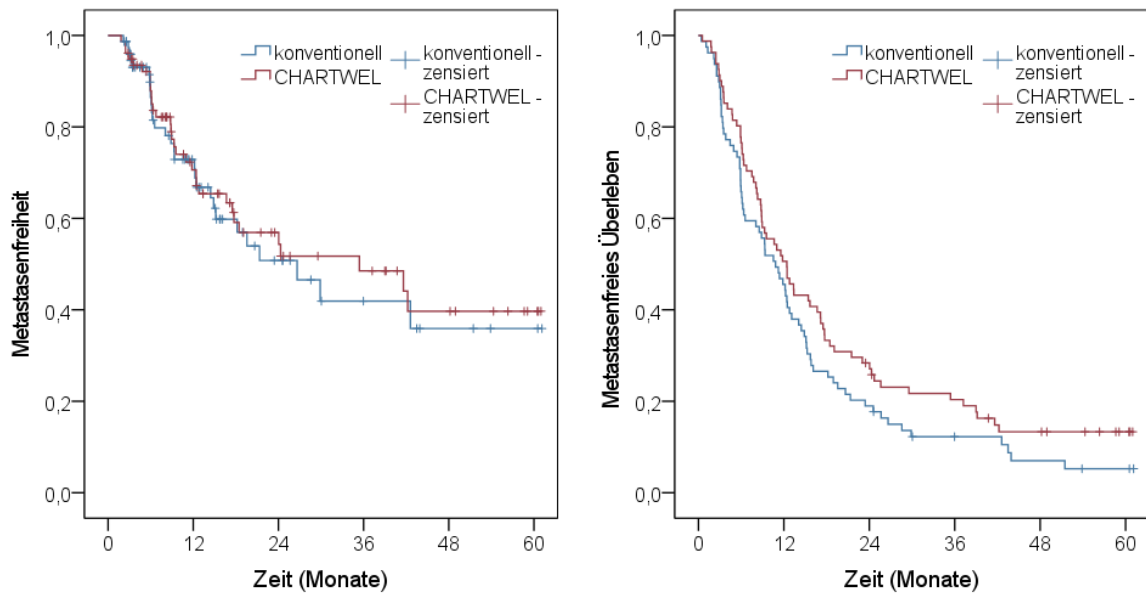


Abbildung 5-3: Überlebenszeitanalysen für Gesamtüberleben, Lokalrezidive und Metastasen im CHARTWEL-Analysekollektiv

Rezidivfreiheit: rezidivfreie Zeit, d.h. Zeit bis zum ersten Rezidiv bzw. bis zum Tod oder Studienende (Ereignis: Rezidiv). Metastasenfreiheit: metastasenfrees Zeit, d.h. Zeit bis zur ersten Metastase bzw. bis zum Tod oder Studienende (Ereignis: Metastase). Rezidivfreies Überleben: Zeit bis zum ersten Rezidiv bzw. bis zum Tod oder Studienende (Ereignis: Rezidiv oder Tod), metastasenfrees Überleben: Zeit bis zur ersten Metastase bzw. bis zum Tod oder Studienende (Ereignis: Metastase oder Tod). CHARTWEL: continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend-less

5.2 Ergebnisse zu den LARIS-Fragestellungen

5.2.1 F1: Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden ≥ 1 Jahr nach Diagnose

Die mittlere globale Lebensqualität der NSCLC-Patienten ≥ 1 Jahr nach Diagnose betrug 57 ± 24 und der Summenscore 68 ± 19 Punkte (Tabelle 5-10). In den Funktionsskalen berichteten die Teilnehmer die meisten, klinisch relevanten Einschränkungen bei der Rollenfunktion (51 ± 33), der körperlichen Funktion (63 ± 25) und der emotionalen Funktion (64 ± 27). Die höchsten Symptomscores wurden beobachtet für Dyspnoe (QLQ-C30: 55 ± 35 ; QLQ-LC13: 42 ± 27), Fatigue (49 ± 29), Husten (41 ± 30), Schlaflosigkeit (38 ± 35), Schmerzen (QLQ-C30: 31 ± 33 ; im Arm: 28 ± 33 ; andere: 36 ± 37), periphere Neuropathie (32 ± 35) und finanzielle Probleme (27 ± 35).

Tabelle 5-10: Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden ≥1 Jahr nach Erstdiagnose: Gesamtkollektiv und Strata nach Zeit seit letzter Behandlung und Strahlentherapie

	Zeit seit letzter Behandlung ¹						Strahlentherapie ²						Gesamt (n=655)		
	in Behandlung oder <1 Monat seit letzter Behandlung (n=103)			≥12 Monate seit letzter Behandlung (n=484)			Behandlung mit Strahlentherapie (n=242)			Behandlung ohne Strahlentherapie (n=399)					
	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD
EORTC QLQ-C30															
Globale Lebensqualität	103	53,3	22,1	478	58,9	24,3	238	54,1	22,7	397	59,6	24,8	648	57,2	24,4
Körperliche Funktion	103	57,5*	26,2	481	64,9*	24,0	240	60,6*	23,4	397	64,7*	25,3	651	62,7*	24,9
Rollenfunktion	103	45,8*	33,3	478	54,3*	33,2	238	47,9*	32,7	396	54,0*	33,5	648	51,5*	33,4
Emotionale Funktion	102	59,1*	26,7	479	65,6*	26,6	239	61,9*	27,9	395	65,1*	26,7	648	63,6*	27,2
Kognitive Funktion	103	76,7	23,4	480	75,4	26,7	239	74,4*	26,2	397	75,6	26,7	650	74,9*	26,6
Soziale Funktion	103	59,1	30,9	477	66,9	32,1	238	61,4	32,5	395	65,9	32,6	647	64,1	32,6
Fatigue	102	55,3*	28,8	480	46,1*	28,9	239	51,8*	27,3	396	46,1*	29,9	649	48,5*	29,1
Übelkeit/ Erbrechen	103	10,4	21,0	480	7,4	16,0	239	7,0	15,3	397	8,8	18,3	650	8,3	17,5
Schmerzen	103	33,8*	33,3	484	29,6*	32,5	242	35,9*	32,9	399	27,6*	32,0	655	31,0*	32,8
Dyspnoe	102	45,4*	36,9	477	55,1*	33,3	238	58,1*	34,7	394	52,2*	34,6	646	54,6*	34,6
Schlaflosigkeit	102	41,8	32,7	480	36,9	35,1	239	39,6	34,3	396	36,3	35,0	649	37,9	34,9
Appetitverlust	102	28,8	33,2	476	16,0	26,4	237	20,4	29,9	394	18,7	28,8	645	19,3	29,1
Obstipation	102	23,9	33,9	479	14,5	26,3	239	16,3	28,5	395	17,3	29,1	648	17,3	29,0
Diarrhoe	102	25,5*	34,5	475	12,1	23,9	237	10,8	21,5	392	15,8	28,0	643	14,0	26,0
Finanzielle Schwierigkeiten	101	31,0*	35,7	474	25,0*	34,6	237	29,0*	36,9	391	24,9*	34,0	642	26,6*	35,2
Summenscore	100	64,3	19,2	461	70,3	18,5	230	67,0	17,5	382	69,7	19,9	626	68,4	19,2
EORTC QLQ-LC13															
Dyspnoe	102	39,8	26,6	484	40,7	27,0	242	45,3	26,5	398	39,1	27,1	654	41,7	27,1
Husten	101	35,3	29,4	480	40,1	28,9	240	47,4	28,0	395	36,1	29,8	648	40,5	29,5
Hämoptyse	102	1,6	8,6	481	1,6	9,1	242	2,1	10,5	396	1,4	7,9	651	1,7	9,3
Wunder Mund	102	12,4	24,3	483	6,7	19,3	242	8,7	22,0	397	7,6	20,2	653	8,3	21,3
Dysphagie	103	12,0	25,9	481	9,6	22,1	240	13,9	26,1	397	9,1	22,0	651	11,3	24,3
Periphere Neuropathie	103	38,2	36,9	481	29,6	34,7	240	31,1	33,9	398	31,6	36,0	652	31,8	35,3
Alopezie	99	31,6	39,9	481	14,1	26,7	240	17,2	30,9	394	18,8	31,7	648	18,4	31,6

Schmerzen in der Brust	102	16,0	25,6	479	23,9	30,0	239	25,4	30,2	396	21,9	29,4	649	23,4	30,0
Schmerzen im Arm	102	25,2	34,6	477	27,5	32,9	240	26,9	32,4	393	27,7	33,2	647	27,8	33,0
Andere Schmerzen	99	37,4	38,2	466	36,3	36,1	235	38,9	37,3	383	34,3	35,9	631	36,2	36,6

¹Patienten mit einer Zeit seit der letzten Behandlung zwischen 1 und 12 Monaten (n=50) und Patienten mit unbekannter Zeit seit der letzten Behandlung (n=18) nicht dargestellt,

²Patienten bei denen nicht bekannt ist, ob sie im Zuge ihrer bisherigen Lungenkrebsbehandlung eine Strahlentherapie erhalten haben (n=14), nicht dargestellt.

*klinisch relevante Funktionseinschränkung oder Symptombeeinträchtigung gemäß TCIs für EORTC QLQ-C30 Funktions- und Symptomskalen

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Die Lebensqualität der Strata nach Zeit seit letzter Behandlung und Behandlung mit Strahlentherapie unterschieden sich wenig von der aller NSCLC-Überlebenden. Die einzigen klinisch relevanten Unterschiede waren im Vergleich zu den Patienten in Behandlung zu beobachten. Diese berichteten über mehr Alopezie (+13) und mehr Diarrhoe (+11) Symptome als alle NSCLC-Patienten.

F1.S1) Strata 1: Zeit seit letzter Behandlung

Die mittlere globale Lebensqualität reichte von 53 ± 22 Punkten bei Patienten in Behandlung bis 59 ± 24 Punkten bei Patienten, deren letzte Lungenkrebsbehandlung ein Jahr oder länger zurücklag. Der Summenscore lag entsprechend bei 64 ± 19 bzw. 70 ± 18 Punkten. Die am stärksten beeinträchtigten Funktionsskalen waren analog zum Gesamtkollektiv in beiden Strata jeweils Rollenfunktion, körperliche Funktion und emotionale Funktion, dicht gefolgt von sozialer Funktion. Die häufigsten Symptome waren ebenfalls jeweils Dyspnoe, Fatigue, Husten, Schlaflosigkeit, andere Schmerzen, periphere Neuropathie und Schmerzen.

Im Vergleich der beiden Strata untereinander zeigte sich, dass Patienten, die derzeit in Behandlung waren, klinisch relevant höhere Symptomscores im Bereich Alopezie (+18), Diarrhoe (+13) und Appetitlosigkeit (+13) hatten als Patienten, bei denen die Behandlung bereits 12 Monate oder länger zurücklag. In den anderen Lebensqualitätsskalen war kein Unterschied beobachtbar.

F1.S1) Strata 2: Behandlung mit und ohne Strahlentherapie

Die mittlere globale Lebensqualität variierte von 54 ± 23 Punkten bei Patienten, die eine Strahlentherapie des Thorax als Teil ihrer Lungenkrebsbehandlung erhalten hatten, bis 60 ± 25 bei Patienten ohne Strahlentherapie der Lunge. Der Summenscore lag bei 67 ± 18 bzw. 70 ± 20 Punkten. Analog zum Gesamtkollektiv und den Strata nach Zeit seit letzter Behandlung waren jeweils Rollenfunktion, körperliche Funktion und emotionale Funktion, gefolgt von sozialer Funktion die am stärksten beeinträchtigten Funktionsskalen. Ebenso übereinstimmend waren Dyspnoe, Fatigue, Husten, Schlaflosigkeit, andere Schmerzen, periphere Neuropathie und Schmerzen die am häufigsten berichteten Symptome.

Der Vergleich der beiden Strata mit und ohne Strahlentherapie untereinander zeigte einen klinisch relevanten Unterschied in Bezug auf Husten. So berichteten Patienten mit Strahlentherapie häufiger über Hustensymptome (+11) als Patienten ohne Strahlentherapie. In den anderen Lebensqualitätsdimensionen war kein Unterschied erkennbar.

5.2.2 F2: Lebensqualität im Vergleich zu anderen Personengruppen

F2.R1) Referenzgruppe 1: alters- und geschlechtsgleiche Personen der Allgemeinbevölkerung

Im Vergleich zu den alters- und geschlechtsstandardisierten Referenzwerten der Deutschen Allgemeinbevölkerung wiesen die LARIS-NSCLC-Überlebenden eine klinisch relevant schlechtere globale Lebensqualität auf (MD -10, $p < 0,001$) (Abbildung 5-4, Tabelle A 5). Die NSCLC-Überlebenden gaben in allen Funktionsskalen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine klinisch relevante schlechtere Lebensqualität an. Die entsprechenden Unterschiede waren in der Rollenfunktion (MD -33, $p < 0,001$), sozialen Funktion (MD -27, $p < 0,001$), körperliche Funktion (MD -24, $p < 0,001$) und emotionaler Funktion (MD -19, $p < 0,001$) am größten. Auch alle Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 waren im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung klinisch relevant höher, mit Ausnahme von Übelkeit/Erbrechen und Schmerzen. Der größte Lebensqualitätsunterschied im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung war, im Hinblick auf die Symptome, bei der Dyspnoe zu beobachten (MD 41, $p < 0,001$), gefolgt von Fatigue (MD 27, $p < 0,001$), Schlaflosigkeit (MD 21, $p < 0,001$) und finanziellen Problemen (MD 20, $p < 0,001$).

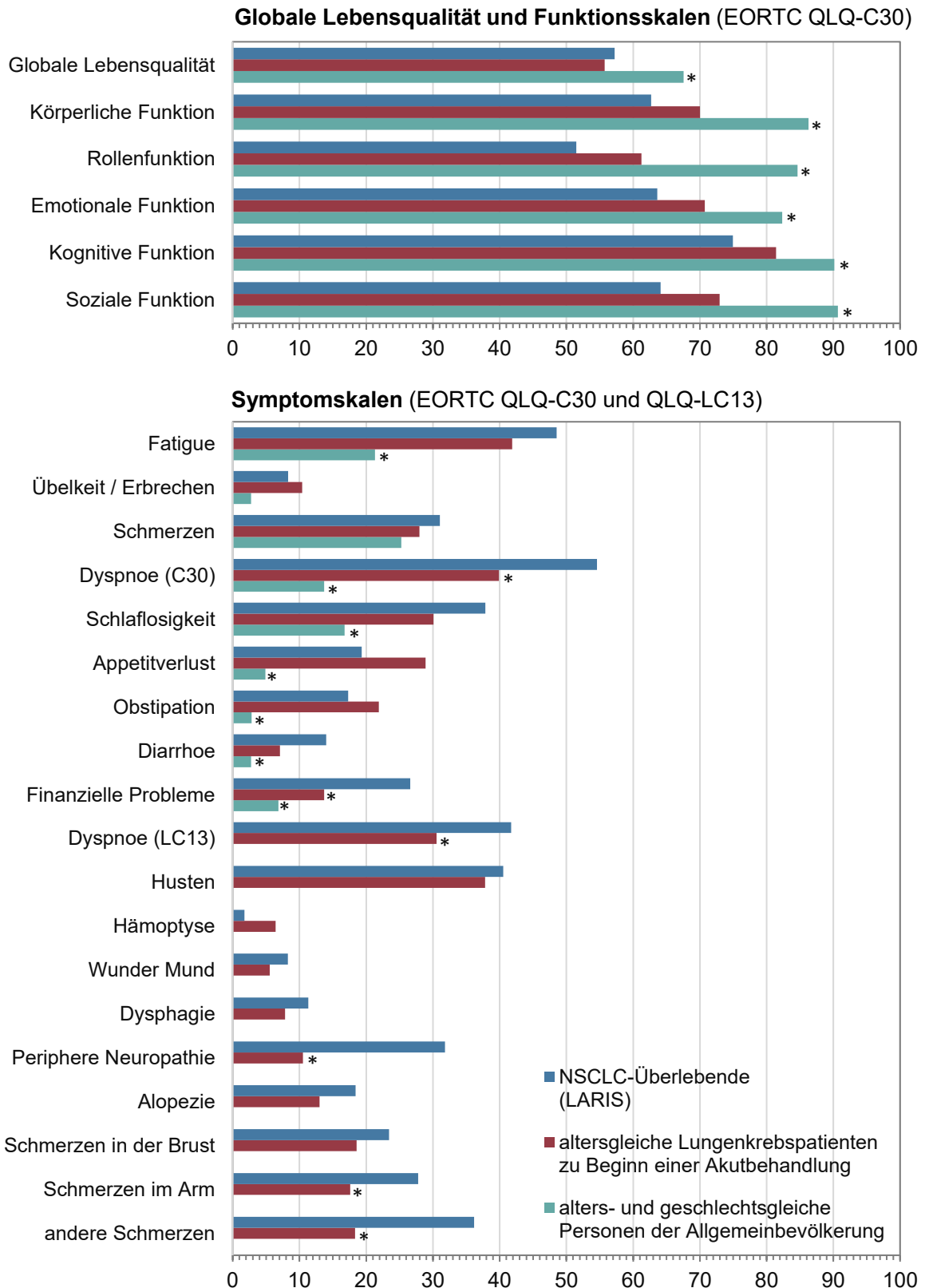


Abbildung 5-4: Lebensqualität bei Lungenkrebsüberlebenden der LARIS-Studie sowie alters- und geschlechtsgleiche Personen der Allgemeinbevölkerung und altersgleiche Lungenkrebspatienten zu Beginn einer Akuttherapie.

Dargestellt sind die Mittelwerte pro Skala. Höhere Werte in der globalen Lebensqualität und den Funktionsskalen bedeuten bessere Lebensqualität, höhere Werte in den Symptomskalen bedeuten schlechtere Lebensqualität.

*Mittelwertsdifferenzen ≥ 10 Punkte im Vergleich zu NSCLC-Überlebenden der LARIS-Studie

Im Hinblick auf die Strata nach Zeit seit letzter Behandlung und Behandlung mit Strahlentherapie zeigte sich, dass bei den Patienten, die sich aktuell in Behandlung befanden, der Unterschied zur entsprechend alters- und geschlechtsstandardisierten Allgemeinbevölkerung in der globalen Lebensqualität höher war (MD -16, $p < 0,001$) und bei Patienten, die 12 Monate oder länger ohne Behandlung waren, etwas geringer (MD -8, $p < 0,001$) (Tabelle A 5, Tabelle A 6 im Anhang). Auch bei Patienten mit Strahlentherapie war die globale Lebensqualität etwas stärker eingeschränkt (MD -14, $p < 0,001$) und bei Patienten ohne Strahlentherapie etwas geringer (MD -7, $p < 0,001$). Rollenfunktion, soziale Funktion, körperliche Funktion, waren auch in allen Strata die im Vergleich zur jeweils alters- und geschlechtsgleichen Allgemeinbevölkerung am stärksten beeinträchtigten Funktionsskalen. Auch hier waren die Beeinträchtigungen in der in Behandlung befindlichen Subgruppe sowie der Patientengruppe mit Strahlentherapie ausgeprägter. Auch die Symptomskalen waren in den Strata im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung klinisch relevant höher, ebenfalls mit Ausnahme von Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe (bei Patienten ≥ 12 Monate seit der letzten Behandlung) und Schmerzen. Letztere waren jedoch bei Patienten in Behandlung klinisch relevant höher (MD 11, $p < 0,001$). Während in der Gruppe in Behandlung Fatigue im Allgemeinbevölkerungsvergleich am stärksten beeinträchtigt war (MD 36, $p < 0,001$), so war sowohl bei Patienten ≥ 12 Monate seit der letzten Behandlung (MD 41, $p < 0,001$) als auch bei Patienten mit (MD 45, $p < 0,001$) und ohne Strahlentherapie (MD 38, $p < 0,001$) Dyspnoe jeweils das im Verhältnis am stärksten beeinträchtigte Symptom.

F2.R2) Referenzgruppe 2: altersstandardisierte Referenzwerten von Lungenkrebspatienten zu Beginn einer Akutbehandlung

Die globale Lebensqualität der LARIS-NSCLC-Lungenkrebsüberlebenden war mit der von altersgleichen Lungenkrebspatienten zu Beginn einer Akuttherapie vergleichbar (Abbildung 5-4 und Tabelle A 6 im Anhang). In den Funktionsskalen zeigten sich nur kleine Unterschiede, jeweils mit etwas geringerer Lebensqualität im LARIS-Kollektiv im Vergleich zu den Lungenkrebspatienten zu Beginn der Akuttherapie.

Klinisch relevante Unterschiede, jeweils mit schlechterer Lebensqualität im LARIS-Kollektiv von NSCLC-Überlebenden, zeigten sich in folgenden Symptomskalen: Periphere Neuropathie (MD 21, $p < 0,001$), andere Schmerzen (MD 18, $p < 0,001$), Dyspnoe (C30: MD 15, $p < 0,001$; LC13: MD 11, $p < 0,001$), finanzielle Probleme (MD 13, $p < 0,001$) und Schmerzen im Arm (MD 10, $p < 0,001$). Alle anderen Symptomskalen wiesen nur kleine oder keine Unterschiede im Vergleich zu den altersstandardisierten Lungenkrebspatienten zu Beginn einer Akuttherapie auf.

Im Hinblick auf die Strata nach Zeit seit letzter Behandlung und Behandlung mit Strahlentherapie zeigte sich, dass die Gruppe der in Behandlung befindlichen Patienten eine klinisch relevant schlechtere Lebensqualität in der Rollenfunktion, körperlichen, sozialen und emotionalen Funktion hatte als die altersstandardisierten Lungenkrebspatienten zu Beginn einer Akuttherapie (Tabelle A 6 im Anhang). Auch Überlebende mit Strahlentherapieregimen hatten eine klinisch relevant reduzierte Rollenfunktion und soziale Funktion. In allen Strata war die Lebensqualität hinsichtlich peripherer Neuropathie, anderer Schmerzen und finanzieller Probleme klinisch relevant schlechter als bei den Lungenkrebspatienten zu Beginn einer Akuttherapie. Bei den LARIS-Patienten in Behandlung war zudem Diarrhoe, Alopezie, Fatigue und Schlaflosigkeit klinisch relevant höher als bei Patienten zu Beginn einer Akuttherapie. Bei Patienten ≥ 12 Monate seit letzter Behandlung, bei Patienten mit Strahlentherapie und bei Patienten ohne Strahlentherapie zeigte sich eine schlechtere Lebensqualität im Vergleich zu den Lungenkrebspatienten zu Beginn der Akuttherapie auch hinsichtlich Dyspnoe. Schmerzen im Arm waren zudem klinisch relevant schlechter in den Strata ≥ 12 Monate seit letzter Behandlung und Behandlung ohne Strahlentherapie.

5.2.3 F3: Faktoren, die mit der Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden assoziiert sind

Hauptmodelle

Von den vorausgewählten Variablen (vgl. Tabelle 4-7) wurden im Zuge der Rückwärtsselektion in jedem der Modelle zwischen vier und acht Variablen eliminiert. Das AIC verbesserte sich dadurch zwischen 8 Punkten im Modell zur Globalen Lebensqualität und 22 Punkten im Modell zu Schmerzen. Insgesamt zeigte sich, außer für Histologie, Zeit seit Diagnose und Rezidive/Metastasen, für alle Variablen ein Hinweis oder ein Anhaltspunkt für eine Assoziation mit einer oder mehreren der sechs geprüften Lebensqualitätsskalen.

1. Globale Lebensqualität:

Das Vorhandensein von psychischer Belastung war das stärkste Korrelat, das mit einer mittleren Beeinträchtigung der globalen Lebensqualität von 20 Punkten assoziiert war ($\beta -20$, $p < 0,001$), gefolgt von aktueller bzw. kurz zurückliegender Behandlung, die im Durchschnitt mit einer um 8 Punkte schlechteren globalen Lebensqualität einherging ($\beta -8$, $p = 0,01$) (Tabelle 5-11). Im Gegensatz dazu waren höhere körperliche Aktivität (< 4 Stunden/Woche: $\beta 8$, $p < 0,001$; ≥ 4 Stunden/Woche: $\beta 11$, $p < 0,001$) und hohes Einkommen ($\beta 10$, $p = 0,003$) mit einer besseren globalen Lebensqualität assoziiert. Zudem gab es Anhaltspunkte auf eine bessere globale Lebensqualität bei Patienten, die in einer festen Partnerschaft waren, sowie auf eine schlechtere globale Lebensqualität beim Vorliegen onkologischer und respiratorischer Komorbiditäten.

Im Zuge der Variablenselektion war die Zeit seit Diagnose, die Histologie, Rezidive/Metastasen, Rauchen, Bildung und Erwerbssituation eliminiert worden. Ferner zeigte sich kein Zusammenhang zwischen globaler Lebensqualität und dem Geschlecht, Alter, UICC-Stadium, der Therapie und kardiovaskulärer Komorbidität.

II. Körperliche Funktion:

Eine starke Assoziation bestand zwischen dem Vorhandensein einer psychischen Belastung und einer niedrigeren körperlichen Funktion (β -19, $p < 0,001$) (Tabelle 5-11). Die körperliche Funktion war zudem niedriger bei Patienten, die von einer Erwerbsminderungsrente lebten (β -10, $p = 0,004$), bei Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Befragung oder kurz zuvor in Lungenkrebsbehandlung befanden (β -10, $p < 0,001$), bei Patienten der ältesten Altersgruppe (≥ 75 vs. < 65 Jahre: β -9, $p < 0,001$) sowie bei Patienten mit kardiovaskulärer oder respiratorischer Komorbidität (β -6, $p < 0,001$ bzw. β -4, $p = 0,01$). Ein höheres Maß an körperlicher Aktivität war eng mit einer höheren körperlichen Funktion assoziiert. So hatten Patienten mit bis zu 4 Stunden körperlicher Aktivität pro Woche im Durchschnitt 15 Punkte höhere körperliche Funktionsscores und Patienten mit 4 Stunden oder mehr pro Woche 20 Punkte höhere Scores als Patienten, die nicht körperlich aktiv waren (β 15 und β 20, jeweils $p < 0,001$). Zudem fanden sich Anhaltspunkte für eine möglicherweise bessere körperliche Funktion bei Patienten mit hohem Einkommen sowie für eine verminderte körperliche Funktion bei derzeitigen Rauchern und Patienten mit Stadium IIIA zum Zeitpunkt der Diagnose.

In der Variablenselektion war die Zeit seit Diagnose, die Histologie, Therapie, Rezidive/Metastasen, Kardiovaskuläre Komorbidität, Partnerschaft und Bildung eliminiert worden. Zwischen körperlicher Funktion und dem Geschlecht zeigte sich ebenfalls kein Zusammenhang.

III. Emotionale Funktion:

Das Vorhandensein von psychischer Belastung war mit einer mittleren Reduzierung der emotionalen Funktion um 31 Punkte verbunden (β -31, $p < 0,001$) (Tabelle 5-11). Anhaltspunkte für eine Beeinträchtigung der emotionalen Funktion wurden bei weiblichen Patienten, bei Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität und bei Patienten, die mit einer Kombination aus Operation und systemischer Therapie mit oder ohne Strahlentherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten mit nur einer Operation, beobachtet. Anhaltspunkte für eine bessere emotionale Funktion fanden sich bei Patienten mit hohem Einkommen und höherem Bildungsniveau.

Durch die Variablenselektion waren Zeit seit Diagnose, die Histologie, respiratorische Komorbidität, Rauchstatus, Partnerschaft und Erwerbssituation ausgeschlossen worden. Kein Zusammenhang mit emotionaler Funktion fand sich darüber hinaus auch für das Alter, UICC-

Stadium, Zeit seit letzter Therapie, Rezidive/Metastasen, onkologische Komorbidität und körperliche Aktivität.

IV. Fatigue:

Psychisch hoch belastete Lungenkrebsüberlebende berichteten häufiger über Fatigue als Nicht-Hochbelastete (β 27, $p < 0,001$) (Tabelle 5-11). Auch die gegenwärtige Lungenkrebsbehandlung (β 12, $p < 0,001$) und das Erhalten von einer Erwerbsminderungsrente (β 11, $p = 0,01$) waren mit höheren Fatiguescores assoziiert. Umgekehrt zeigte sich, dass das Level an Fatigue umso geringer war, je höher das Level an körperlicher Aktivität (< 4 Stunden/Woche, β -10 und ≥ 4 Stunden/Woche, β -14, beide $p < 0,001$) und Einkommen (β -14, $p < 0,001$) waren. Davon abgesehen gab es einen Anhaltspunkt auf höhere Fatigue beim Vorliegen einer onkologischen und/oder einer respiratorischen Komorbidität.

Im Zuge der Variablenselektion wurden Histologie, Rezidive/Metastasen, Partnerschaft und Bildung eliminiert. Auch für die Variablen Geschlecht, Alter, Zeit seit Diagnose, UICC-Stadium, Therapie, kardiovaskuläre Komorbidität und Rauchen zeigte sich kein Zusammenhang mit Fatigue.

V. Schmerzen:

Gleichermaßen war psychische Belastung der Hauptfaktor, der mit einem höheren Schmerzniveau assoziiert war. So hatten psychisch hoch belastete Patienten im Mittel 27 Punkte höhere Schmerzscores als Patienten ohne psychische Belastung (β 27, $p < 0,001$) (Tabelle 5-11). Körperliche Aktivität von mehr als 4 Stunden pro Woche war mit niedrigeren Schmerzniveaus assoziiert (β -11, $p < 0,001$). Zudem fand sich ein Anhaltspunkt für niedrigere Schmerzscores bei Patienten mit hohem Einkommen.

Durch die Variablenselektion ausgeschlossen wurden Zeit seit Diagnose, Histologie, kardiovaskuläre, respiratorische und onkologische Komorbidität, Rauchstatus, Partnerschaft und Erwerbssituation. Geschlecht, Alter, UICC-Stadium, Therapie, Zeit seit letzter Therapie, Rezidive/Metastasen und Bildung zeigten ebenfalls keine Assoziation mit Schmerzen.

IV. Dyspnoe:

Psychische Belastung (β 24, $p < 0,001$), Stadium IIIA zum Zeitpunkt der Diagnose (β 10, $p = 0,005$), derzeitige oder nur kurz zurückliegende Lungenkrebsbehandlung (β 8, $p = 0,01$) und respiratorische Komorbidität (β 5, $p = 0,01$) waren mit höherer Dyspnoe assoziiert (Tabelle 5-11). Demgegenüber gingen ein höheres Level an körperlicher Aktivität (< 4 Stunden/Woche: β -8, $p = 0,002$ und ≥ 4 Stunden/Woche: β -12, $p < 0,001$) und ein hohes Einkommen (β -13, $p < 0,001$) mit geringen Dyspnoesymptomen einher. Zudem gab es Anhaltspunkte auf höhere Dyspnoescores bei derzeitigen Rauchern, bei Patienten im Stadium IIIB,

bei Patienten mit Erwerbsminderungsrente, bei Patienten, deren letzte Behandlung 1 bis 12 Monate zurücklag, und bei Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität.

In der Variablenselektion waren Histologie, Rezidive/Metastasen, onkologische Komorbidität, Partnerschaft und Bildung ausgeschlossen worden. Ferner zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Dyspnoe und dem Geschlecht, Alter, Zeit seit Diagnose und der Therapie.

Modellgüte / Legitimation

Die Modellgütediagnostik-Analysen zu den sechs Modellen zeigten keine relevanten Abweichungen von der Linearitäts- und der Varianzhomogenitätsannahme sowie von der Normalverteilung der Residuen (Abbildung A 1). Die Durbin-Watson-Statistik (DW) zur Prüfung der Unabhängigkeit der Residuen lag bei allen Modellen im Bereich zwischen 1,5 und 2,5 (Range $DW_{\text{Globale Lebensqualität, Schmerzen}}$ 1,9 - DW_{Dyspnoe} 2,1). Die VIF zur Quantifizierung von Multikollinearität lagen bei allen Modellen unter 10 (Range $VIF_{\text{Emotionale Funktion}}$ 2,7 - VIF_{Fatigue} 4,6) (Tabelle 5-11).

Tabelle 5-11: Assoziationen^{a,b} von Patienten-, Krankheits- und Behandlungsfaktoren mit den Lebensqualitätsskalen im LARIS-NSCLC-Kollektiv mit Erhebung der Lebensqualität in allen sechs Skalen (n=642)

	Globale Lebensqualität ^c			Körperliche Funktion ^c			Emotionale Funktion ^c			Fatigue ^d			Schmerzen ^d			Dyspnoe (LC13) ^d		
	β	[95% KI]	p-Wert	β	[95% KI]	p-Wert	β	[95% KI]	p-Wert	β	[95% KI]	p-Wert	β	[95% KI]	p-Wert	β	[95% KI]	p-Wert
Geschlecht																		
weiblich vs. männlich	2,9	[-0,6; 6,5]	0,104	0,9	[-2,5; 4,3]	0,600	-3,7	[-7,4; -0,03]	0,048	-1,8	[-5,9; 2,4]	0,402	-1,6	[-6,4; 3,2]	0,515	-3,8	[-7,6; 0,1]	0,054
Alter bei Fragebogenerhebung [Jahre]																		
≥75	-1,6	[-6,1; 2,9]	0,481	-9,2	[-14,6; -3,7]	<0,001	4,4	[-0,5; 9,3]	0,075	6,6	[-0,1; 13,4]	0,054	0,4	[-5,7; 6,6]	0,892	4,0	[-2,2; 10,2]	0,207
65-74	-0,4	[-4,4; 3,6]	0,857	-2,7	[-7,8; 2,3]	0,293	4,0	[-0,3; 8,3]	0,068	0,2	[-6,0; 6,4]	0,957	-3,7	[-9,2; 1,8]	0,183	2,4	[-3,4; 8,1]	0,415
<65	0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}		
Zeit seit Diagnose [Jahre]																		
≥5	‡			‡			‡			‡			‡			‡		
										4,2	[-0,6; 9,0]	0,087				4,1	[-0,4; 8,5]	0,075
3<5										3,3	[-1,4; 8,1]	0,164				0,6	[-3,8; 5,0]	0,806
1<3										0 ^{Ref}						0 ^{Ref}		
UICC bei Diagnose																		
I	0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}		
II	0,04	[-5,2; 5,3]	0,988	-1,8	[-6,2; 2,6]	0,431	4,4	[-1,1; 10,0]	0,119	1,4	[-4,6; 7,5]	0,643	-1,2	[-8,4; 6,0]	0,747	3,3	[-2,3; 9,0]	0,250
IIIA	-3,6	[-9,8; 2,5]	0,248	-5,0	[-9,7; -0,3]	0,037	2,0	[-4,6; 8,5]	0,556	2,3	[-4,7; 9,4]	0,519	1,0	[-7,5; 9,5]	0,818	9,5	[2,9; 16,1]	0,005
IIIB	2,9	[-4,5; 10,4]	0,437	-2,1	[-7,7; 3,4]	0,444	2,853	[-5,0; 10,7]	0,478	1,7	[-6,8; 10,3]	0,693	5,9	[-4,4; 16,2]	0,263	9,0	[1,0; 17,0]	0,027
IV	4,4	[-2,9; 11,8]	0,237	2,0	[-3,7; 7,6]	0,494	5,0	[-2,8; 12,9]	0,206	-5,7	[-14,2; 2,7]	0,184	-1,6	[-11,8; 8,6]	0,759	-3,7	[-11,6; 4,2]	0,360

Lungenkrebs- behandlungen				‡														
OP + RT + ST	-4,5	[-11,0; 2,0]	0,174				-8,3	[-15,3; -1,3]	0,020	6,5	[-0,9; 14,0]	0,085	6,7	[-2,4; 15,8]	0,147	-4,1	[-11,0; 2,9]	0,250
RT + ST	-6,5	[-14,2; 1,1]	0,095				-3,2	[-11,4; 5,0]	0,438	1,5	[-7,4; 10,4]	0,738	-7,6	[-18,2; 3,1]	0,164	-7,1	[-15,4; 1,2]	0,093
OP + ST	-3,4	[-9,1; 2,2]	0,234				-7,5	[-13,5; -1,5]	0,014	1,4	[-5,0; 7,9]	0,664	-2,6	[-10,4; 5,3]	0,519	-5,8	[-11,9; 0,2]	0,059
ST mono	-4,8	[-14,6; 5,0]	0,333				-8,2	[-18,6; 2,2]	0,122	7,5	[-3,9; 18,8]	0,199	-4,8	[-18,3; 8,7]	0,487	-4,9	[-15,5; 5,7]	0,367
OP + RT	-7,7	[-16,5; 1,1]	0,085				-1,5	[-10,8; 7,9]	0,757	3,4	[-6,7; 13,4]	0,509	10,6	[-1,6; 22,7]	0,088	0,1	[-9,3; 9,6]	0,975
RT mono	-5,5	[-17,0; 6,1]	0,354				6,3	[-6,0; 18,6]	0,314	-7,0	[-20,2; 6,3]	0,304	-14,4	[-30,4; 1,6]	0,077	1,7	[-10,7; 14,1]	0,786
OP mono	0 ^{Ref}						0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}		
Zeit seit letzter Behandlung aktuell in Behandlung oder letzte Behandlung <1 Monat	-7,9	[-13,5; -2,2]	0,006	-9,7	[-14,8; -4,6]	<0,001	-3,4	[-9,7; 3,0]	0,299	11,8	[5,2; 18,3]	<0,001	5,8	[-2,5; 14,1]	0,169	8,3	[2,2; 14,4]	0,008
1<12 Mo- nate	-2,3	[-8,8; 4,2]	0,484	-5,2	[-11,2; 0,8]	0,089	-1,4	[-8,5; 5,8]	0,710	4,0	[-3,5; 11,5]	0,294	-0,8	[-10,1; 8,5]	0,868	8,5	[1,5; 15,5]	0,018
≥12 Monate	0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}		
Rezidiv oder (weitere) Fern- metastasen nach Erstdiag- nose	‡			‡						‡								‡
ja vs. nein							-4,4	[-9,0; 0,2]	0,060				5,3	[-0,7; 11,3]	0,081			
Komorbidität, kardiovaskulär ja vs. nein	-3,6	[-7,2; 0,01]	0,051	-5,8	[-9,3; -2,4]	0,001	-4,1	[-7,9; -0,3]	0,036	3,6	[-0,6; 7,8]	0,094	‡			4,4	[0,5; 8,3]	0,027

Komorbidität, respiratorisch ja vs. nein	-4,0	[-7,5; -0,6]	0,023	-4,4	[-7,7; -1,1]	0,010	‡			4,6	[0,5; 8,6]	0,027	‡		5,1	[1,4; 8,9]	0,008	
Komorbidität, onkologisch ja vs. nein	-4,3	[-8,1; -0,5]	0,028	‡			‡			‡			‡		‡			
Psychische Be- lastung [PHQ-4] ja vs. nein	-20,3	[-24,3; -16,3]	<0,001	-19,0	[-22,8; -15,2]	<0,001	-31,2	[-35,5; -27,0]	<0,001	26,7	[22,1; 31,3]	<0,001	26,8	[21,3; 32,3]	<0,001	24,3	[20,1; 28,6]	<0,001
Rauchstatus aktuell Raucher	‡			-6,9	[-13,8; -0,1]	0,048	‡			8,1	[-0,3; 16,5]	0,058	‡		9,2	[1,3; 17,0]	0,022	
ehemals Rau- cher				-5,2	[-10,5; 0,1]	0,054				2,7	[-3,8; 9,2]	0,412			5,0	[-1,0; 11,1]	0,104	
niemals Rau- cher				0 ^{Ref}						0 ^{Ref}					0 ^{Ref}			
Körperliche Aktivi- tät ≥4 Stunden/ Woche	10,5	[5,8; 15,3]	<0,001	20,1	[15,5; 24,6]	<0,001	5,0	[-0,1; 10,0]	0,054	-13,9	[-19,4; -8,4]	<0,001	-11,1	[-17,6; -4,5]	<0,001	-11,7	[-16,8; -6,6]	<0,001
<4 Stunden/ Woche	8,3	[3,3; 13,3]	0,001	15,1	[10,3; 19,9]	<0,001	4,6	[-0,8; 9,9]	0,093	-9,7	[-15,5; -3,9]	0,001	-6,8	[-13,7; 0,2]	0,056	-8,4	[-13,9; -3,0]	0,002
keine (nicht re- gelmäßig)	0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}		0 ^{Ref}			
Feste Partner- schaft ja vs. nein	5,2	[0,6; 9,9]	0,028	‡			‡			‡			‡		‡			
Höchster Bil- dungsabschluss Allgemeine Hochschulreife / (Fach-)Abitur	‡			‡			‡			‡			‡		‡			
							5,1	[0,2; 10,0]	0,041				-5,9	[-12,3; 0,5]	0,070			

Realschule / Mittlere Reife				5,9	[1,0; 10,8]	0,019						0,1	[-6,3; 6,5]	0,980				
≤Hauptschule / Volksschule				0 ^{Ref}								0 ^{Ref}						
Erwerbstätigkeits- status	‡											‡						
Altersrente / Vorruhestand				-1,2	[-7,8; 5,4]	0,719			0,1	[-7,9; 8,1]	0,976			3,4	[-4,1; 10,8]	0,374		
Erwerbsminder- ungsrente				-10,2	[-17,1; -3,2]	0,004			11,3	[2,9; 19,7]	0,008			8,7	[0,9; 16,6]	0,030		
Keine Erwerbs- tätigkeit				-0,04	[-9,5; 9,4]	0,993			3,0	[-8,5; 14,5]	0,609			-2,0	[-12,8; 8,8]	0,715		
erwerbstätig				0 ^{Ref}					0 ^{Ref}					0 ^{Ref}				
Nettoäquivalenz- einkommen																		
hoch	10,4	[3,6; 17,3]	0,003	7,6	[1,1; 14,1]	0,022	7,6	[0,1; 15,0]	0,046	-13,9	[-21,8; -6,0]	<0,001	-11,9	[-21,6; -2,2]	0,016	-13,0	[-20,4; -5,6]	<0,001
mittel	2,5	[-1,4; 6,5]	0,209	2,7	[-1,2; 6,5]	0,176	3,2	[-1,1; 7,4]	0,147	-4,7	[-9,4; - 0,04]	0,048	-1,4	[-7,0; 4,2]	0,618	-2,5	[-6,9; 1,8]	0,252
gering	0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}		
Modellgüte	R ² _{adjustiert} : 0,274, AIC: 3923, Durbin-Watson: 1,906, VIF ^e ≤2,765		R ² _{adjustiert} : 0,369, AIC: 3857, Durbin-Watson: 1,986, VIF ^e ≤4,491		R ² _{adjustiert} : 0,341, AIC: 4006, Durbin-Watson: 1,972, VIF ^e ≤2,742		R ² _{adjustiert} : 0,326, AIC: 4106, Durbin-Watson: 1,822, VIF ^e ≤4,573		R ² _{adjustiert} : 0,217, AIC: 4346, Durbin-Watson: 1,937, VIF ^e ≤2,735		R ² _{adjustiert} : 0,319, AIC: 4018, Durbin-Watson: 2,058, VIF ^e ≤2,770							

Dargestellt sind die Ergebnisse der multivariablen linearen Regressionsmodelle.

^aKategorie "unbekannt" jeweils nicht dargestellt, ^bVariable 'Histologie' wurde für keine der sechs Lebensqualitätsskalen im Zuge der Backward Selektion ausgewählt (zur Schranke $\alpha=0,1$) und ist daher nicht in den finalen Modellen enthalten, ^cskaliert von 0 bis 100: hohe Werte zeigen eine gute Lebensqualität, ^dskaliert von 0 bis 100: hohe Werte zeigen eine schlechte Lebensqualität, ^ebei kategorialen Variablen: ausgenommen Kategorie „unbekannt“

[‡]Variable nicht im Zuge der Backward Selektion ausgewählt (zur Schranke $\alpha=0,1$) und ist daher nicht in dem jeweiligen Modell enthalten.

AIC: Akaike Information Criterion, β : Parameterschätzer (Regressionskoeffizient), KI: Konfidenzintervall, OP: Operation, R²_{adjustiert}: korrigiertes Bestimmtheitsmaß, Ref: Referenzkategorie, RT: Radiotherapie (Thorax), ST: Systemische Therapie (Chemotherapie, Zielgerichtete, Immuntherapie), VIF: Varianzinflationsfaktor

Sensitivitäts- und Sekundäranalysen

Complete-Case-Analyse

Die Complete-Case-Sensitivitätsanalysen, basierend ausschließlich auf Patienten mit vollständigen Informationen in allen Kovariablen, lieferte insgesamt vergleichbare Ergebnisse (Tabelle A 7). Lediglich die Assoziation zwischen schlechterer globaler Lebensqualität und hohem Einkommen sowie die Assoziation zwischen höheren Dyspnoescores bei Vorhandensein einer respiratorischen Komorbidität wurde bei dieser Analyse nicht beobachtet. Dahingegen wurden geringere Dyspnoescores bei Patienten, die eine Kombination aus systemischer und Strahlentherapie (β -17, $p=0,002$) sowie bei Patienten, die eine Kombination aus systemischer Therapie und Operation (β -13, $p=0,001$) durchlaufen hatten, jeweils im Vergleich zur Patienten, die nur operiert waren, beobachtet. Die Ergebnisse mit Anhaltspunkten für mögliche Assoziationen aus den Hauptmodellen konnten in der Mehrzahl, jedoch nicht allen Fällen, auch in den Sensitivitätsanalysen gefunden werden.

Analysen zur Lungenkrebsbehandlung

Die Analyse der sechs Lebensqualitätsskalen unter Berücksichtigung der binären Therapievariablen und zweidimensionalen Interaktionen anstelle der kategorialen Therapievariable fand für keine Lebensqualitätsskala eine Assoziation mit einer der vier einzelnen Therapiemodalitäten (Tabelle A 8). Es fand sich lediglich ein Hinweis auf einen Interaktionseffekt von Strahlentherapie*Operation in der Schmerzskala (β 20, $p<0,01$) sowie entsprechend ein Anhaltspunkt für die Fatigueskala.

Das mit Hilfe eines DAGs ermittelte minimal ausreichende Adjustierungsset für die Assoziation zwischen Lungenkrebstherapie und Lebensqualität umfasste: Alter, Histologie, UICC-Stadium, Zeit seit letzter Therapie, Rezidive/Metastasen, Komorbiditäten, Allgemeinzustand, Rauchstatus und sonstige Therapien (Abbildung A 2). Beim Allgemeinzustand handelte es sich um eine latente Variable, d. h. sie war im vorliegenden Datensatz nicht erhoben und konnte dadurch nicht berücksichtigt werden. Für alle anderen Variablen wurde adjustiert. Als Komorbiditäten wurden zusätzlich zum Hauptmodell auch nephrologische und diabetologische Komorbiditäten berücksichtigt. Als sonstige Therapien wurden Strahlentherapie des Hirns, eine entsprechende Interaktion mit Chemotherapie, Strahlentherapie anderer Areale, eine entsprechende Interaktion mit Chemotherapie sowie weitere Chemotherapien als Adjustierungsvariablen ins Modell aufgenommen.

In den Lebensqualitätsmodellen mit den binären Therapievariablen plus Interaktionstermen und dem spezifischen Adjustierungsset fand sich in keiner der sechs Lebensqualitätsskalen ein Hinweis oder Anhaltspunkt auf eine Assoziation (Tabelle A 8).

In den Lebensqualitätsmodellen mit den kategorialen Therapievariablen und dem spezifischen Adjustierungsset zeigte sich in der emotionalen Funktion, ähnlich wie im Hauptmodell, ein Hinweis auf geringere Lebensqualität in der Gruppe, die eine Operation und systemische Therapie durchlaufen hatte (β -12, $p < 0,001$) sowie ein Anhaltspunkt auf geringere emotionale Funktion in der Gruppe, die alle drei Therapiemodalitäten erhalten hatte (Tabelle A 8). Zudem fanden sich, abweichend von den Hauptmodellen, Anhaltspunkte für eine geringere globale Lebensqualität in der Gruppe, die Strahlentherapie und systemische Therapie erhalten hatte sowie in der Gruppe, die eine Strahlentherapie und Operation durchlaufen hatte. Für letztere Gruppe fand sich darüber hinaus auch ein Anhaltspunkt für höhere Schmerzen.

Subgruppenanalysen

F3.S1) Subgruppe 1: Überlebende ≥ 12 Monate seit letzter Behandlung

Die Subgruppenanalyse bei Patienten, deren letzte Lungenkrebsbehandlung mindestens ein Jahr zurücklag, ergab ähnliche Ergebnisse wie die zuvor berichtete Gesamtanalyse (Tabelle A 9). So war bessere globale Lebensqualität mit geringerer psychischer Belastung, höherer körperlicher Aktivität, höherem Einkommen sowie einer festen Partnerschaft assoziiert. Höhere körperliche Funktion war mit jüngerem Alter, Abwesenheit von kardiovaskulärer und respiratorischer Komorbidität, geringerer psychischer Belastung, höherer körperlicher Aktivität und Erwerbstätigkeit assoziiert. Bessere emotionale Funktion war assoziiert mit geringerer psychischer Belastung. Fatigue war geringer bei Personen ohne respiratorische Komorbidität, geringerer psychischer Belastung, höherer körperlicher Aktivität und höherem Einkommen. Schmerzen waren ebenfalls geringer bei geringerer psychischer Belastung. Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv fand sich hier jedoch keine Assoziation zwischen Schmerzen und körperlicher Aktivität. Ein geringerer Level an Dyspnoe war zu beobachten bei Patienten im UICC-Stadium I im Vergleich zu IIIA, geringerer psychischer Belastung, höherer körperlicher Aktivität und höherem Einkommen.

Die in den Hauptanalysen gefundenen Anhaltspunkte auf mögliche weitere Assoziationen zeigen sich in der Subgruppenanalyse jedoch, insbesondere in der emotionalen Funktion, nicht alle.

F3.S2) Subgruppe 2: Überlebende mit Strahlentherapie

Auch die Subgruppenanalyse mit Patienten, die eine thorakale Strahlentherapie durchlaufen hatte, lieferte größtenteils vergleichbare Ergebnisse, jedoch zeigten sich einige der Assoziationen in dieser Gruppe auch nicht (Tabelle A 10).

So war bei den strahlentherapierten Patienten bessere globale Lebensqualität ebenfalls assoziiert mit geringerer psychischer Belastung und höherer körperlicher Aktivität, nicht jedoch mit dem aktuellen Therapiestand oder dem Einkommen. Die körperliche Funktion war besser bei Patienten, deren letzte Behandlung ≥ 12 Monate zurück lag, die keine respiratorische oder kardiovaskuläre Komorbidität sowie geringere psychische Belastung hatten. Es zeigte sich jedoch keine entsprechende Assoziation mit dem Alter oder der Erwerbssituation. Bessere emotionale Funktion war ebenso wie im Gesamtkollektiv mit geringerer psychischer Belastung assoziiert. In der Subgruppe der strahlentherapierten Patienten waren auch höhere Fatiguescores bei Patienten mit längerer Zeit seit letzter Behandlung, geringerer psychischer Belastung und höherer körperlicher Aktivität zu beobachten. Die Assoziation mit Erwerbstätigkeit und Einkommen fand sich jedoch nicht. Geringere Schmerzscores waren mit geringerer psychischer Belastung und höherer körperlicher Aktivität assoziiert. Zusätzlich zeigte sich in der Subgruppe der Strahlentherapierten, dass Patienten, die eine Strahlentherapie und eine Operation durchlaufen hatten höhere Schmerzscores aufwiesen als Patienten, die nur eine Strahlentherapie bekommen hatten (β 28, $p < 0,01$). Geringere Dyspnoescores waren zu beobachten bei geringerer psychischer Belastung und höherer körperlicher Aktivität. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv fand sich jedoch kein Hinweis auf eine Assoziation mit dem UICC-Stadium und dem Einkommen und lediglich ein Anhaltspunkt für geringere Dyspnoe bei längerer Zeit seit letzter Behandlung.

Auch in dieser Subgruppe wurden darüber hinaus mehrere der in den primären Analysen gefundenen Anhaltspunkte auf mögliche weitere Assoziationen, insbesondere in der körperlichen Funktion, emotionalen Funktion sowie bei Dyspnoe, nicht gefunden.

5.3 Ergebnisse zu den CHARTWEL-Fragestellungen

5.3.1 F4: Lebensqualität im Verlauf nach einer Strahlentherapiebehandlung

Die mittlere globale Lebensqualität der CHARTWEL-Gesamtstichprobe von NSCLC-Patienten betrug zu Beginn der Strahlentherapie 57 ± 20 und der Summenscore 80 ± 13 Punkte (Tabelle 5-12). In den Funktionsskalen berichteten die Teilnehmer zu Beginn die meisten Einschränkungen bei der emotionalen Funktion (68 ± 26 Punkte), der Rollenfunktion (70 ± 30 Punkte) und der sozialen Funktion (81 ± 25 Punkte). Die höchsten Symptomscores wurden bei Baseline beobachtet für Husten (36 ± 24 Punkte), Dyspnoe (QLQ-C30: 35 ± 33 ; QLQ-LC13: 22 ± 20 Punkte), Fatigue (35 ± 25 Punkte), Schlaflosigkeit (29 ± 32 Punkte), Schmerzen (Schmerzen: 20 ± 28 ; Schmerzen im Arm: 16 ± 25 Punkte) und Appetitverlust (18 ± 27 Punkte). Dysphagie wurde vor Beginn der Strahlentherapie selten berichtet (4 ± 13 Punkte).

Tabelle 5-12: Baseline-Lebensqualität von NSCLC-Patienten zu Beginn der Strahlentherapie: Gesamtkollektiv und Strata nach Therapiearm

	Strahlentherapiearm						Gesamt (n=160)		
	Konventionell (n=79)			CHARTWEL (n=484)			n	MW	SD
	n	MW	SD	n	MW	SD			
EORTC QLQ-C30									
Globale Lebensqualität	73	57,3	20,6	74	56,9	20,4	147	57,1	20,4
Körperliche Funktion	72	91,4	7,0	75	92,4	6,3	147	91,9	6,7
Rollenfunktion	74	70,3	28,6	76	69,5	30,5	150	69,9	29,5
Emotionale Funktion	74	64,3*	28,0	76	72,5	22,7	150	68,4*	25,7
Kognitive Funktion	74	82,2	23,0	76	88,8	16,2	150	85,6	20,0
Soziale Funktion	74	75,7	26,6	76	85,7	22,7	150	80,8	25,2
Fatigue	74	37,0	25,7	76	33,0	24,5	150	35,0	25,0
Übelkeit/ Erbrechen	74	4,7	10,9	76	3,9	13,3	150	4,3	12,1
Schmerzen	74	20,0	27,2	76	20,4	29,0	150	20,2	28,0
Dyspnoe	73	35,2*	30,9	76	35,1*	34,8	149	35,1*	32,8
Schlaflosigkeit	74	36,9	33,8	76	21,9	27,5	150	29,3	31,6
Appetitverlust	73	20,5	28,1	76	14,9	25,2	149	17,7	26,7
Obstipation	74	8,1	21,9	76	7,9	20,3	150	8,0	21,0
Diarrhoe	74	7,2	18,5	74	7,2	16,8	148	7,2	17,6
Finanzielle Schwierigkeiten	74	14,4	27,1	76	7,9	18,8	150	11,1	23,4
Summenscore	71	77,9	13,1	73	82,2	12,7	144	80,1	13,1
EORTC QLQ-LC13									
Dyspnoe	74	22,5	19,9	76	21,5	19,6	150	22,0	19,7
Husten	72	35,2	23,7	76	36,0	24,2	148	35,6	23,9
Hämoptyse	74	10,4	17,4	75	7,6	16,0	149	8,9	16,7
Wunder Mund	74	4,5	15,9	76	2,6	10,6	150	3,6	13,5
Dysphagie	74	5,9	16,0	76	1,8	7,5	150	3,8	12,5
Periphere Neuropathie	74	14,9	24,8	75	9,3	18,6	149	12,1	22,0
Alopezie	74	13,5	30,7	75	9,3	26,0	149	11,4	28,4
Schmerzen in der Brust	74	15,3	22,9	74	13,1	23,3	148	14,2	23,0
Schmerzen im Arm	74	18,5	27,7	75	14,2	22,7	149	16,3	25,3
andere Schmerzen	65	14,9	26,4	70	12,4	23,5	135	13,6	24,9

*klinisch relevante Funktionseinschränkung oder Symptombeeinträchtigung gemäß TCIs für EORTC QLQ-C30 Funktions- und Symptomskalen

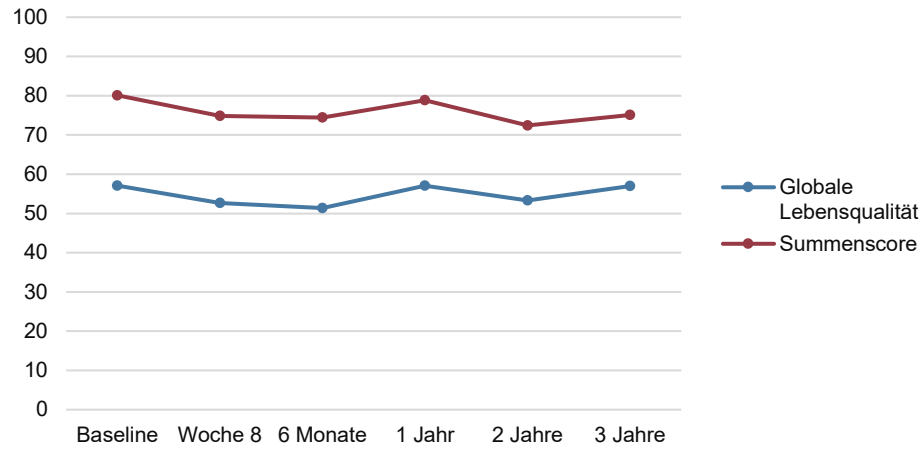
MW: Mittelwert, n: Anzahl, SD: Standardabweichung

Im weiteren Verlauf nach der Strahlentherapie variierte die Lebensqualität im Gesamtkollektiv abhängig von der betrachteten Skala und dem Nachbeobachtungszeitraum (Abbildung 5-5, Tabelle A 11 im Anhang). In den ersten drei Jahren³⁴ nach Randomisierung war keine klinisch relevante Änderung in der globalen Lebensqualität sowie dem Summenscore zu beobachten. Ebenso änderte sich die körperliche, emotionale und soziale Funktion nicht klinisch relevant. Bei der Rollenfunktion und der kognitiven Funktion war jedoch ein abnehmender Trend erkennbar (t0-t5: -17 und -13 Punkte). In den Symptomskalen war bei Fatigue, den beiden Dys-

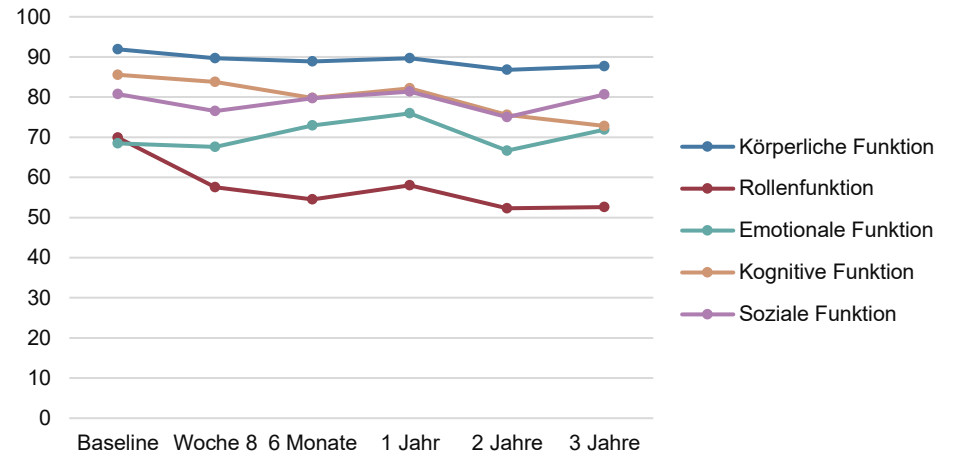
³⁴ Danach war die Anzahl der Lebensqualitätserhebungen zu gering um aussagekräftige Schlüsse zuzulassen (vgl. Kapitel 4.3.4).

pnoeskalen (C30 und LC13) und Husten ein Trend von zunehmender Symptomlast zu beobachten (t0-t5: +12, +24, +16, +13 Punkte). Dysphagie, Appetitverlust und Obstipation nahmen v. a. zu Beginn bis Woche 8 klinisch relevant zu (t0-t1: +31, +16 und +16 Punkte) und danach wieder ab. Schmerzen schwankten zwischen den Zeitpunkten, jedoch eher mit zunehmender Tendenz (t0-t4: +15 (Schmerzen) und +12 Punkte (andere Schmerzen)). Alopezie schwankte ebenfalls, insgesamt jedoch mit abnehmendem Trend (t0-t5: -11 Punkte).

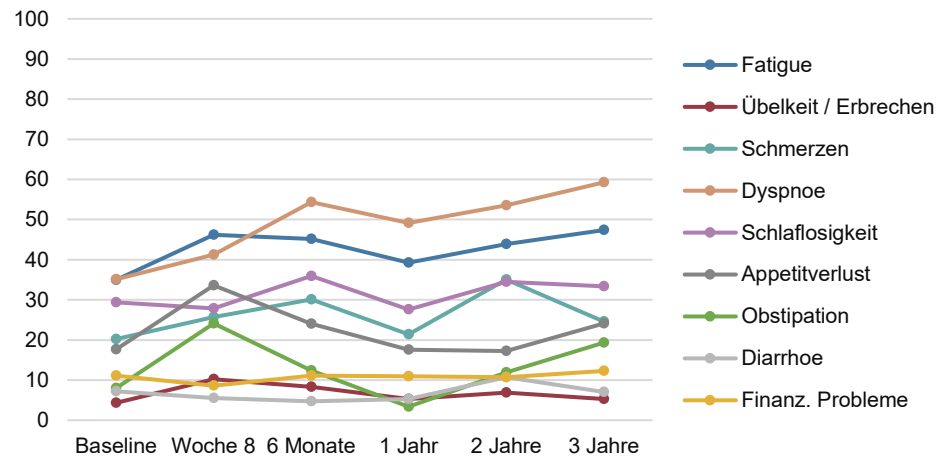
Globale Lebensqualität und Summenscore (EORTC QLQ-C30)



Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)



Symptomskalen (EORTC QLQ-C30)



Symptomskalen (EORTC QLQ-LC13)

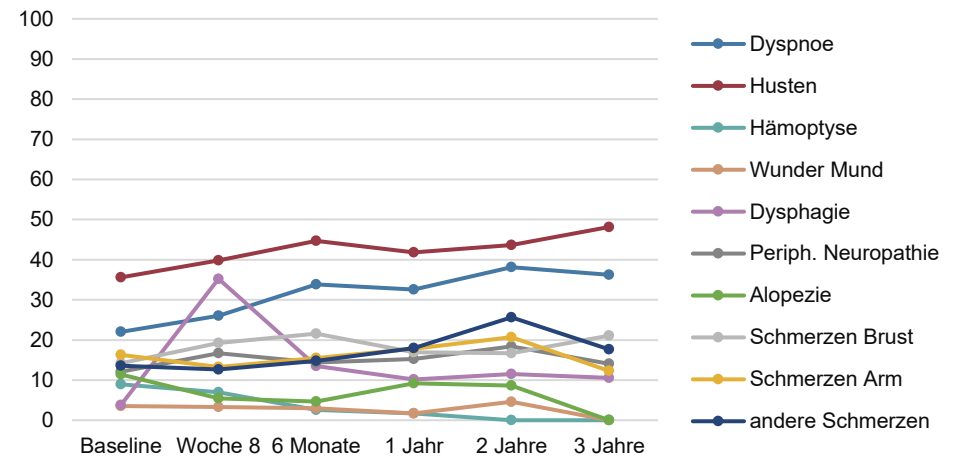


Abbildung 5-5: Lebensqualitätsmittelwerte bei NSCLC-Patienten der CHARTWEL-Studie über den Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren nach Strahlentherapie

F4.S1) Stratum 1: Behandlungsarm

Zu Beginn der Studie berichteten die Patienten in den beiden Armen in den meisten Skalen jeweils ähnliche Lebensqualitätswerte (Tabelle 5-12). So lag die globale Lebensqualität sowohl im konventionellen als auch im CHARTWEL-Arm bei 57 ± 21 bzw. 57 ± 20 Punkten und der Summenscore bei 78 ± 13 und 82 ± 13 Punkten. Emotionale Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion waren die Funktionsskalen mit den meisten Einschränkungen. Bei den Symptomskalen verzeichneten in beiden Therapiearmen Husten, Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit und Schmerzen (C30) die meisten Einschränkungen. Klinisch relevante Imbalancen bei der Ausgangslebensqualität gab es lediglich in der sozialen Funktion und bei Schlafstörungen. Hier hatten Patienten im konventionellen Arm jeweils eine schlechtere Ausgangslebensqualität als die Patienten im CHARTWEL-Arm (-10 bzw. +15 Punkte). Kleine Unterschiede waren zudem bei emotionaler Funktion, finanziellen Problemen, kognitiver Funktion, Appetitverlust und peripherer Neuropathie, ebenfalls jeweils mit etwas geringerer Lebensqualität im konventionellen Arm zu beobachten (-8, +7, -6, +6 und +6 Punkte). In allen übrigen Skalen, darunter alle primären Lebensqualitätsskalen, waren keine Unterschiede in der Ausgangslebensqualität erkennbar.

In den ersten drei Jahren nach Therapiebeginn schwankte die globale Lebensqualität im konventionellen Arm zwischen 47 und 60 Punkten und der Summenscore zwischen 66 und 78 Punkten (Tabelle A 11 und Abbildung A 3 im Anhang). Im CHARTWEL-Arm blieben beide Skalen konstant. Insgesamt zeigte sich im Mittel über die drei Jahre in den beiden Skalen kein relevanter Unterschied zwischen den Armen. In der Rollenfunktion und der kognitiven Funktion war jeweils ein abnehmender Trend erkennbar, bei den späteren Zeitpunkten etwas stärker im konventionellen Arm, jedoch war der Unterschied nicht klinisch relevant. In den anderen Funktionsskalen war die Lebensqualität im Verlauf relativ stabil, in der emotionalen Funktion im CHARTWEL-Arm im Mittel jedoch auf klinisch relevant höherem Niveau als im konventionell fraktionierten Arm (+12 Punkte).

Im Hinblick auf die Symptomskalen war in beiden Dyspnoeskalen (QLQ-C30 und QLQ-LC13) jeweils in beiden Armen ein zunehmender Trend zu beobachten. Die Zunahme an Symptomlast war jedoch jeweils im konventionellen Arm ausgeprägter, was im Mittel zu einem Therapieunterschied im Vergleich zum CHARTWEL-Arm von +12 und +11 Punkten führte. Die Fatigue- und Hustenwerte nahmen im konventionellen Arm ebenfalls über die drei Jahre zu, während sie sich unter CHARTWEL nicht in klinisch relevantem Ausmaß änderten. Dies führte zu mittleren Unterschieden von +9 und +10 Punkten. Dysphagie und Obstipation nahmen in beiden Armen v. a. bis Woche 8 klinisch relevant zu (+31 und +32 Punkte). Zwischen den Armen

war über die 3 Jahre insgesamt jedoch kein Behandlungsunterschied erkennbar. Auch Appetitverlust stieg zur Woche 8 Visite sprunghaft an, v. a. im konventionellen Arm, und erholte sich ab einem Jahr zudem weniger stark als in der CHARTWEL-Gruppe, was zu einem mittleren Therapieunterschied von knapp 10 Punkten führte. Bei Schmerzen (QLQ-C30), Schmerzen in der Brust und anderen Schmerzen war in beiden Armen bis 1 Jahr nach Therapie nur ein geringer Anstieg erkennbar. Beim 2- und 3-Jahres Nachbeobachtungszeitraum stieg die entsprechende Symptomlast im konventionellen Arm jedoch sprunghaft an. Bei Schmerzen (QLQ-C30) führte dies zu einem mittleren Therapieunterschied von 10 Punkten im Vergleich zu CHARTWEL, bei den anderen Schmerzskalen war der Therapieunterschied nicht klinisch relevant. Periphere Neuropathie nahm zu den späteren Zeitpunkten, v. a. dem 2-Jahres-Zeitpunkt im CHARTWEL-Arm etwas stärker zu und blieb im konventionellen Arm konstant. Im Mittel war über die drei Jahre jedoch kein relevanter Behandlungsunterschied erkennbar. Alopecie nahm in beiden Armen tendenziell ab, etwas stärker im konventionellen Arm, jedoch insgesamt ohne nennenswerte Therapieunterschiede. Schlaflosigkeit unterlag über die 3 Jahre in beiden Armen zwar nur einer geringen Zunahme, das Symptomniveau war insgesamt allerdings im konventionellen Arm im Mittel um 13 Punkte höher als im CHARTWEL-Arm. In allen anderen Skalen war über die drei Jahre im Mittel kein klinisch relevanter Unterschied erkennbar.

5.3.2 F5: Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden im Verlauf nach konventionellem im Vergleich zu hyperfraktioniert akzeleriertem Strahlentherapieschema

Hauptmodelle

Die gemischten linearen Modelle lieferten Schätzungen der Randmittel, zum durchschnittlichen Behandlungseffekt über drei Jahre sowie zu Behandlungsunterschieden zu den einzelnen Messzeitpunkten.

1. Globale Lebensqualität:

Über einen Zeitraum von drei Jahren war die globale Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar, mit einem leichten Rückgang im konventionell fraktionierten Arm im Vergleich zu einer stabilen Lebensqualität unter CHARTWEL (Abbildung 5-6). Insgesamt war somit über die drei Jahre ein geringerer, aber nicht signifikanter, durchschnittlicher Behandlungsunterschied für CF vs. CHARTWEL zu beobachten (Tabelle 5-13). In den explorativen Vergleichen der einzelnen Erhebungszeitpunkte zeigte sich ein Anhaltspunkt, dass die globale Lebensqualität unter konventioneller Fraktionierung im Vergleich zu CHARTWEL nach zwei Jahren geringer war (β -16, $p=0,04$) (Tabelle A 12 im Anhang).

II. Fatigue:

Die Fatiguescores nahmen während der Strahlentherapie in beiden Armen zu und blieben bis zu einem Jahr nach Randomisierung stabil, im konventionellen Arm auf etwas höherem Niveau als unter CHARTWEL. Während sie im CHARTWEL-Arm auch danach konstant blieben, nahmen sie im konventionell fraktionierten Arm nach einem Jahr stetig zu (Abbildung 5-6). Über drei Jahre war somit ein klinisch relevanter durchschnittlicher Behandlungsunterschied von 12 Punkten ($p=0,01$) bei konventioneller vs. CHARTWEL Therapie zu beobachten (Tabelle 5-13). Der Vergleich der einzelnen Zeitpunkte zeigte Anhaltspunkte für Behandlungsunterschiede nach 2 Jahren (β 15, $p=0,04$) und 3 Jahren (β 26, $p=0,004$) (Tabelle A 12 im Anhang).

III. Schmerzen:

Der Verlauf der Schmerzscores war bis zu einem Jahr nach Randomisierung ähnlich. Danach divergierten die Schmerz-Symptome, wobei die Scores im konventionellen fraktionierten Arm zunahmen, während sie unter CHARTWEL ein weiteres Jahr lang stabil blieben, bevor sie zum drei Jahres Messzeitpunkt abnahmen (Abbildung 5-6). Dies führte insgesamt zu einem signifikanten und klinisch relevanten durchschnittlichen Behandlungsunterschied von 13 Punkten ($p=0,009$) über drei Jahre beim Vergleich von konventioneller Fraktionierung vs. CHARTWEL (Tabelle 5-13). Anhaltspunkte für Unterschiede waren nach 2 Jahren (β 27, $p=0,03$) und 3 Jahren (β 42, $p=0,001$) zu beobachten (Tabelle A 12 im Anhang).

IV. Dyspnoe:

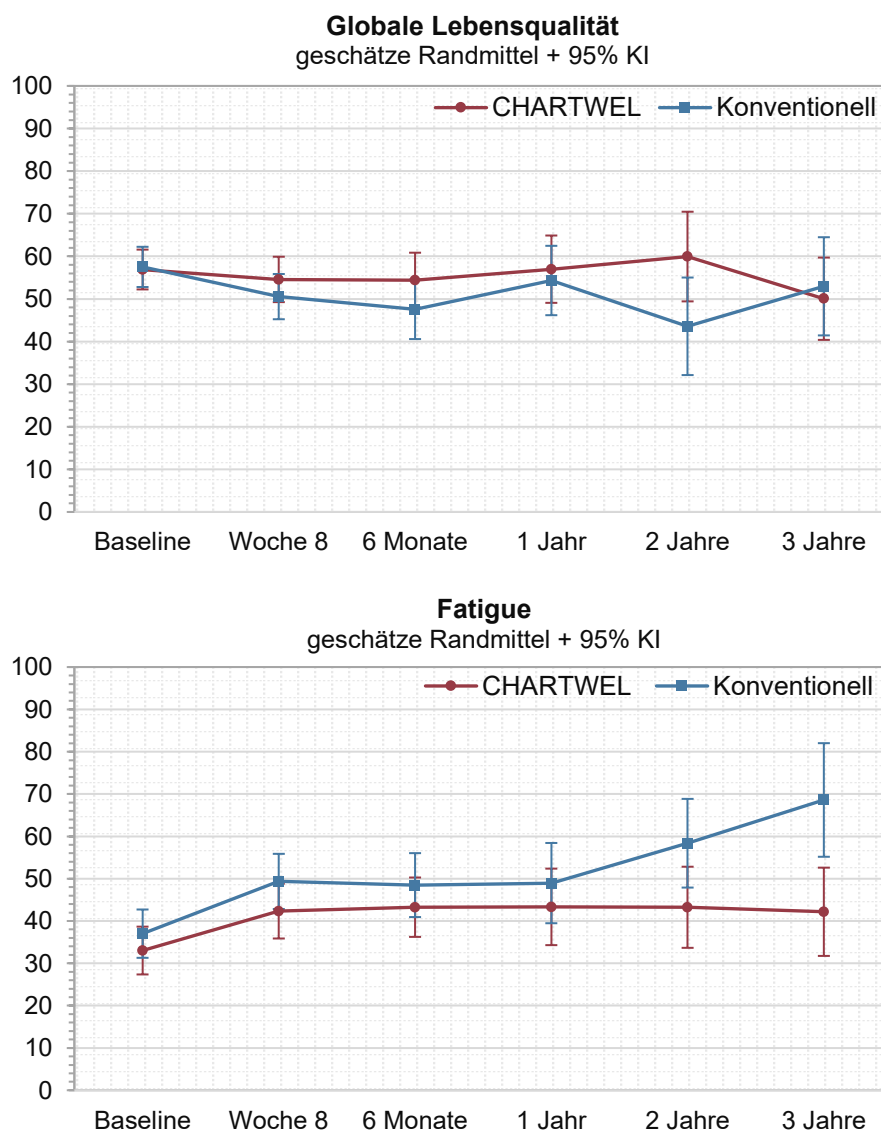
Dyspnoe nahm in beiden Armen nach Randomisierung stetig zu, jedoch war der Anstieg im konventionell fraktionierten Arm steiler (Abbildung 5-6). Über drei Jahre war der entsprechende durchschnittliche Behandlungsunterschied von 10 Punkten zwischen konventioneller vs. CHARTWEL-Strahlentherapie in Bezug auf Dyspnoe klinisch relevant, jedoch zum lokalen Signifikanzniveau nicht signifikant ($p=0,03$) (Tabelle 5-13). Beim Vergleich der Behandlungsunterschiede zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten zeigte sich Woche 8 (β 8, $p=0,02$), nach 6 Monaten (β 12, $p=0,01$) und nach 2 Jahren (β 6, $p=0,03$) ein Anhaltspunkt für einen Unterschied (Tabelle A 12 im Anhang).

V. Dysphagie:

Die Dysphagiescores nahmen in beiden Armen einen ähnlichen Verlauf. Sie nahmen in Woche 8 vorübergehend deutlich zu und gingen danach in beiden Armen stetig zurück bevor sie zum 3 Jahreszeitpunkt wieder etwas zunahmen (Abbildung 5-6). Über die drei Jahre war kein signifikanter durchschnittlicher Behandlungsunterschied zu beobachten (Tabelle 5-13). Auch hinsichtlich der einzelnen Erhebungszeitpunkte fanden sich keine Anhaltspunkte für Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle A 12 im Anhang).

Modellgüte/Legitimation

Die Modellgütediagnostik-Analysen zu den fünf primären Modellen zeigten keine relevanten Abweichungen von der Linearitäts- und der Varianzhomogenitätsannahme sowie von der Normalverteilung der Residuen (Abbildung A 4). Lediglich bei Schmerzen und Dysphagie waren etwas stärkere Abweichungen von der Normalverteilungsannahme zu beobachten. Eine Log-Transformation³⁵ brachte bei der Dysphagie, nicht jedoch bei Schmerzen, eine bessere Annäherung an die Normalverteilung. Daher wurde das Modell für Dysphagie nochmals mit der transformierten Variable berechnet. Es zeigte sich auch hier kein Unterschied zwischen konventionell fraktionierter Strahlentherapie und CHARTWEL (δ -0,4, $p=0,15$).



³⁵ Box-Cox-Transformation lieferte in beiden Fällen keine bessere Annäherung an die Normalverteilungsannahme.

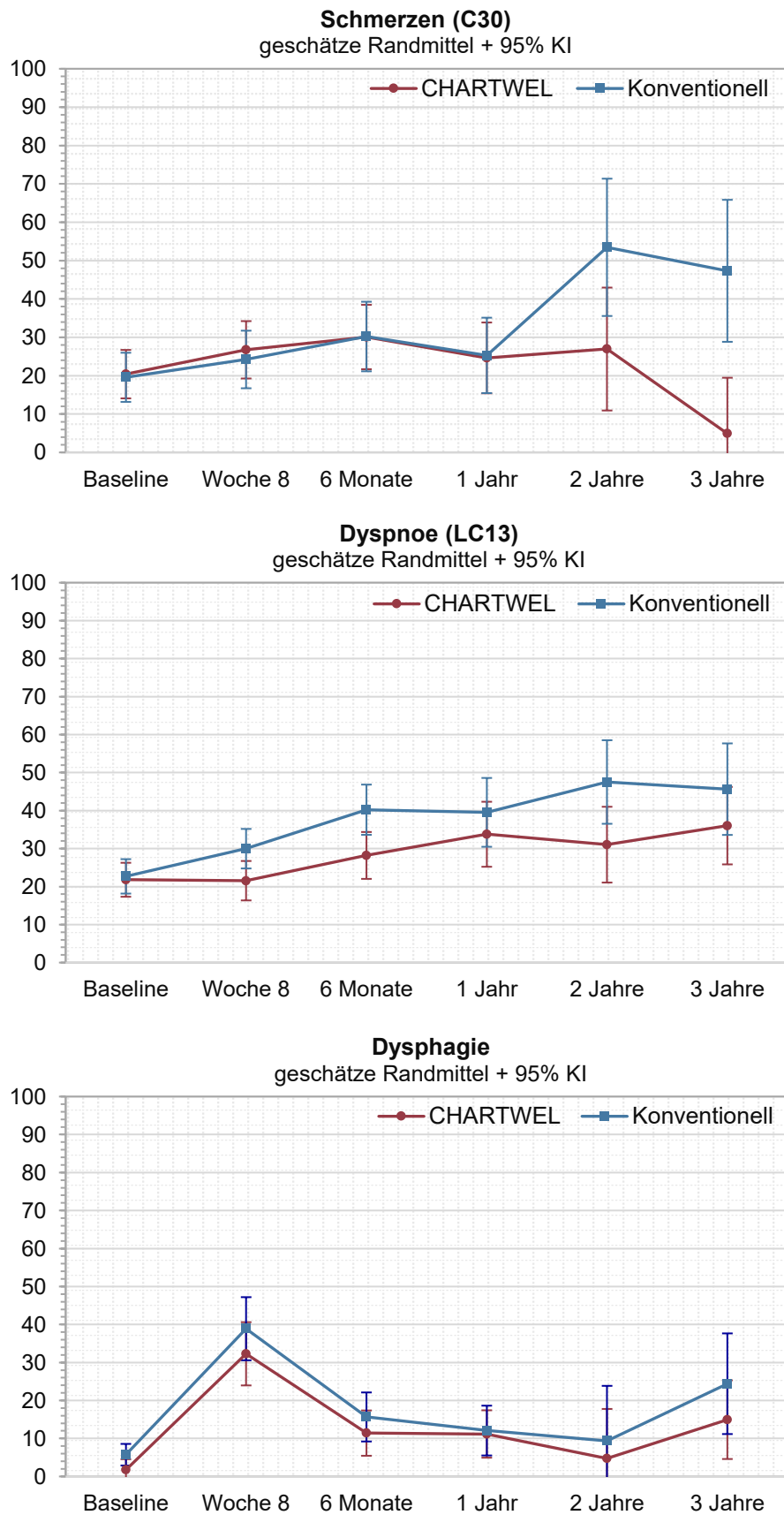


Abbildung 5-6: Geschätzte Randmittel der primären Lebensqualitätsendpunkte im Verlauf der Behandlung mit konventionell fraktionierter Strahlentherapie vs. CHARTWEL
CHARTWEL: continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend-less

Tabelle 5-13: Durchschnittlicher Behandlungseffekt von konventionell fraktionierter Strahlentherapie vs. CHARTWEL auf die primären Lebensqualitätsskalen über drei Jahre

	Globale Lebensqualität ^{a,1}			Fatigue ^b			Schmerzen ^b			Dyspnoe (LC13) ^b			Dysphagie ^b		
	δ	[95% KI]	p-Wert	δ	[95% KI]	p-Wert	δ	[95% KI]	p-Wert	δ	[95% KI]	p-Wert	δ	[95% KI]	p-Wert
Behandlungsarm															
Konventionell vs. CHARTWEL	-5,4	[-13,6; 2,8]	0,193	11,9	[2,8; 21,0]	0,011	13,4	[3,5; 23,3]	0,009	10,5	[1,3; 19,6]	0,025	5,2	[-2,7; 13,0]	0,190
Modellgüte	AIC: 4189			AIC: 4371			AIC: 4555			AIC: 4207			AIC: 4183		

Dargestellt sind die Ergebnisse der linearen gemischten Modelle.

^askaliert von 0 bis 100: hohe Werte zeigen eine gute Lebensqualität, ^bskaliert von 0 bis 100: hohe Werte zeigen eine schlechte Lebensqualität

¹basierend auf 159 Patienten

AIC: Akaike Information Criterion, δ : Parameterschätzer über drei Jahre (Mittel der Behandlungsunterschiede über die einzelnen Lebensqualitätserhebungen), CHARTWEL: continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend-less, KI: Konfidenzintervall

Sensitivitätsanalysen

Kovariablenadjustierung auf der Basis der Non-Completion-Analyse

Die Untersuchung von Gründen für das Fehlen von Lebensqualitätserhebungen über die Zeitpunkte t0-t5 zeigte einen Anhaltspunkt für einen Zusammenhang des Auftretens von Missings und vorheriger Chemotherapie (OR 1,7, $p=0,03$) (Tabelle 5-6). Aus diesem Grund wurden die Modelle zu den fünf primären Lebensqualitätsskalen noch einmal, mit Adjustierung für vorherige Chemotherapie, berechnet. Die Ergebnisse waren vergleichbar (Tabelle A 13). Es fanden sich zwischen den Therapiearmen keine Unterschiede in der globalen Lebensqualität und der Dysphagie. Bezüglich Fatigue zeigte sich ein Hinweis auf durchschnittlich schlechtere Lebensqualität im konventionellen Arm (δ 12, $p<0,01$). Zudem zeigten sich Anhaltspunkte für schlechtere Lebensqualität in der Schmerz- und der Dyspnoeskala unter konventionell fraktionierter Strahlentherapie im Vergleich zu CHARTWEL (δ 12, $p=0,01$ und δ 11, $p=0,02$). Vorherige Chemotherapie hatte einen ungünstigen prognostischen Einfluss auf die globale Lebensqualität, Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe.

Per-Protokoll-Analyse

Die Ergebnisse der Per-Protokoll-Analysen bestätigten die Intention-To-Treat-Ergebnisse (Tabelle A 14). Es zeigten sich keine Unterschiede in der globalen Lebensqualität und der Dysphagie. In der Fatigue- und der Schmerzskala zeigte sich jeweils ein Hinweis auf durchschnittlich schlechtere Lebensqualität im konventionellen Arm (δ 13 und δ 14, jeweils $p<0,01$). In der Dyspnoeskala fand sich wie in der primären Analyse ein Anhaltspunkt für geringere Lebensqualität unter konventionell fraktionierter Strahlentherapie im Vergleich zu CHARTWEL (δ 7, $p=0,03$).

Sekundäre Lebensqualitätsskalen

In den sekundären Lebensqualitätsskalen ergaben sich, bei der Betrachtung der durchschnittlichen Behandlungsunterschiede, Hinweise für eine geringere Lebensqualität im konventionell fraktionierten Arm im Vergleich zu CHARTWEL in den Dimensionen Husten (δ 14, $p=0,001$) und emotionale Funktion (δ -13, $p=0,003$) sowie ein entsprechender Anhaltspunkt in der körperlichen Funktion (δ -3, $p=0,05$) (Tabelle A 12).

5.3.3 F6: Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden nach konventionellem im Vergleich zu hyperfraktioniert akzeleriertem Strahlentherapie schema bei gleichzeitiger Betrachtung von klinischen Outcomes

In die Multi-State-Modellierung traten die Patienten gemäß der Terzile der globalen Lebensqualität (Perzentile $Q_{1/3}$ 50,0, $Q_{2/3}$ 66,7) zu Baseline in den drei Lebensqualitätszuständen ‚gut‘, ‚moderat‘, ‚schlecht‘ bzw., falls keine Lebensqualitätserhebung vorhanden war, im Stadium ‚nicht definiert‘ ein. In guter Lebensqualität befanden sich 19%, in moderater Lebensqualität 50% und in schlechter Lebensqualität 23% der Patienten (Tabelle 5-14).

Tabelle 5-14: Verteilung der Patienten in den Lebensqualitätszuständen zu Baseline in der CHARTWEL-Studie

	Konventionelle Fraktionierung (n=79)	CHARTWEL (n=81)	Gesamt (n=160)
	n (%)	n (%)	n (%)
Globale Lebensqualität bei Baseline			
gut (67-100 Punkte)	15 (19,0)	16 (19,8)	31 (19,4)
moderat (50<67 Punkte)	41 (51,9)	39 (48,1)	80 (50,0)
schlecht (0<50 Punkte)	17 (21,5)	19 (23,5)	36 (22,5)
nicht definiert ¹	6 (7,6)	7 (8,6)	13 (8,1)

¹keine Lebensqualitätserhebung bei Baseline vorhanden

CHARTWEL: continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend-less

Anschließend durchliefen die Patienten, gemäß ihrer Verlaufsdaten in der Studie, das Modell in den definierten Zuständen (gute, moderate, schlechte Lebensqualität, progrediente Erkrankung und Tod) (vgl. Kapitel 4.3.4). Die stacked state occupation probability Plots für den konventionell fraktionierten und den CHARTWEL-Arm zeigen, wie wahrscheinlich es war, zu einem bestimmten Zeitpunkt in einem bestimmten Zustand zu sein (Abbildung 5-7). Die vertikalen Abstände zwischen benachbarten Linien zeigen die Wahrscheinlichkeiten für die Anteile an Patienten in den entsprechenden Zuständen zu einer gegebenen Zeit in der Studie an. Damit lassen sich die die Wahrscheinlichkeiten, sich in günstigeren oder ungünstigeren Lebensqualitäts- oder klinischen Zuständen zu befinden, zu jedem Zeitpunkt zwischen den Therapiearmen vergleichen. Der günstigste Zustand war "stable disease oder remission bei guter Lebensqualität", d. h. frei von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen und mit einer Lebensqualität ≥ 67 Punkte. In einer kumulativen Betrachtung können dann die Wahrscheinlichkeiten für die nächstgünstigeren Zustände "stable disease oder remission bei moderater Lebensqualität" (d. h. ohne lokalen Progress/Rezidiv oder Metastase bei einer Lebensqualität von 50-67 Punkten), "stable disease oder remission bei schlechter Lebensqualität" (d. h. ohne lokalen Pro-

gress/Rezidiv oder Metastase bei einer Lebensqualität <50 Punkte), „progrediente Erkrankung“ (d. h. lokaler Progress/Rezidiv und/oder Metastase) usw. schrittweise hinzuaddiert werden. Mit zunehmender Studiendauer war die kumulative Zahl klinischer Ereignisse (Lokalrezidiv, Fernmetastasen oder Tod) höher und die Wahrscheinlichkeit der Besetzung der Lebensqualitätszustände in stable disease oder remission entsprechend immer geringer.

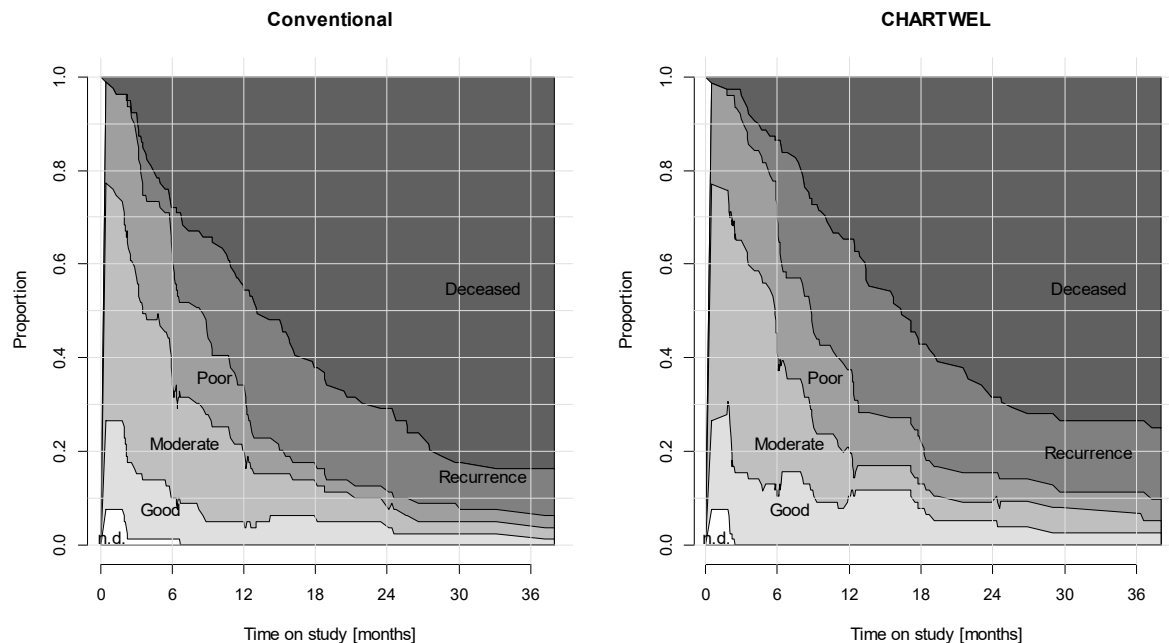


Abbildung 5-7: Stacked state occupation probabilities für die verschiedenen Zustände des Multi-State-Modells (gute Lebensqualität, moderate Lebensqualität, schlechte Lebensqualität, progrediente Erkrankung, Tod) stratifiziert nach Behandlungsarm
CHARTWEL, continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend-less, n. d.: not defined

Nach einem Jahr lag die Wahrscheinlichkeit, nach konventionell fraktionierter Strahlentherapie in stable disease oder remission bei guter globaler Lebensqualität zu sein, bei 5%. Die Wahrscheinlichkeit, in stable disease oder remission bei guter oder moderater globaler Lebensqualität zu sein, betrug 20%, bei beliebiger (guter, moderater oder schlechter) Lebensqualität 34% und die Wahrscheinlichkeit zu leben in stable disease, remission oder mit progredienter Erkrankung (bei beliebiger Lebensqualität) 54% (Abbildung 5-7, Tabelle 5-15). Im CHARTWEL-Arm lagen die Wahrscheinlichkeiten, in stable disease oder remission bei guter globaler Lebensqualität zu sein, entsprechend bei 10%, in stable disease oder remission bei guter oder moderater Lebensqualität bei 21%, in stable disease oder remission bei beliebiger Lebensqualität bei 38% und die Wahrscheinlichkeit zu leben bei 65%. Es fanden sich jeweils keine Anhaltspunkte für einen statistisch auffälligen Unterschied, auch nicht beim Vergleich der entsprechenden Wahrscheinlichkeiten nach zwei und drei Jahren (Tabelle 5-15).

Tabelle 5-15: Kumulative stacked state occupation probabilities nach einem, zwei und drei Jahren

	1 Jahr			2 Jahre			3 Jahre		
	KF	CW	<i>p</i> -Wert	KF	CW	<i>p</i> -Wert	KF	CW	<i>p</i> -Wert
	<i>P</i>	<i>P</i>		<i>P</i>	<i>P</i>		<i>P</i>	<i>P</i>	
Zustände, kumulativ									
stable disease oder remission in guter Lebensqualität	0,05	0,10	0,330	0,05	0,05	1,000	0,03	0,03	1,000
stable disease oder remission in guter oder moderater Lebensqualität	0,20	0,21	1,000	0,10	0,09	1,000	0,05	0,08	0,647
stable disease oder remission in guter, moderater oder schlechter Lebensqualität	0,34	0,37	0,787	0,13	0,16	0,772	0,08	0,11	0,595
lebend in stable disease, remission oder Progredienz ¹	0,54	0,65	0,216	0,29	0,32	0,857	0,16	0,27	0,172

Dargestellt sind die jeweiligen Wahrscheinlichkeiten aus dem Multi-State-Modell.

¹Progredienz war definiert als lokaler Progress/Rezidiv oder Fernmetastase

KF: Konventionell fraktionierte Strahlentherapie, CW: CHARTWEL, P: Anteil

6. Diskussion

6.1 Diskussion und Einordnung der Ergebnisse in den Forschungsstand

6.1.1 Diskussion der LARIS-Ergebnisse

6.1.1.1 Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden ≥ 1 Jahr nach Diagnose (F1)

Zusammenfassung der LARIS-Ergebnisse

Das Lebensqualitätsprofil von NSCLC-Überlebenden ≥ 1 Jahr nach Diagnose in Hinblick auf die *globale, Summary- und Funktionsskalen* reicht von 51 Punkten in der Rollenfunktion, 57 in der globalen Lebensqualität, 63 in der körperlichen Funktion, jeweils 64 Punkten in der emotionalen und sozialen Funktion, 68 im Summenscore bis hin zu 75 Punkten in der kognitiven Funktion. In den *Symptomscores* variiert die mittlere Lebensqualität der Patienten zwischen 55 Punkten bei Dyspnoe (QLQ-C30; 42 im QLQ-LC13), 49 bei Fatigue, 41 bei Husten, 38 bei Schlaflosigkeit, 36 bei anderen Schmerzen, 32 bei peripherer Neuropathie, 31 bei Schmerzen, 28 bei Schmerzen im Arm, 27 bei finanziellen Schwierigkeiten, 23 bei Brustschmerzen, 19 Punkten in Appetitlosigkeit, 18 bei Alopezie, 17 bei Obstipation, 14 Diarrhoe, 11 Dysphagie, jeweils 8 bei Übelkeit/Erbrechen und wundem Mund sowie 2 Punkten bei Hämoptysen. Patienten, die derzeit in oder kurz nach Behandlung sind, haben im Vergleich zu Patienten, deren letzte Lungenkrebsbehandlung ≥ 12 Monate zurück liegt, klinisch relevant höhere Symptomscores im Bereich Alopezie (Mittelwertsdifferenz (MD) 18 Punkte), Diarrhoe (MD 13 Punkte) und Appetitlosigkeit (MD 13 Punkte). Patienten, die eine Strahlentherapie des Thorax als Teil ihrer Lungenkrebsbehandlung durchlaufen haben, berichten häufiger über Husten (MD 11 Punkte) als Patienten ohne Strahlentherapie.

Diskussion und Einordnung in den Forschungsstand

Insgesamt haben Lungenkrebsüberlebende mit NSCLC in der globalen und den Funktionsskalen sowie in Symptomskalen deutliche Beeinträchtigungen der Lebensqualität. Gemäß TCIs sind alle Lebensqualitätsscores in den Funktionsskalen mit Ausnahme der sozialen Funktion im Bereich der klinischen Relevanz; kognitive Funktion liegt auf der Schwelle. In den Symptomskalen des QLQ-C30 sind die Lebensqualitätswerte bei Dyspnoe, Fatigue, Schmerz und finanziellen Schwierigkeiten klinisch relevant. Für die globale Lebensqualität, den Summenscore und die QLQ-LC13 Skalen liegen bislang keine entsprechenden TCIs vor.

Die im Literaturreview identifizierten Studien (vgl. Tabelle A 2 im Anhang und Kapitel 2.4) sind zwar heterogen im Hinblick auf die Patienten (u. a. Histologie, UICC-Stadien, Zeit seit Diag-

nose, Zeit seit letzter Behandlung), Behandlungen (Therapiemodalitäten), Studiendesign (Studientyp) sowie Methodik (PRO-Fragebögen), es finden sich jedoch auch einige Querschnittstudien mit Lungenkrebsüberlebenden, die die Lebensqualität ebenfalls mit dem EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 erhoben haben. Dies trifft beispielsweise auf die chinesische Studie mit 55 inoperablen NSCLC-Überlebenden von Ran et al. (167), die türkische Studie mit 28 NSCLC-Überlebenden nach verschiedenen Therapiemodalitäten von Ozturk et al. (199), die südkoreanische Studie mit 830 krankheitsfreien, operierten Lungenkrebsüberlebenden, die zum Teil zusätzlich andere Therapiemodalitäten erhalten haben, von Yun et al. (161) und mehrere weitere Studien mit operierten Lungenkrebsüberlebenden (160, 171, 172, 175, 177, 198, 205) zu. Im Vergleich zu den Teilnehmern an diesen Studien ist die Lebensqualität der von uns untersuchten Lungenkrebsüberlebenden in den meisten Dimensionen etwas geringer (vgl. Tabelle A 2 im Anhang). Insbesondere die Rollen- und emotionale Funktion sind bei den NSCLC-Überlebenden in unserer Studie häufiger beeinträchtigt und es werden mehr Probleme, insbesondere mit Dyspnoe und Fatigue, genannt. Dies mag an Unterschieden in den untersuchten Patientenpopulationen liegen, da die anderen Studien beispielsweise meist nur Patienten mit initialem Tumorstadium \leq III einschlossen. Teilweise wurden dabei auch nur krankheits- und behandlungsfreie Überlebende eingeschlossen oder solche, die nur einzelne Therapiemodalitäten erhalten haben. Aber auch weitere Selektionsmerkmale sowie kulturelle Einflüsse können nicht ausgeschlossen werden.

Dass Lungenkrebsüberlebende in den Symptomskalen am häufigsten klinisch relevante Beeinträchtigungen durch Atemnot, Fatigue und Husten³⁶ berichten, ist plausibel, da es sich dabei um häufige lungentumor- und therapieassoziierte Beschwerden handelt, ebenso wie Schlaflosigkeit, Neuropathie und Schmerzen (vgl. Kapitel 2.4.1, 2.4.2, Tabelle 2-3 und Tabelle 2-7). Die Lunge ist ein vitales Organ und die Atmung stellt eine lebenswichtige Funktion für den Organismus und dessen Leistungsfähigkeit dar. Durch Tumorinfiltration, Degeneration von gesunden Zellen, resektionsbedingte Volumenreduktion, Therapiekomplicationen u. v. m. kann die Lungenfunktion irreversibel beeinträchtigt werden. In der Folge können Patienten u. a. unter Atemstörungen, Atemnot oder Husten leiden.

Dyspnoe, eine subjektive Erfahrung von Atembeschwerden, bestehend aus qualitativ unterschiedlichen Empfindungen mit wechselnder Intensität, ist ein komplexes Symptom (377, 378). Das Erleben von Atemnot beruht auf Interaktionen zwischen mehreren physiologischen, psychologischen, sozialen und Umweltfaktoren (377). Bei den meisten Patienten beginnt Atemnot

³⁶ Keine Beurteilung der klinischen Relevanz anhand von TCIs möglich, da für EORTC QLQ-LC13-Skalen keine TCIs vorliegen.

mit einer physiologischen Beeinträchtigung entweder direkt oder indirekt durch den Tumor bedingt (z. B. Einengung der Luftwege, Atelektase oder Pleuraerguss, Anämie, Schmerzen, Herzfunktionsstörungen), die Tumorthherapie (Pneumonitis, Anämie, zytostatikabedingte Lungenschädigungen oder Herzinsuffizienz) oder durch andere Ursachen (respiratorische Komorbiditäten wie z. B. COPD, Lungenfibrose, Asthma, Herzerkrankungen oder Adipositas) (377, 379). Diese Beeinträchtigung führt zur Stimulation der pulmonalen und extrapulmonalen afferenten Rezeptoren und zur Übermittlung afferenter Informationen an die Großhirnrinde, wo sie als unangenehm empfunden wird (377). Ähnlich wie Schmerzen, kann Dyspnoe nur vom Patienten selbst wahrgenommen werden, da sie das bewusste Erkennen und Interpretieren von Sinnesreizen und deren Bedeutung beinhaltet (377). Insofern ist der Grad der Beeinträchtigung subjektiv. Negativere Beurteilungen hinsichtlich respiratorischer Belastung sind nicht zwingend auf einen objektiv höheren Grad an respiratorischer Belastung, gemessen anhand der Lungenfunktion, zurückzuführen (209). In leichteren Fällen äußert sie sich für den Patienten als Kurzatmigkeit bei Anstrengungen wie z. B. beim Treppensteigen, in schweren Fällen bereits in Ruhe. Insbesondere Ruhedyspnoe erzeugt bei den Betroffenen oft starke Gefühle der Beklemmung und Angst, was die Symptomatik weiter verschlechtern kann (379). Patienten, die unter Ruhedyspnoe leiden, haben häufig Angst zu ersticken, eine Urangst des Menschen. Dass Dyspnoe die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit erheblich beeinträchtigen kann (vgl. Kapitel 2.4.1) ist somit nachvollziehbar. Soziodemografische und klinische Faktoren, die die Beeinträchtigungen durch Dyspnoe erklären, werden in Kapitel 6.1.1.3 erörtert.

Trotz der Heterogenität zwischen den im Literaturreview identifizierten Studien und Abweichungen in den absoluten Punktwerten, stehen die Ergebnisse zur Art der häufigsten Symptombeeinträchtigungen bei NSCLC-Überlebenden im Einklang mit früheren Studien zur Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden. Demgemäß ergaben viele weitere Studien mit Lungenkrebsüberlebenden, dass es sich bei Dyspnoe um die Lebensqualitätsdimension handelt, die am häufigsten mit Beeinträchtigungen einhergeht. So zeigte nicht nur die US-Kohortenstudie von Yang et al. mit 447 Langzeitüberlebenden nach primärem NSCLC oder SCLC, dass anhaltende Dyspnoe und Lungeneinschränkungen für Lungenkrebsüberlebende die häufigsten Beeinträchtigungen darstellen und sich mit der Zeit oft noch verschlechtern (182). Auch in der US-Querschnittsstudie mit krankheitsfreien NSCLC-Langzeitüberlebenden von Sarna et al. (150, 207), der niederländischen Querschnittsstudie mit NSCLC-Überlebenden von Grutters et al. (158) sowie in zahlreichen Studien, die sich auf chirurgisch behandelte NSCLC-Überlebende fokussierten (160, 161, 191, 206, 241), erwies sich Dyspnoe als wichtiges Symptom, das bei Lungenkrebsüberlebenden mit einer schlechteren Lebensqualität und/oder Gesundheitszustand assoziiert ist.

Fatigue, ein subjektiver Zustand überwältigender, anhaltender Erschöpfung und verminderter Fähigkeit zu körperlicher und geistiger Arbeit, der nicht durch Ruhephasen gemildert wird (380), tritt sehr häufig als Begleiterscheinung der Erkrankung und ihrer Behandlung z. B. bei Chemo- oder Strahlentherapien auf. Sie persistiert bei vielen NSCLC-Überlebenden auch noch lange Zeit nach der Therapie (vgl. Kapitel 2.4.1 und 2.4.2). Da die meisten Lungenkrebsüberlebenden eine entsprechende Behandlung, häufig auch als multimodale Therapie, durchlaufen, erklärt sich die hohe Zahl an entsprechenden Symptomen. Zur Pathophysiologie existieren verschiedene Erklärungsansätze wie tumorbedingte entzündliche oder neurohormonelle Veränderungen, aber auch eine genetische Disposition (381, 382). *Fatigue* ist, wie Dyspnoe und Schmerz, ein subjektives Empfinden und multidimensional in ihrer Manifestation und Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten. Sie wird von den meisten Patienten als ein äußerst frustrierender Zustand körperlicher, emotionaler und kognitiver Erschöpfung und Müdigkeit erlebt, der den ganzen Menschen erfasst und die Bewältigung des täglichen Lebens sowie das Selbstwertgefühl erheblich beeinträchtigen kann (380, 381). Zahlreiche Faktoren wie Schmerzen, Schlafstörungen, psychische Belastung, unerwünschte Wirkungen von Medikamenten, Bewegungsmangel und Komorbiditäten können zur *Fatigue*last beitragen (381, 382). Soziodemografische und klinische Faktoren, die die klinisch relevanten Beeinträchtigungen durch *Fatigue* erklären, werden in Kapitel 6.1.1.3 erörtert. Auch in früheren Studien wird *Fatigue* als häufiges Symptom bei Lungenkrebsüberlebenden berichtet, das sich mit der Zeit oftmals weiter verschlechtert und mit einer geringen Lebensqualität einhergeht (161, 180, 182, 241).

Ebenso ist *Husten* ein häufiges Symptom unter Lungenkrebsüberlebenden, das in Folge der Erkrankung oder der Behandlung auftreten kann (383). Chronischer Husten wird von den Patienten oft als körperlich erschöpfend erlebt, kann das soziale Leben stören und verstärkt andere Symptome wie Schmerzen, Dyspnoe oder Schlaflosigkeit (378, 384, 385). Dass strahlentherapierte Lungenkrebsüberlebende mehr Husten haben als nicht strahlentherapierte Patienten, mag zum Teil mit der unterschiedlichen Behandlung einschließlich weiterer Behandlungsmodalitäten in Zusammenhang stehen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass sich die Subgruppen in verschiedenen Faktoren unterscheiden. So haben die von uns untersuchten Lungenkrebspatienten mit Strahlentherapie häufiger das initiale Tumorstadium III, Rezidive und respiratorische Komorbidität. Auch diese Faktoren könnten als Erklärung dienen. Analog zur LARIS-Studie wird Husten auch in früheren Studien als häufiges Symptom bei Lungenkrebsüberlebenden berichtet, das sich mit der Zeit oftmals weiter verschlechtert und mit einer geringen Lebensqualität einhergeht (161, 182, 241).

Schlafstörungen werden ebenfalls häufig von Krebspatienten berichtet. Auch Schlafstörungen können mit Komorbiditäten zusammenhängen, die ebenfalls häufig bei Lungenkrebspatienten

vorkommen. Beispiele hierfür sind Depressivität oder Ängstlichkeit sowie ein erhöhtes Maß an Stress und Schmerzen (203, 386, 387). So wurde bereits in früheren Studien Schlaflosigkeit als häufiges Symptom bei Lungenkrebsüberlebenden identifiziert (203, 235, 388). Beispielsweise fand eine Fall-Kontroll-Studie mit älteren Langzeitüberlebenden nach Lungenkrebs, dass Lungenkrebsüberlebende häufiger an Schlafstörungen leiden als nicht an Lungenkrebs erkrankte Menschen und diese mit einer schlechteren Lebensqualität verbunden sind (203).

Schmerzen bei Lungenkrebsüberlebenden können sowohl tumorbedingt, therapiebedingt, tumorassoziiert wie auch tumorunabhängig sein (389). Sie werden durch die Reizung spezieller peripherer Schmerzrezeptoren, den Nozizeptoren, ausgelöst und als elektrisches Signal entlang der Nervenfasern in das Rückenmark geleitet (389). Schmerzen sind ebenfalls ein subjektives Phänomen, auch wenn ihnen in der Regel eine objektivierbare körperliche Ursache zugrunde liegt (389). Nicht ausreichend behandelte Schmerzen bedeuten meist eine hohe Belastung für die Patienten und ihre Angehörigen (389). Soziodemografische und klinische Faktoren, die die klinisch relevanten Beeinträchtigungen durch Schmerzen erklären, werden in Kapitel 6.1.1.3 erörtert. Analog zur LARIS-Studie werden auch in früheren Studien Schmerzen als häufiges Symptom bei Lungenkrebsüberlebenden berichtet, die sich mit der Zeit oftmals weiter verschlechtern und mit einer geringen Lebensqualität einhergehen (161, 182, 241).

Ein weiteres Symptom, das v. a. als Folge der Behandlung mit Chemotherapie durch Schädigung peripherer Nerven eintreten kann, sind *periphere Neuropathien*. In der Regel bilden sie sich über Wochen oder Monate langsam zurück, oft sind sie jedoch auch irreversibel, was die häufige Nennung dieses Symptoms bei den von uns untersuchten Lungenkrebsüberlebenden erklärt (390). Die Patienten erleben dabei Gefühlsstörungen wie unangenehmes Kribbeln in Händen und Füßen, die sie bei alltäglichen Tätigkeiten wie Schreiben oder Auf- und Zuknöpfen von Kleidungsstücken beeinträchtigen können (390). Periphere Neuropathien werden auch in anderen Studien als Symptom von Lungenkrebsüberlebenden genannt und können sich negativ auf die Lebensqualität auswirken (235, 236).

Die größere subjektiv wahrgenommene *finanzielle Belastung* der Lungenkrebsüberlebenden in unserer Studie könnte auf verschiedene Aspekte zurückzuführen zu sein (vgl. Kapitel 2.4.4). Krebsbedingte Einkommensverluste, z. B. durch den Bezug von Erwerbsminderungsrente, können zu finanziellen Problemen führen. Da der durchschnittliche Zahlbetrag einer Erwerbsminderungsrente in der Regel deutlich unterhalb des durchschnittlichen Arbeitnehmernettoeinkommens liegt, kann eine dauerhafte krankheitsbedingte Erwerbsunfähigkeit bei fehlender privater Absicherung und frühem Eintrittsalter ein bedeutendes Armutsrisiko darstellen (391). Von unseren NSCLC-Überlebenden beziehen nach eigenen Angaben 10% eine Erwerbsminderungsrente. Eine weitere Analyse im Rahmen der LARIS-Studie ergab, dass über die Hälfte

der Lungenkrebspatienten, die vor der Diagnose erwerbstätig waren, nicht mehr in ihre Arbeitstätigkeit zurückkehrt (392). Neben Einkommensverlusten können aber auch Mehrausgaben im Sinne von out of pocket Kosten zur finanziellen Last beitragen (311, 316). Übereinstimmend fand eine südkoreanische Studie von Yun et al. eine hohe Symptomlast durch finanzielle Probleme bei Lungenkrebsüberlebenden (161). Eine zugehörige weitergehende Analyse zur Erwerbstätigkeit von Kim et al. (179) ergab, dass die krankheitsfreien Lungenkrebsüberlebenden nach der Behandlung eine, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, mehr als doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit haben, arbeitslos zu sein.

Dass in der Subgruppenanalyse Lungenkrebsüberlebende, die aktuell in oder kurz nach Behandlung sind, häufiger Alopezie, Diarrhoe und Appetitverlust berichten als diejenigen, deren letzte Behandlung ≥ 1 Jahr zurückliegt, erscheint plausibel. Es handelt sich bei den genannten Symptomen um akute Therapienebenwirkungen, die sich in der Regel nach Ende der Therapie wieder bessern. Allerdings sollten auch hier strukturelle Unterschiede zwischen den Subgruppen berücksichtigt werden. So haben die von uns untersuchten Patienten in Behandlung beispielsweise eine kürzere Zeit seit Diagnose, häufiger initiales Tumorstadium IV, Adenokarzinomhistologie, systemische Lungenkrebstherapien, Rezidive und keine regelmäßige körperliche Aktivität.

Im Hinblick auf die *globalen und Funktionsskalen* berichten Lungenkrebsüberlebende die häufigsten, klinisch relevanten Beeinträchtigungen in der Rollenfunktion, der globalen Lebensqualität³⁷, körperlichen sowie emotionalen Funktion. Dies ist nachvollziehbar, da sich die beschriebene körperliche Symptomlast, aber auch die psychische Belastung, auf die Fähigkeit, alltäglichen Beschäftigungen nachzugehen, auswirken kann. Insbesondere Dyspnoe sowie Fatigue können sich limitierend auf die Fähigkeit, sich körperlich anstrengen oder betätigen zu können, auswirken. Dies kann für die Patienten eine erhebliche Lebenseinschränkung, z. B. eine Beeinträchtigung der Erwerbsfähigkeit/Berufstätigkeit, Freizeitaktivitäten oder anderer Rollen, bedeuten. Ebenso ist die psychische Belastung von Lungenkrebspatienten auch noch lange Zeit nach der Phase des akuten Überlebens persistent (vgl. Kapitel 2.4.4), was die klinisch relevante Beeinträchtigung im Bereich der emotionalen Funktion erklärt. Lungenkrebsüberlebende sind nach der Erkrankung meist nicht nur durch vorhandene körperliche Defizite, z. B. eine Verminderung der Leistungsfähigkeit, Lungenfunktion sowie gegebenenfalls Körperbildveränderungen, gefordert, sondern auch durch die Erfordernis, einen Umgang mit dem Risiko eines Rezidivs zu finden sowie mit der wieder verstärkt erforderlichen Eigenverantwortung nach der Entlassung aus der engmaschigen Betreuung (393). Dies kann sehr belastend sein

³⁷ Keine Beurteilung der klinischen Relevanz anhand von TCIs möglich, da für globale Lebensqualität keine TCIs vorliegen.

und sich in Ängstlichkeit und Depressivität niederschlagen. Entsprechend dem multidimensionalen Konstrukt von Lebensqualität sind die Faktoren, die sich nicht nur auf einzelne Lebensqualitätsbereiche sondern auch auf die globale Lebensqualität der Patienten auswirken, vielfältig (vgl. Kapitel 2.4). Faktoren, die die Beeinträchtigungen der Lungenkrebspatienten in der globalen Lebensqualität, der körperlichen Funktion und emotionalen Funktion erklären, werden in Kapitel 6.1.1.3 erörtert. Globale Lebensqualität, körperliche, Rollen- und emotionale Funktion sind auch in der finnischen Studie von Rauma et al. mit 230 operierten NSCLC-Überlebenden 5 Jahre nach Diagnose die am häufigsten beeinträchtigten Funktionsscores (160). Selbiges trifft in der italienischen Studie mit resezierten NSCLC-Langzeitüberlebenden von Sterzi und Kollegen zu (175).

Die Bedeutung der Ergebnisse zur Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden wird insgesamt deutlich, wenn man sie mit den Ergebnissen einer Studie von Sarna et al. vergleicht, die bei 60 Patientinnen mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom im Mittel knapp ein Jahr nach Diagnose die Symptome identifizierten, die als am belastendsten empfunden werden (394). Dabei handelt es sich um Fatigue, Zukunftsängste, häufige Schmerzen, Schwierigkeiten beim Schlafen und Husten. Auch Gralla et al. (173) baten 660 Lungenkrebsüberlebende 20 häufige Probleme von Lungenkrebspatienten nach ihrer Wichtigkeit zu ordnen. Zu den als am wichtigsten bewerteten Bereichen gehören die globale Lebensqualität, das Aufrechterhalten der Unabhängigkeit, die Fähigkeit, normale Aktivitäten durchzuführen, die Fähigkeit zu Schlafen und nicht an Fatigue zu leiden. Daher ist es wichtig, Strategien zu fördern, die v. a. die durch Dyspnoe, Fatigue, Husten, Schlaflosigkeit, periphere Neuropathie und Schmerzen entstehende Symptomlast bei Lungenkrebsüberlebenden lindern sowie funktionale Beeinträchtigungen, v. a. im Hinblick auf die Ausübung tagtäglicher Beschäftigungen, körperlicher Aktivitäten, emotionaler Verfassung und sozialer Interaktion adressieren (vgl. Kapitel 6.3.1).

6.1.1.2 Lebensqualität im Vergleich zu anderen Personengruppen (F2)

Zusammenfassung der LARIS-Ergebnisse

Im Vergleich zur alters- und geschlechtsgleichen *Allgemeinbevölkerung in Deutschland* weisen NSCLC-Überlebende eine klinisch relevant schlechtere Lebensqualität in der globalen Lebensqualität (MD -10 Punkte) sowie in allen Funktionsskalen auf. Der Unterschied ist am größten in der Rollen- (MD -33 Punkte), sozialen (MD -27 Punkte) und körperlichen Funktion (MD -24 Punkte), gefolgt von emotionaler (MD -19 Punkte) und kognitiver Funktion (MD -15 Punkte). Auch alle Symptomskalen sind im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung klinisch relevant höher, mit Ausnahme von Übelkeit/Erbrechen und Schmerzen. Die größten Unterschiede sind zu verzeichnen bei Dyspnoe (MD 41 Punkte), Fatigue (MD 27 Punkte), Schlaflosigkeit (MD 21 Punkte) und finanziellen Problemen (MD 20 Punkte), gefolgt von Obstipation

und Appetitverlust (MD je 14 Punkte) sowie Diarrhoe (MD 11 Punkte). Bei Patienten, die in oder kurz nach Behandlung sind, sind die Unterschiede im Vergleich zur entsprechenden alters- und geschlechtsgleichen Allgemeinbevölkerung ausgeprägter als in der Subgruppe an Patienten, deren letzte Behandlung 12 Monate oder länger zurückliegt. Ebenso sind die Unterschiede zur Allgemeinbevölkerung größer bei Patienten, die eine thorakale Strahlentherapie durchlaufen haben als bei Patienten ohne Strahlentherapie.

Im Hinblick auf die globale Lebensqualität und die Funktionsskalen sind bei NSCLC-Überlebenden im Vergleich zu altersgleichen *Lungenkrebspatienten zu Beginn einer Akuttherapie* keine klinisch relevanten Unterschiede zu beobachten. In den Symptomskalen zeigt sich jedoch eine klinisch relevant schlechtere Lebensqualität der NSCLC-Überlebenden bei peripherer Neuropathie (MD 21 Punkte), anderen Schmerzen (MD 18 Punkte), Dyspnoe (C30: MD 15; LC13: MD 11 Punkte), finanziellen Problemen (MD 13 Punkte) und Schmerzen im Arm (MD 10 Punkte). Bei Patienten, die aktuell in oder kurz nach Behandlung sind, sind die Differenzen zu altersgleichen Lungenkrebspatienten zu Beginn der Akuttherapie insbesondere in den Funktionsskalen, aber auch in einzelnen Symptomskalen, ausgeprägter als in der Subgruppe an Patienten, deren letzte Behandlung 12 Monate oder länger zurückliegt. Selbiges ist zu beobachten beim entsprechenden Vergleich zwischen Patienten, die eine thorakale Strahlentherapie durchlaufen haben und denen, die keine solche durchlaufen haben.

Diskussion und Einordnung in den Forschungsstand

Generell sind somit deutliche Einschränkungen bei NSCLC-Überlebenden im Vergleich zur alters- und geschlechtsgleichen Allgemeinbevölkerung zu beobachten, insbesondere in Funktionen, die unmittelbar das tägliche Leben betreffen, wie Rollenfunktion, soziale und körperliche Funktion, ebenso hinsichtlich typischer Symptome von Lungenkrebsüberlebenden wie Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit und finanzielle Probleme. Erklärungen für die Unterschiede sind v. a. in der Erkrankung, ihrer Behandlung, assoziierten Komorbiditäten und Krankheitsfolgen zu finden und wurden bereits zuvor diskutiert (vgl. Kapitel 6.1.1.1). Die Ergebnisse zum Lebensqualitätsvergleich mit der Allgemeinbevölkerung decken sich weitestgehend auch mit der Einschätzung der klinischen Relevanz der Lebensqualitätsscores gemäß TCIs. Hervorzuheben ist jedoch, dass beim Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auch in der sozialen Funktion und hinsichtlich Schlafstörungen klinisch relevante Unterschiede zu beobachten waren.

Bei dem Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung sollte grundsätzlich berücksichtigt werden, dass neben den zuvor diskutierten erklärenden Faktoren prinzipiell auch nicht-kontrollierte Patienten- und Lebensstilfaktoren eine Rolle spielen können, da die Populationen nur hinsichtlich Alter und Geschlecht angeglichen sind (vgl. Kapitel 6.2.1). Beispielsweise können finanzielle

Probleme nicht nur infolge der Erkrankung eintreten, sondern es können auch sozioökonomische Strukturungleichheiten eine Rolle spielen. Lungenkrebspatienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufig eine etwas geringere sozioökonomische Position (vgl. Kapitel 2.4.4) und somit ein geringeres Einkommens- und Rentenniveau im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Krankheitsbedingte Einkommensverluste und out of pocket Kosten können sich daher leichter in finanziellen Problemen niederschlagen als bei Personen mit höherem Grundeinkommen. Entsprechende Strukturunterschiede können sich darüber hinaus in Unterschieden hinsichtlich Lebensstilfaktoren manifestieren, die wiederum mit vielen Bereichen der Lebensqualität assoziiert sind. So gilt es insgesamt zu beachten, dass die Lebensqualität von Lungenkrebspatienten oftmals bereits vor Beginn der Behandlung hinter der der altersgleichen Allgemeinbevölkerung zurück bleibt (200).

Verschiedene vorherige Studien haben ebenfalls einen Vergleich der Lebensqualität ihrer Lungenkrebsüberlebenden mit der der *Allgemeinbevölkerung* angestellt und zeigen ebenso deutliche Einschränkungen der Lebensqualität der Lungenkrebsüberlebenden. Rauma et al. (160) verglichen ihre resezierten NSCLC-Überlebenden beispielsweise mit der alters- und geschlechtsgleichen finnischen und deutschen Allgemeinbevölkerung sowie internationalen Allgemeinbevölkerungswerten aus dem EORTC Reference Values Manual. Hinsichtlich der Lebensqualität, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30, haben Lungenkrebsüberlebende sowohl im Vergleich zur deutschen als auch der internationalen Allgemeinbevölkerung eine klinisch relevant schlechtere Dyspnoe und körperliche Funktion. Auch in Bezug auf die Lebensqualität, gemessen mit dem 15D, sind Lungenkrebsüberlebende im Vergleich zur finnischen Allgemeinbevölkerung, insbesondere in den Dimensionen Atmung und Mobilität, beeinträchtigt. Zudem haben sie auch eine geringere Lebensqualität im 15D-Gesamtscore, Alltagsaktivitäten, Depressivität, Distress und Vitalität. In Bezug auf Sehen, Hören und mentale Funktion weisen sie jedoch bessere Lebensqualitätswerte als die finnische Allgemeinbevölkerung auf. Bereits einige Jahre zuvor wurde bei 31 pneumonektomierten NSCLC-Überlebenden, die aus demselben klinischen Tumorregister in Helsinki stammen, gezeigt, dass die Lebensqualität der Überlebenden, gemessen mit dem 15D, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant geringer ist (159). Eine italienische Studie (212) sowie eine schwedische Studie (210) konstatieren zudem einen deutlich geringeren Gesundheitszustand von Lungenkrebsüberlebenden im Vergleich zu Normwerten von gesunden Personen. Ähnlich wie bei den von uns untersuchten Lungenkrebsüberlebenden sind insbesondere die Rollenfunktion (körperlich und emotional) sowie die körperliche Funktion deutlich schlechter. Allerdings sind die Vergleichsdaten nicht standardisiert oder gematcht. Die südkoreanische Studie von Yun et al. vergleicht die Lebensqualität von 830 krankheitsfreien Lungenkrebsüberlebenden im Median 4 Jahre nach Diag-

nose mit einer propensity-score³⁸-gematchten Allgemeinbevölkerung (161). Die Lungenkrebsüberlebenden weisen dabei eine klinisch relevant schlechtere Lebensqualität in den Dimensionen Dyspnoe, Husten, Brustschmerz und finanzielle Probleme auf als die Allgemeinbevölkerung. In den Funktionsskalen und den anderen Symptomskalen sind, im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Studie, jedoch keine klinisch relevanten Unterschiede im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zu verzeichnen. Durch das propensity-score-Matching wurde in der Studie von Yun et al. der Einfluss weiterer erklärender Faktoren für die Lebensqualitätsunterschiede zur Allgemeinbevölkerung kontrolliert (z. B. sozioökonomischer Status, Komorbiditäten etc.).

Die Vergleiche mit den therapienaiven Lungenkrebspatienten stratifiziert nach Zeit seit letzter Behandlung spiegeln bisherige Erkenntnisse aus längsschnittlichen Untersuchungen wider (vgl. Kapitel 2.4.2). So kann sich die Lebensqualität von Lungenkrebspatienten im Verlauf einer Behandlung ändern. Unter Therapie oder kurz nach der Therapie ist die Lebensqualität, insbesondere bei operierten Patienten, zunächst meist schlechter als vor Beginn der Therapie (159, 241). Dies ist auch bei NSCLC-Überlebenden, die in oder kurz nach Behandlung sind, zu beobachten. Bei ihnen ist die Lebensqualität im Vergleich zu therapienaiven Lungenkrebspatienten, neben Symptomen wie Diarrhoe, Alopezie, Fatigue, Neuropathie, Schmerzen, auch in allen Funktionsskalen bis auf kognitive Funktion schlechter. Evidenz aus Längsschnittstudien zeigt, dass sich im Laufe der Zeit die Lebensqualität in einigen Bereichen häufig wieder erholt, in anderen, wie z. B. Dyspnoe, Fatigue, Schmerzen oder körperlicher Funktion sind die Einschränkungen jedoch oft auch lange Zeit nach der akuten Erkrankungs- und Behandlungsphase persistierend ((200-202, 234, 241)). So sind bei den LARIS-Lungenkrebsüberlebenden, die ≥ 12 Monate behandlungsfrei sind, weniger Unterschiede und nur in bestimmten Symptomskalen (u. a. Dyspnoe, Schmerzen und periphere Neuropathie) im Vergleich zu den therapienaiven Patienten zu beobachten.

Im Rahmen der Literaturrecherche wurde nur eine Studie gefunden, die ebenfalls einen Vergleich der Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden mit der von anderen *Lungenkrebspatienten vor Beginn einer Behandlung* anstellt. In der Untersuchung des Epidemiology and Genetics of Lung Cancer Research Program der Mayo-Klinik wurden die LCSS-Lebensqualitätsdaten von Lungenkrebsüberlebenden des Stadiums III-IV mit entsprechenden Werten von Lungenkrebspatienten vor Beginn einer Therapie verglichen. Außer in der Dimen-

³⁸ gebildet aus den Variablen Alter, Geschlecht, Region, Familienstand, Bildung, Einkommen, Erwerbsstatus, BMI, Alkoholkonsum, Rauchstatus und Komorbidität

sion symptomatische Belastung sind hierbei keine klinisch relevanten Unterschiede zu beobachten³⁹, weder bei Lungenkrebsüberlebenden ≤ 12 Monate nach Diagnose noch bei Lungenkrebsüberlebenden > 12 Monate (188, 395). Mangels entsprechender Referenzwerte war in der Studie ein Vergleich aller Lungenkrebsüberlebenden, d. h. einschließlich der Patienten mit Stadium I-II, mit Patienten vor Therapiebeginn nicht möglich.

6.1.1.3 Faktoren, die mit der Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden ≥ 1 Jahr nach Erstdiagnose assoziiert sind (F3)

Zusammenfassung der LARIS-Ergebnisse

Das Vorhandensein von erhöhter *psychischer Belastung* geht bei NSCLC-Überlebenden mit einer erheblich geringeren Lebensqualität (β |19-31|) in allen primären Lebensqualitätsskalen einher (Tabelle 6-1). Dahingegen ist ein höheres Maß an *körperlicher Aktivität* mit einer deutlich besseren Lebensqualität in allen primären Lebensqualitätsskalen (β |8-20| Punkte) bis auf emotionale Funktion verbunden. Auch Patienten, die sich *in oder kurz nach Behandlung* befinden, haben eine geringere Lebensqualität in allen Skalen (β |8-12|) bis auf emotionale Funktion und Schmerzen. Ein höheres *Nettoäquivalenzeinkommen* ist mit besserer Lebensqualität in der globalen Lebensqualität sowie Fatigue und Dyspnoe assoziiert (β |10-14|). Demgegenüber haben Patienten, die ausschließlich von *Erwerbsminderungsrente* leben, eine geringere Lebensqualität hinsichtlich körperlicher Funktion und Fatigue (β |10-11|). Darüber hinaus ist das UICC-Stadium *IIIA* bei Diagnose mit schlechterer Lebensqualität in der Dyspnoeskala assoziiert (β |10|). Zudem sind *höheres Alter* (β |9| Punkte) und *kardiovaskuläre Komorbidität* (β |6|) mit geringerer körperlicher Funktion assoziiert. *Respiratorische Komorbidität* geht ebenfalls mit schlechterer Lebensqualität in der körperlichen Funktion wie auch in der Dyspnoe Skala einher (β |4-5|). Die *Art der Lungenkrebsbehandlung* zeigt hingegen keinen Hinweis auf eine Assoziation mit der Lebensqualität.

³⁹ Dimensionen des LCSS-Fragebogens: Appetit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Hämoptyse und Schmerzen sowie symptomatische Belastung, Aktivitätsstatus und globale Lebensqualität

Tabelle 6-1: Zusammenhang von klinischen und soziodemographischen Faktoren mit der Lebensqualität

	Globale Lebensqualität	Körperliche Funktion	Emotionale Funktion	Fatigue	Schmerzen	Dyspnoe
Psychische Belastung ^h	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Körperliche Aktivität ^l	↑	↑	-	↑	↑	↑
Zeit seit letzter Behandlung ^f	↓	↓	-	↓	-	↓
Nettoäquivalenzeinkommen ^m	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Erwerbstätigkeitsstatus ^l	- ^e	↓	- ^e	↓	- ^e	↓
UICC-Stadium bei Erstdiagnose ^c	-	↓	-	-	-	↓
Alter bei Fragebogenerhebung ^b	-	↓	-	-	-	-
kardiovaskuläre Komorbidität ^g	-	↓	↓	-	- ^e	↓
respiratorische Komorbidität ^g	↓	↓	- ^e	↓	- ^e	↓
onkologische Komorbidität ^g	↓	- ^e	-	↓	- ^e	- ^e
Art der Lungenkrebsbehandlung ^d	-	- ^e	↓	-	-	-
Rauchstatus ⁱ	- ^e	↓	- ^e	-	- ^e	↓
Höchster Bildungsabschluss ^k	- ^e	- ^e	↑	- ^e	-	- ^e
Partnerschaft ^g	↑	- ^e	- ^e	- ^e	- ^e	- ^e
Geschlecht ^a	-	-	↓	-	-	-
Zeit seit Diagnose	- ^e	- ^e	- ^e	-	- ^e	-
Rezidiv/(weitere)Fernmetastasen	- ^e	- ^e	-	- ^e	-	- ^e
Histologie	- ^e	- ^e	- ^e	- ^e	- ^e	- ^e

↓ geringere Lebensqualität, ↑ höhere Lebensqualität, gefüllte Kästchen: Hinweis für eine Assoziation (p<0,01), schraffierte Kästchen: Anhaltspunkt für eine mögliche Assoziation (p<0,05), - keine Assoziation, ^aweiblich vs. männlich, ^b≥75 vs. <65, ^cIIIA vs. I, ^dOP+RT+ST vs. OP mono und OP+ST vs. OP mono,

^eeliminiert im Zuge der Rückwärts-Variablenselektion, ^faktuell in Therapie/<1 Monat seit letzter Therapie vs. ≥12 Monate seit letzter Therapie, ^gja vs. nein, ^hbelastet vs. nicht überschwellig belastet, ⁱaktueller vs. Nie-Raucher, ^j≥4 Stunden/Woche vs. keine und <4 Stunden/Woche vs. keine, ^kAbitur/Fachhochschule vs. Hauptschule/Volksschule/kein und Realschule/mittlere Reife vs. Hauptschule/ Volksschule/kein, ^lalleinig Erwerbsminderungsrente vs. erwerbstätig, ^mhoch vs. gering

Die zusätzlichen Analysen mit spezifischer Adjustierung zur Behandlung stützen grundsätzlich die Beobachtung, dass keine Assoziation zwischen der Art der Therapie und der Lebensqualität der Überlebenden besteht, abgesehen von einem Hinweis für eine geringere emotionale Funktion bei Patienten, die eine Operation plus systemische Therapie erhalten haben. Die Sensitivitätsanalyse mit binären Therapievariablen und Interaktionen zeigt zudem einen Hinweis auf schlechtere Lebensqualität durch Schmerzen für die Interaktion aus Operation plus Strahlentherapie. Die Subgruppenanalyse bei Patienten, deren letzte Lungenkrebsbehandlung mindestens ein Jahr zurückliegt, zeigt vergleichbare Ergebnisse. Lediglich die Assoziation von körperlicher Aktivität und Schmerzen findet sich nicht bei den behandlungsfreien Lungenkrebspatienten. Auch die Subgruppenanalyse mit Patienten, die eine thorakale Strahlentherapie durchlaufen haben, zeigt größtenteils vergleichbare Ergebnisse, jedoch finden sich keine der Hinweise auf Assoziation zwischen dem Einkommen, Erwerbstätigkeitsstatus, dem UICC-

Stadium oder dem Alter mit der Lebensqualität. Auch die Assoziation zwischen Zeit seit Therapie und globaler Lebensqualität ist nicht zu beobachten. Dahingegen ist bei strahlentherapierten Lungenkrebsüberlebenden eine Behandlungshistorie aus Operation und Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie mit einer schlechteren Lebensqualität hinsichtlich Schmerzen assoziiert.

Diskussion und Einordnung in den Forschungsstand

Erhöhte *psychische Belastung*, der zentrale Faktor, der mit schlechterer Lebensqualität in allen primären Lebensqualitätsskalen assoziiert ist, wird häufig in Folge einer (Lungen-)Krebserkrankung berichtet (234) und ist auch Gegenstand einer spezifischen Analyse auf der Grundlage der LARIS-Studiendaten (276). Die Beobachtung, dass 28% der Lungenkrebsüberlebenden eine erhöhte psychische Belastung berichten, liegt innerhalb der in der Literatur angegebenen 25% bis 40% der Krebsüberlebenden, die sich weiterhin psychisch belastet fühlen, oft so schwerwiegend, dass eine Intervention erforderlich ist (234). Erhöhte psychische Belastung kann durch vielfältige Faktoren, wie z. B. dem Umgang mit krankheits- und behandlungsbedingten Beeinträchtigungen oder Rezidivängsten ausgelöst werden (vgl. Kapitel 2.4.4 und 6.1.1.1) und wirkt sich auf alle untersuchten Lebensqualitätsskalen in klinisch relevantem Maße aus. Am stärksten ist der Zusammenhang mit der emotionalen Funktion. Dies ist auch erwartbar, da hierbei das gleiche Konstrukt mit unterschiedlichen Instrumenten erfasst wird (vgl. Kapitel 6.2.1). Darüber hinaus zeigt sich auch ein sehr deutlicher Zusammenhang mit den Symptomskalen Fatigue, Schmerz und Dyspnoe. Dieser Zusammenhang ist plausibel, da Schmerzempfinden, chronische Müdigkeit und Atemnot eng mit dem psychischen Befinden, Unruhe und Ängsten gekoppelt bzw. Ausdruck dessen sind (vgl. Kapitel 6.1.1.1). So setzen beispielsweise Entspannungs- oder Schmerzbewältigungsverfahren häufig darauf, zunächst eine ruhige Atmung zu erlangen.

Übereinstimmend ist erhöhte psychische Belastung auch in der US-amerikanischen Querschnittsuntersuchung von Sarna et al. der zentrale Faktor, der mit einer schlechteren Lebensqualität und geringem Gesundheitszustand bei krankheitsfreien NSCLC-Langzeitüberlebenden assoziiert ist (150). Dass psychisch hoch belastete Lungenkrebsüberlebende ihre Lebensqualität, unabhängig von ihrer körperlichen bzw. respiratorischen Funktion und demographischen Faktoren, anders einschätzen als psychisch nicht hochbelastete Überlebende, wird in einer qualitativen Untersuchung einer Subgruppe dieser Studie gezeigt: Lungenkrebsüberlebende mit hoher psychischer Belastung sprechen insgesamt negativer über ihre Erfahrungen in Bezug auf die zentralen Themen (existentielle Fragen, Gesundheit und Selbstfürsorge, körperliche Fähigkeiten, Anpassung und Unterstützung) als diejenigen mit geringerer psychischer Belastung (209). Auch in der Querschnittstudie von Ostroff et al. mit early-stage NSCLC-Patienten 1-6 Jahre nach Lungenoperation ist hohe psychische Belastung durch

Ängstlichkeit und/oder Depressivität neben Atemnot, der Faktor, der am stärksten mit verminderter Lebensqualität assoziiert ist (191). Weitere Studien bestätigen einen Zusammenhang zwischen psychischer Belastung und geringerer Lebensqualität (180) bzw. schlechterem Gesundheitszustand (218). Darüber hinaus zeigen Chan et al., dass ein ungedeckter psychologischer Unterstützungsbedarf bei Lungenkrebsüberlebenden mit geringerer Lebensqualität einher geht (176). Konsequenterweise sollten Strategien zur Linderung hoher psychischer Belastung bei Lungenkrebspatienten gefördert werden (vgl. Kapitel 6.3.1.3).

Dass *Körperliche Aktivität* eng mit einer Verbesserung der globalen Lebensqualität, der körperlichen Funktion, Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe verbunden ist, unterstreicht die Bedeutung von körperlicher Aktivität bei der Behandlung und Nachsorge von Lungenkrebs, wobei zu bedenken ist, dass diese Assoziation angesichts der querschnittlichen Datenerhebung auch bidirektional sein kann. Ein Zusammenhang scheint jedoch plausibel, da auch in anderen Studien, beispielsweise in zwei Untersuchungen der Mayo-Klinik-Kohorte, regelmäßige körperliche Aktivität mit besserer Lebensqualität und Symptomkontrolle einhergeht (183, 187) und die Patienten, die im Laufe der Zeit ihre körperliche Aktivität erhöhen, neben besserer Lebensqualität, auch geringere Schmerzen berichten (183). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der von uns untersuchten NSCLC-Überlebenden zeigt auch eine große chinesische Studie von Wang et al. mit über 700 Lungenkrebsüberlebenden, dass körperliche Aktivität, insbesondere ≥ 5 mal pro Woche, mit besserer Lebensqualität assoziiert ist (172). Zahlreiche weitere Studien mit Lungenkrebsüberlebenden finden bei höherer körperlicher Aktivität bessere Lebensqualitätswerte, ähnlich wie bei unseren Lungenkrebsüberlebenden, insbesondere der globalen Lebensqualität, Fatigue, körperlichen Funktion, Rollenfunktion, und Dyspnoe (165, 167, 170) sowie einen besseren Gesundheitszustand (194, 195, 214). Eine kanadische Studie mit 127 Lungenkrebsüberlebenden im Mittel sechs Jahre nach Diagnose zeigt darüber hinaus, dass ein überwiegend sitzender Lebensstil mit schlechterer Lebensqualität, mehr Fatigue sowie schlechterem körperlichem und funktionellem Wohlbefinden assoziiert ist (166). Obwohl die Studie keinen Zusammenhang zwischen objektiv bewerteter mäßiger bis starker körperlicher Aktivität und globaler Lebensqualität, körperlichem und funktionellem Wohlbefinden nachweisen konnte, zeigen die Autoren zumindest einen entsprechenden Zusammenhang mit leichter körperlicher Aktivität. Dies liegt vermutlich daran, dass nur wenige Patienten in der Studie mäßig bis stark körperlich aktiv waren und der Großteil der Lungenkrebsüberlebenden, aufgrund ihres reduzierten physiologischen Gesundheitszustandes, auf leichte körperliche Aktivität beschränkt sind. Auch andere Autoren bestätigen, dass sich etwa Dreiviertel der Lungenkrebsüberlebenden, gemessen an entsprechenden Empfehlungen, nicht ausreichend körperlich betätigt (193, 214). Die Tatsache, dass auch in unserer Studie immerhin rund ein Viertel

der NSCLC-Überlebenden⁴⁰ angibt, keine regelmäßige körperliche Aktivität auszuüben, deutet darauf hin, dass es eine wesentliche Untergruppe von Lungenkrebsüberlebenden gibt, die potenziell von Strategien profitieren könnten, die die körperliche Aktivität erhöhen (vgl. Kapitel 6.3.1.4).

Angesichts der oft belastenden Behandlung ist es nicht überraschend, dass die *aktuell oder kürzlich durchgeführte Lungenkrebsbehandlung* mit einer in vielen Dimensionen verminderten Lebensqualität einhergeht. Viele längsschnittliche Therapieuntersuchungen zeigen, dass es unter Therapie, insbesondere bei operierten Patienten und unter Chemotherapie, zunächst zu einer Verschlechterung der Lebensqualität kommt, bevor sich in einigen Bereichen mit der Zeit häufig wieder eine Besserung einstellt (159, 241). Wintner et al. fanden darüber hinaus, dass die Lebensqualität bei Patienten mit Chemotherapie ab der dritten Therapielinie schlechter wird (174). Da die Patienten in der LARIS-Studie gemäß Einschlusskriterien mindestens ein Jahr überlebt haben mussten, ist es wahrscheinlich, dass es sich bei den Überlebenden, die zum Befragungszeitpunkt in Therapie waren, um solche in einer höheren Therapielinie oder in Rezidivbehandlung handelt. Myrdal et al. fanden in ihrer Studie mit operierten Lungenkrebsbehandlungen zwar keinen Einfluss der Variable Zeit seit Operation (210), allerdings war bei allen befragten Patienten die Operation auch schon mindestens 4 Monate zuvor erfolgt, weshalb kein Vergleich der aktuell in Behandlung befindlichen Patienten mit solchen angestellt wird, bei denen längere Zeit nach der Behandlung vergangen ist.

Die Assoziation von *Einkommen* und Lebensqualität könnte zum Teil auch durch ein höheres Niveau an Bildung, die im weiteren Lebensverlauf erworben wurde, bedingt sein, da in den Modellen nur die primäre Schulbildung berücksichtigt ist. Die direkte Beziehung zwischen niedrigem Einkommen und schlechter Lebensqualität wird jedoch auch durch eine Reihe von Studien gestützt. So zeigen beispielsweise die Studienergebnisse einer großen Kohortenstudie mit Krebsüberlebenden aus Südostasien (darunter 226 Lungenkrebsüberlebende), dass die sozioökonomischen Variablen Haushaltseinkommen (niedrig vs. hoch), ökonomische Probleme und Fehlen bezahlter Arbeit alle mit niedrigerer Lebensqualität assoziiert sind (5). Ein hohes Einkommen und bezahlte Arbeit sind zudem mit geringerer psychischer Belastung assoziiert. Auch weitere Studien berichten einen Zusammenhang zwischen geringerem Einkommen und geringerer Lebensqualität (176) bzw. Gesundheitszustand (218, 224). Dieser Zusammenhang wird häufig über den Verlust der Arbeitstätigkeit und Leistungsfähigkeit sowie erhöhte psychische Belastung und höhere Symptombelastung in Folge finanzieller Probleme

⁴⁰ Bezogen auf alle NSCLC-Überlebenden mit Angaben zur körperlichen Aktivität (n=549).

und damit einhergehenden Einschränkungen des Lebens und der Rollenfunktion vermittelt (vgl. Kapitel 2.4.4 und 6.1.1.1)

Überlebende, die ausschließlich von *Erwerbsminderungsrente* leben, haben eine geringe körperliche Funktion und mehr Fatigue. Dies ist plausibel, da körperliche Beeinträchtigungen und Fatigue häufig dazu führen, dass die Betroffenen eine Erwerbsminderungsrente beantragen müssen (vgl. Kapitel 2.4.4 und 6.1.1.1). Eine erhebliche gesundheitliche Einschränkung ist zwingend erforderlich für den Bezug einer Erwerbsminderungsrente der gesetzlichen Rentenversicherung (391). Ein systematisches Review fand, dass bei Lungenkrebspatienten der Anteil der Personen, der vollständig wieder an ihren Arbeitsplatz zurückkehrt, im Vergleich zu anderen Krebspatienten deutlich niedriger ist (304). Entsprechend ist der Bezug von Erwerbsminderungsrente bei Lungenkrebspatienten häufiger anzutreffen. In der Studie von Ostroff et al. haben Lungenkrebsüberlebende, die in Rente oder erwerbsgemindert sind, einen signifikant geringeren Gesundheitszustand im körperlichen Summenscore als erwerbstätige Lungenkrebsüberlebende. In der zuvor diskutierten Analyse der südkoreanischen Studie zur Erwerbstätigkeit sind körperliche Beeinträchtigungen, Fatigue und Angst vor einer Verschlechterung der Gesundheit die häufigsten arbeitsbezogenen Probleme, die Lungenkrebsüberlebende ohne (bezahlte) Arbeit oder in Rente berichten (179). Dass körperliche Gründe, trotz hoher psychischer Belastung, bei der Aufgabe des Berufslebens bei Krebspatienten meist im Vordergrund stehen, wird auch in einer Untersuchung von Singer et al. deutlich. So sind alle gesundheitsbezogenen Vorruhestandsansträge von Krebspatienten aufgrund der malignen Erkrankung und keiner aufgrund von psychischer Komorbidität gewährt worden (305). Konträr zur Evidenz aus vorherigen Studien (vgl. Kapitel 2.4.4), haben die von uns untersuchten NSCLC-Überlebenden, die arbeitslos sind, keine geringere Lebensqualität als erwerbstätige NSCLC-Überlebende. Dies könnte daran liegen, dass aufgrund geringer Fallzahlen Überlebende, die angaben, arbeitslos zu sein, mit denen, die angaben, Hausfrau oder -mann zu sein, kombiniert wurden. Hierdurch kann es zu einer gewissen Verwässerung entsprechender Effekte kommen. Ebenso wird in anderen Studien die Kategorie Erwerbsminderungsrente oder Entsprechendes (z. B. disability pension) häufig nicht separat ausgewiesen, weshalb direkte Vergleiche nur eingeschränkt möglich sind.

Überlebende mit *UICC-Stadium IIIA* zum Zeitpunkt der Diagnose zeigen klinisch relevant mehr Beeinträchtigungen im Bereich Dyspnoe sowie einen Anhaltspunkt für geringere körperliche Funktion. Auch Patienten im Stadium IIIB zeigen entsprechende Beeinträchtigungen der Dyspnoe in ähnlicher Größenordnung, wenngleich, vermutlich der geringeren Patientenzahl in dieser Kategorie geschuldet, nur als Anhaltspunkt. Zusammengenommen scheinen Patienten mit initialem Stadium III also mehr Probleme im Bereich Dyspnoe zu haben als Stadium I Patien-

ten. Ob es sich bei dieser Beobachtung um einen unabhängigen Zusammenhang mit der Lebensqualität oder einen indirekten Effekt handelt, ist nicht abschließend zu beantworten. Neben direkten krankheitsbedingten Auswirkungen scheint ein Zusammenhang mit verschiedenen Aspekten der Behandlung plausibel. In diesem recht heterogenen Krankheitsstadium kommen häufig komplexe, multimodale Therapien zum Einsatz. Für die Art der Behandlung und das Auftreten von Rezidiven oder Metastasen nach der Diagnose sind die Modelle zwar kontrolliert, nicht jedoch für die Häufigkeit von Chemotherapiezyklen und anderen systemischen Therapien, Ausmaß der Resektion, Anzahl von Bestrahlungstherapien sowie weitere Therapien usw. Die Wahl der Kovariablen scheint in diesem Zusammenhang wichtig. So ist beispielsweise das UICC-Stadium in der Zusatzanalyse zur Behandlung mit spezifischem Adjustierungssatz nicht auffällig. Auch die Lungenfunktion zum Zeitpunkt der Diagnose oder weitere latente Variablen könnten in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen (vgl. Kapitel 6.2.1). Denkbar wäre auch eine stärkere Sensibilisierung auf Atembeschwerden bei Patienten, die eine komplexere Behandlung erhalten haben. Die bisherige Literatur erbringt hierzu uneindeutige Evidenz. So finden einige Studien keinen Zusammenhang zwischen initialem Tumorstadium und Gesundheitszustand (158, 210). In einer Untersuchung der Mayo-Klinik-Kohorte ist fortgeschrittenes Tumorstadium (III-IV), im Gegensatz zu den LARIS-Ergebnissen, zwar nicht mit schlechterer Dyspnoe, jedoch mit schlechterer globaler Lebensqualität, Effekt auf Aktivitäten, symptomatischer Belastung, Fatigue, Appetitverlust und Schmerzen verbunden (188). Auch eine türkische Studie konstatiert in univariaten Analysen einen Zusammenhang zwischen Tumorstadium IIIB und schlechterer Fatigue und Schmerzen (199). Vorherige Studien finden ferner, dass fortgeschrittenere Tumorstadien mit mehr ungedeckten Informations- und/oder Versorgungsbedarfen einhergehen (228), welche bei Lungenkrebsüberlebenden wiederum mit geringerer Lebensqualität assoziiert sind (176).

Die Beobachtung, dass ein *höheres Alter* der NSCLC-Überlebenden mit geringerer körperlicher Funktionsfähigkeit einhergeht, ist schlüssig und deckt sich mit Befunden aus bisherigen Studien. So zeigen unter anderem Yang et al. (182), Ran et al. (167), Sarna et al. (150) und weitere Autoren (198) einen entsprechenden Zusammenhang zwischen höherem Alter und geringerer körperlicher Funktion. In anderen Bereichen der Lebensqualität wurden bei den von uns untersuchten NSCLC-Überlebenden keine Alterseffekte beobachtet. Hierzu ist die bisherige Literatur nicht eindeutig. So gibt es Studien, die insgesamt keine Altersunterschiede finden (158, 210), solche die ebenfalls keine Unterschiede in der globalen Lebensqualität zeigen (188, 198), solche die eine geringere Lebensqualität bei höherem Alter beobachten, jedoch in anderen Bereichen, wie z. B. der globalen Lebensqualität (167, 200), Fatigue oder Dyspnoe (167, 198), wie auch Studien, die eine bessere Lebensqualität bei älteren Patienten beobachten, z. B. im Hinblick auf die mentale Dimension (191) oder Symptome (175).

Komorbide Erkrankungen, wie respiratorische und kardiovaskuläre Krankheiten, sind weit verbreitet und tragen vorwiegend zum Verlust der körperlichen Funktionsfähigkeit bei (148) (vgl. Kapitel 2.4.3). Da viele Lungenkrebsüberlebende in der Vergangenheit stark geraucht haben, ist dies, bei den zudem meist älteren Betroffenen, nicht überraschend (206). Auch bei den von uns untersuchten NSCLC-Überlebenden waren entsprechende Komorbiditäten in der Anamnese häufig, wenngleich nicht alle Komorbiditäten Symptome oder Beeinträchtigungen verursachen müssen, sofern sie effektiv behandelt werden. Gleichwohl zeigt sich ein Zusammenhang mit der Lebensqualität, analog zur bisherigen Evidenz. So ist das Vorhandensein bzw. eine höhere Anzahl an Komorbiditäten in vielen Studien mit geringerer körperlicher Funktion bzw. Gesundheitszustand assoziiert (150, 167, 191, 199, 206). Auch der Zusammenhang zwischen respiratorischer oder kardiovaskulärer Komorbidität und geringerer Lebensqualität hinsichtlich Dyspnoe wird in vorherigen Studien festgestellt (161, 167, 172). Darüber hinaus findet sich auch Evidenz für die möglichen Assoziationen von kardiovaskulären und/oder respiratorischen Komorbiditäten und geringerer globaler Lebensqualität sowie schlechterer Fatigue (161, 167, 172). Wang et al. untersuchten in ihrer Stichprobe von über 700 Lungenkrebsüberlebenden den Zusammenhang verschiedener Arten von chronischen Komorbiditäten mit der Lebensqualität (172). Dabei sind insbesondere kardiologische und respiratorische Komorbiditäten wie auch Muskel-Skelett-Erkrankungen mit geringerer Lebensqualität in fast allen Dimensionen des EORTC QLQ-C30 assoziiert (β |4-13|). Am stärksten ist hierbei der Zusammenhang zwischen respiratorischer Komorbidität und Dyspnoe, was angesichts des weiteren Einflusses auf die Lunge und ihre Funktion schlüssig und konsistent zu den LARIS-Ergebnissen ist. Erkrankungen des Verdauungssystems und Diabetes Mellitus beeinträchtigen in geringerem Ausmaß einzelne Lebensqualitätsskalen, jedoch nicht in klinisch relevantem Ausmaß. Hypertension zeigt keinen Zusammenhang mit der Lebensqualität (172). Sterzi et al. (175) berichten in ihrer Studie darüber hinaus, dass das Ausmaß der Beeinträchtigung der Symptome mit der Schwere der Komorbidität zusammenhängt. Für einen Zusammenhang zwischen weiteren onkologischen Komorbiditäten und beeinträchtigter Lebensqualität finden sich bei den von uns untersuchten NSCLC-Überlebenden keine Hinweise, sondern lediglich Anhaltspunkte für mögliche Beeinträchtigungen der globalen Lebensqualität und Fatigue. Ozturk et al. (199) finden ebenso keine Korrelation zwischen sekundärer maligner Erkrankung und der Lebensqualität bei strahlentherapierten Lungenkrebsüberlebenden.

Die bislang erhaltene *Art der Lungenkrebsbehandlung* liefert bei den von uns untersuchten NSCLC-Überlebenden nur schwache Evidenz für einen Zusammenhang mit der Lebensqualität. Die zusätzlichen Analysen deuten lediglich darauf hin, dass Patienten, die sowohl operiert werden als auch eine systemische Therapie erhalten, eine geringere emotionale Lebensqua-

lität haben und dass Patienten, die eine Kombination aus Operation und Strahlentherapie erhalten, mehr Schmerzen haben. Ran et al. finden ebenfalls eine Assoziation der Behandlungsart mit geringerer emotionaler Funktion, allerdings mit simultaner Radiochemotherapie (167). Kombinierte Radiochemotherapie ist auch bei Grutters et al. negativ mit dem Gesundheitszustand assoziiert (158). Yun et al. stellen fest, dass eine komplexe Behandlung aus Operation plus Chemotherapie plus Strahlentherapie mit geringerer Lebensqualität u. a. in der körperlichen Funktion, der Rollenfunktion, sozialen Funktion, Dyspnoe und finanziellen Problemen assoziiert war (161). Andere Studien finden keinen Zusammenhang zwischen Art der Behandlung und Lebensqualität bei Lungenkrebsüberlebenden (199). Die inkonklusive Evidenzlage basierend auf epidemiologischen Studien mit Lungenkrebsüberlebenden spiegelt die inhärenten Limitationen zu dieser Fragestellung wider. So sind pauschale Aussagen über den Zusammenhang einzelner Therapiemodalitäten mit der Lebensqualität über die Gesamtheit aller Lungenkrebsüberlebenden schwierig, da sowohl deren Einsatz als auch Outcome sehr stark von verschiedenen Faktoren (Patientensubpopulation, Histologie, Stadium, Vorbehandlung, Komorbiditäten, Komplikationen/Nebenwirkungen, Allgemeinzustand, Alter, Patientenpräferenz, State of the Art, Infrastruktur der behandelnden Klinik, Erfahrung des Arztes (Operators) usw.) abhängen und sich die Behandlungscharakteristika auch innerhalb einer Behandlungsmodalität oft stark unterscheiden (Art des Wirkstoffes, Resektionsmethode oder Strahlentherapie).

Andere in der Literatur berichtete Zusammenhänge mit der Lebensqualität bei Lungenkrebsüberlebenden können in unseren Analysen nicht bestätigt werden oder liefern nur schwache Evidenz im Sinne von Anhaltspunkten für mögliche Assoziationen. Bei einigen Faktoren herrschte bislang auch noch eine inkonsistente oder geringe Datenlage (vgl. Kapitel 2.4 und 3.1). Bei den von uns untersuchten NSCLC-Überlebenden finden sich keine Zusammenhänge der Lebensqualität mit *Rezidiven, Histologie und Zeit seit Erstdiagnose*. Hinsichtlich *Geschlecht, Bildung, feste Partnerschaft und weitere onkologische Erkrankungen* zeigen sich lediglich Anhaltspunkte für mögliche Assoziationen in vereinzelt Lebensqualitätsdimensionen. Auch hinsichtlich des *Rauchstatus* finden sich Anhaltspunkte für einen Zusammenhang mit der körperlichen Funktion und Dyspnoe. Bei einzelnen Variablen mag dies gegebenenfalls auch mit der Art der berücksichtigten Variable zusammenhängen, z. B. wurde in der vorliegenden Arbeit Bildung anhand des höchsten Schulabschlusses herangezogen. Da die Patienten jedoch schon älter sind, könnte die Bildung, die im weiteren Lebensverlauf erworben wurde, d. h. einschließlich der Berufsbildung und/oder beruflichen Stellung, möglicherweise relevanter sein. Davon abgesehen kann der Umstand, dass andere Studien mitunter entsprechende Zusammenhänge finden, zu einem gewissen Grad auch an den berücksichtigten Kovariablen

liegen. So lässt sich beispielsweise ein möglicher Effekt des Auftretens von Rezidiven/Metastasen oder der Zeit seit Erstdiagnose zum Teil auch durch die Variable Zeit seit letzter Behandlung bzw. derzeitige Behandlung abbilden. Das Set an berücksichtigten Kovariablen variiert generell stark zwischen den Studien und häufig finden sich keine Angaben dazu, ob Multikollinearität, theoretische Vorüberlegungen hinsichtlich konfundierender Effekte usw. bei der Modellbildung berücksichtigt wurden.

Die Ergebnisse implizieren, dass Strategien, die die identifizierten Faktoren beeinflussen, also u. a. depressive Symptome lindern und körperliche Aktivität verbessern, zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen können. Entsprechende Strategien und daraus resultierende Empfehlungen zur Versorgung werden in Kapitel 6.3.1 erläutert.

6.1.2 Diskussion der CHARTWEL-Ergebnisse

6.1.2.1 Lebensqualität im Verlauf nach Strahlentherapie (F4)

Zusammenfassung CHARTWEL-Ergebnisse

Das Lebensqualitätsprofil von NSCLC-Patienten zu Beginn einer Strahlentherapie im Hinblick auf die globale, Summen- und Funktionsskalen reicht von 57 Punkten in der globalen Lebensqualität, 68 Punkten in der emotionalen Funktion, 70 in der Rollenfunktion, 80 im Summenscore, 81 in der sozialen Funktion, 86 in der kognitiven Funktion bis hin zu 92 Punkten in der körperlichen Funktion. In den Symptomscores berichten die Patienten zu Beginn der Strahlentherapie die meisten Beeinträchtigungen bei Husten (36 Punkte), Dyspnoe (QLQ-C30: 35 Punkte; QLQ-LC13: 22 Punkte), Fatigue (35 Punkte), Schlaflosigkeit (29 Punkte) und Schmerzen (20 Punkte). Die geringsten Beeinträchtigungen verzeichnen die Symptome Hämoptysen (9 Punkte), Obstipation (8 Punkte), Diarrhoe (7 Punkte), Übelkeit/Erbrechen, Dysphagie und wunder Mund (jeweils 4 Punkte). Klinisch relevante *Änderungen in den ersten drei Jahren* nach Randomisierung sind zwischen den einzelnen Zeitpunkten bei der Rollenfunktion und der kognitiven Funktion zu beobachten, insgesamt jeweils mit abnehmendem Trend. In den Symptomskalen ist bei Fatigue, den beiden Dyspnoeskalen und bei Husten ein zunehmender Trend zu beobachten. Dysphagie, Appetitverlust und Obstipation nehmen zu Beginn bis Woche 8 klinisch relevant zu und danach wieder ab. Schmerzen (QLQ-C30) und andere Schmerzen schwanken zwischen den Zeitpunkten insgesamt jedoch eher mit zunehmender Tendenz. Alopezie schwankt ebenfalls, insgesamt jedoch eher mit abnehmendem Trend. Stratifiziert nach Behandlungsarm ist der deskriptive Verlauf hinsichtlich Fatigue, den beiden Dyspnoeskalen, Husten, Appetitverlust und Schmerzen (QLQ-C30) im konventionell fraktionierten Arm ungünstiger als unter CHARTWEL. Ferner ist die Lebensqualität bezüglich emotionaler Funktion und Schlaflosigkeit insgesamt im konventionellen Arm etwas geringer.

Diskussion und Einordnung in den Forschungsstand

Insgesamt ist die funktionale Lebensqualität von NSCLC-Patienten zu Beginn der Strahlentherapie verhältnismäßig gut, mit Ausnahme von Beeinträchtigungen der emotionalen Funktion. Beeinträchtigungen in den Symptomen betreffen vorwiegend Husten und Dyspnoe sowie Fatigue, Schlaflosigkeit und Schmerzen. Gemäß TCIs sind die Lebensqualitätsscores bei emotionaler Funktion und Dyspnoe im Bereich der klinischen Relevanz. Fatigue und Schmerzen liegen zwar in der Nähe der Schwelle, jedoch noch unterhalb der klinischen Relevanz.

Die geringe Lebensqualität in der *emotionalen Funktion* drückt das hohe psychische Belastungsempfinden in dieser Phase des Survivorship-Kontinuums, dem akuten Überleben, aus. Nach dem Schock der Diagnose wirkt die Aussicht auf Therapie, d. h. der Erkrankung aktiv begegnen zu können, auf viele Patienten zwar hoffnungspendend und wieder etwas stabilisierend (393). Gleichzeitig bleibt jedoch ein hohes Maß an Unsicherheit und Ungewissheit, ob die Therapie anschlagen wird, auf welche Weise sich Nebenwirkungen manifestieren und wie sich die Prognose und das weitere Leben entwickeln werden. Die gute Lebensqualität hinsichtlich körperlicher Funktion spiegelt die Einschlusskriterien der Studie wider, denen zufolge Patienten mit normaler, uneingeschränkter Aktivität oder mit Einschränkungen nur bei körperlicher Anstrengung (WHO-Performance-Status 0-1) sowie Tumorcharakteristika, die eine kurative Strahlentherapie zulassen, selektiert wurden. Dies mag auch zu den verhältnismäßig geringen Beeinträchtigungen in den anderen Funktionsskalen beitragen.

Die Lebensqualitätswerte in den Symptomskalen spiegeln die Prävalenz der typischen tumor- und behandlungsassoziierten Symptome wider. *Dyspnoe und Husten* sind, auch für die NSCLC-Patienten zu Beginn einer Strahlentherapie, die vorherrschenden respiratorischen Symptome. Die häufigsten allgemeinen Symptome sind, ähnlich wie den NSCLC-Überlebenden ≥ 1 Jahr nach Diagnose, *Fatigue, Schlaflosigkeit und Schmerzen*. Diese Symptome lassen sich, wie bereits in Kapitel 2.4 und 6.1.1.1 beschrieben, auf die Erkrankung zurückführen, können jedoch auch durch Komorbiditäten oder eine vorausgegangene Therapie bedingt sein. So haben immerhin 19% der von uns untersuchten Strahlentherapiepatienten zuvor eine Chemotherapie erhalten.

Die klinisch relevanten Abnahmen der *Rollen- und kognitiven Funktion* über drei Jahre hinweg können sowohl mit kurz- und langfristigen Effekten der Behandlung als auch der Erkrankung zusammenhängen. Während Einschränkungen bei den früheren Messzeitpunkten eher auf tumorbedingte Beeinträchtigungen sowie auf behandlungsbedingte Toxizitäten zurückzuführen sind, spiegeln spätere Einschränkungen eher das Fortschreiten des Tumors wider (396). Gleichzeitig sind aber auch Einflüsse des zunehmenden Alters, welches zu Beginn der Therapie im Mittel bei 69 Jahren lag, und von fortschreitenden Komorbiditäten denkbar.

Die Zunahme an *Fatigue*, *Dyspnoe* und *Husten* sowie tendenziell auch *Schmerzen* über die Zeit unterstützt die Beobachtung bei NSCLC-Überlebenden ≥ 1 Jahr nach Diagnose, dass diese Symptome dauerhafte Begleiterscheinungen der Erkrankung und Therapie während der Phase des akuten Überlebens sind, aber auch über die Phase des erweiterten und dauerhaften Überlebens hinweg persistieren und sich im weiteren Verlauf, möglicherweise auch durch Rezidive und/oder weitere Therapien, weiter verschlechtern. Auch Komorbiditäten können zu einer Verstärkung der Symptomlast beitragen. So leiden Lungenkrebspatienten aufgrund des Tabakkonsums häufig bereits vor der Lungenkrebsdiagnose unter COPD. Die damit einhergehende eingeschränkte Lungenfunktion und Symptomlast an Atemnot und Husten können sich durch die Erkrankung und Therapie weiter verschlechtern. Die Bedeutung dieser Symptome für den Patienten wurde bereits in Kapitel 6.1.1.1 diskutiert. Kurzfristige behandlungsbedingte Symptome wie Dysphagie, Appetitverlust und Obstipation erholen sich nach Therapieende dahingegen relativ schnell wieder und zeigen keine langfristigen Beeinträchtigungen.

Das Literaturreview zu Lebensqualität nach hyperfraktioniert und/oder akzelerierten Strahlentherapie erbrachte einige Studien, in denen die Patienten ebenfalls in mindestens einem Arm eine modifizierte Strahlentherapie erhalten haben (Tabelle A 3 im Anhang). Die Anzahl dieser Studien mit Lebensqualitätserhebung, insbesondere mit langer Nachbeobachtung, ist jedoch begrenzt. Viele der Studien, in denen entsprechende Strahlentherapieeschemata untersucht wurden, wurden Ende der 1990er oder Anfang der 2000er Jahre durchgeführt. Damals war die Erfassung der Lebensqualität noch nicht so häufig wie in der heutigen Forschung zu Krebstherapien.

Mehrere dieser Studien untersuchten die Lebensqualität über einen *kurzfristigen Zeitraum* während und nach der Therapie. In der Studie von Schumacher et al. (250) wird die Lebensqualität von 50 NSCLC-Patienten mittels EORTC-Fragebögen nach Induktionstherapie, gefolgt von entweder hyperfraktionierter Strahlentherapie plus Chemotherapie und anschließender Operation (Arm A) oder Operation und anschließender konventioneller Strahlentherapie (Arm B), bis zum Ende der Behandlung untersucht. Bei Patienten in beiden Behandlungsarmen nimmt die körperliche Funktion ab, während Dyspnoe, Fatigue, Schmerzen und periphere Neuropathie von Beginn bis zum Ende der Behandlung zunehmen. In Arm A nimmt Hämoptyse bis zum Ende der Therapie ab. In Arm B kommt es zusätzlich zu einer Verschlechterung der Symptome, Appetitverlust, finanziellen Problemen und Schmerzen in der Brust. Ein Langzeit-Follow-up der Lebensqualität ist laut Autoren geplant (250). Eine entsprechende Publikation konnte zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Arbeit jedoch nicht gefunden werden. In der einarmigen ECOG-4593-Studie von Auchter et al. (251) wurde die Lebensqualität von 30 NSCLC-Patienten nach hyperfraktioniert akzelerierter Strahlentherapie bis 4 Wochen nach der

Therapie mit Hilfe des FACT-L-Fragebogens gemessen. Vor Beginn der Therapie ist die Lebensqualität am geringsten in den Skalen funktionales Wohlbefinden, in der Lungenkrebssubskala, im emotionalen Wohlbefinden und, ähnlich wie bei den Patienten in unserer Studie, besser im körperlichen Wohlbefinden sowie sozialen/familiären Wohlbefinden und der Arztbeziehung. Relevante Verschlechterungen bis zum Ende der Strahlentherapie ergeben sich nur im körperlichen und funktionalen Wohlbefinden, die sich 4 Wochen nach der Therapie jedoch wieder auf Ausgangsniveau normalisieren. Das emotionale Wohlbefinden steigt hingegen bis Ende der Therapie und nochmals bis 4 Wochen danach. Hallqvist et al. (247) untersuchten in einer 3-armigen Studie die Lebensqualität mittels EORTC-Instrumenten von 154 Lungenkrebspatienten nach Induktionstherapie gefolgt von hyperfraktioniert akzelerierter Strahlentherapie oder konventioneller Strahlentherapie plus täglich Paclitaxel oder wöchentlich Paclitaxel oder Cetuximab bis 3 Monate nach der Strahlentherapie. Die Lebensqualität zu Baseline ist insgesamt sehr ähnlich zu der der Patienten in der CHARTWEL-Studie. In den globalen und Funktionsskalen reicht die Lebensqualität von 61 Punkten in der globalen Lebensqualität bis hin zu 80 Punkten in der körperlichen und 85 in der kognitiven Funktion. Die häufigsten Symptombeeinträchtigungen sind analog Husten, Fatigue, Schlaflosigkeit, Dyspnoe und Schmerzen. Über den Nachbeobachtungszeitraum von 3 Monaten kommt es zu klinisch relevanten Verschlechterungen in der körperlichen Funktion, Rollenfunktion und sozialen Funktion. Hinsichtlich der Symptome gibt es, ähnlich wie bei den Patienten in unserer Studie, eine Verschlechterung hinsichtlich Dyspnoe und Husten. Zudem verschlechtert sich auch Dysphagie v. a. 4-6 Wochen nach Ende der Therapie und Obstipation am Ende der Therapie klinisch relevant. Beide relativieren sich danach aber wieder, ähnlich wie in der CHARTWEL-Studie.

Wenige Studien untersuchten die Lebensqualität über einen *längerfristigen Zeitraum* von mindestens einem Jahr. In der zu Beginn beschriebenen CHART-Studie (vgl. Kapitel 2.1.5.3) werden von 356 NSCLC-Patienten Symptome über einen Zeitraum von 2,5 Jahren mit der Rotterdam Symptom Checklist erfasst. Es werden allerdings nur Einzelitems berichtet und keine Skalen berechnet (252). Zu den am häufigsten berichteten Symptomen zu Beginn der Behandlung gehören Husten und Kurzatmigkeit sowie Fatiguesymptome (Müdigkeit, Energielosigkeit), psychische Belastung (Besorgnis, Ängstlichkeit, Ruhelosigkeit) sowie Schlaflosigkeit (252). Obwohl die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Umrechnung in Punktwerte nicht unmittelbar mit den Ergebnissen unserer Studie vergleichbar sind, zeigt sich doch ein ähnliches Muster der am häufigsten genannten Symptome vor Beginn der Therapie. Im weiteren Verlauf beschreiben die Autoren jeweils die Symptome, die am meisten beeinträchtigt sind, gemäß dem

Anteil der Patienten, die das Symptom mit ‚mäßig‘ oder ‚sehr‘⁴¹ bewerten. Insgesamt gibt es nur wenige Änderungen über die Zeit. Im Gegensatz zu den Patienten in unserer Studie nimmt der entsprechende Anteil hinsichtlich Hustens etwas ab. Auch bezüglich Kurzatmigkeit, Müdigkeit und Besorgnis ist der Anteil nach zwei Jahren geringfügig zurückgegangen. Energielosigkeit, Ängstlichkeit, Unruhe, Schlaflosigkeit und Schmerzen bleiben etwa konstant. Stratifizierte Vergleiche nach Therapiearm zeigen insgesamt wenig Unterschiede in den entsprechenden Symptomen. Nach einem Jahr ist der Anteil der Patienten, die mäßig oder sehr durch Schmerzen beeinträchtigt sind, im CHART-Arm etwas höher. Dieser Unterschied relativiert sich aber zum 2-Jahres-Zeitpunkt. Nach 2 Jahren war der entsprechende Anteil hinsichtlich Kurzatmigkeit ebenfalls im CHART-Arm etwas höher (252). Zudem wurde im Juli 2020 eine Studie von Bütof und Kollegen (245) abgeschlossen, die akzelerierte Strahlentherapie vs. konventionelle Strahlentherapie nach Operation bei NSCLC-Patienten vergleicht und die Lebensqualität über 3 Jahre nachverfolgt. Zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Arbeit konnte jedoch noch keine Publikation der Ergebnisse gefunden werden.

Darüber hinaus haben Langendijk et al. (211) die Lebensqualität von inoperablen NSCLC-Patienten nach radikaler, konventionell fraktionierter Strahlentherapie über einen Zeitraum von einem Jahr nachbeobachtet. Die Ausgangslebensqualität ist vergleichbar mit der der Patienten in unserer Studie, bis auf die körperliche Funktion, die in der niederländischen Kohorte etwas geringer ist, und Husten, der etwas ausgeprägter ist. Analog zu unseren Beobachtungen verschlechtert sich die Rollen- und kognitive Funktion, darüber hinaus aber auch die körperliche und soziale Funktion. Ebenfalls ist ein kontinuierlicher Anstieg der Symptomlast durch Dyspnoe, Fatigue und Schmerzen, aber auch Appetitverlust zu beobachten sowie ebenso ein kurzfristiger, vorübergehender Anstieg von Dysphagie unter Therapie (211). Dass diese Entwicklung der Symptome über die Zeit nicht nur mit der Strahlentherapie zusammenhängen muss, implizieren die Ergebnisse der Kohorte von Yang et al. (182). Auch sie beschreiben, dass die globale Lebensqualität über mehrere Jahre relativ konstant bleibt, während sich Fatigue, Dyspnoe und Schmerzen zunehmend verschlechtern.

⁴¹ Bei der Rotterdam Symptom Checklist werden die Symptome während der vorangegangenen Woche mit einer 4-Punkt Skala bewertet: 0=überhaupt nicht, 1=wenig, 2=mäßig, 3=sehr

6.1.2.2 Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden im Verlauf nach konventionellem vs. hyperfraktioniert akzeleriertem Strahlentherapiechema (F5)

Zusammenfassung der CHARTWEL-Ergebnisse

Konventionell fraktionierte Strahlentherapie geht im Vergleich zu CHARTWEL über drei Jahre bei NSCLC-Patienten im Mittel mit einer signifikant und klinisch relevant schlechteren Lebensqualität in Bezug auf Schmerzen einher (Tabelle 6-2). Zudem zeigen sich Anhaltspunkte für eine schlechtere Lebensqualität unter konventionell fraktionierter Strahlentherapie in den Dimensionen Fatigue und Dyspnoe. Analysen der sekundären Lebensqualitätsendpunkte weisen darüber hinaus auf eine schlechtere Lebensqualität unter konventionell fraktionierter Strahlentherapie im Hinblick auf Husten, emotionale und körperliche Funktion hin.

Tabelle 6-2: Zusammenhang von konventionell fraktionierter Strahlentherapie im Vergleich zu CHARTWEL mit der Lebensqualität

	Globale Lebensqualität	Fatigue	Schmerzen	Dyspnoe	Dysphagie
Konventionell vs. CHARTWEL	-	↓	↓	↓	-

↓ geringere Lebensqualität, gefüllte Kästchen: signifikante Assoziation ($p < 0,01$), schraffierte Kästchen: Anhaltspunkt für eine mögliche Assoziation ($p < 0,05$), - keine Assoziation

Diskussion und Einordnung in den Forschungsstand

Die Unterschiede im durchschnittlichen Behandlungsunterschied über drei Jahre in den Symptomskalen können, insbesondere, wenn sie durch Unterschiede in den späteren Lebensqualitätserhebungen bedingt sind, wie es bei den *Schmerzen* der Fall ist, mit dem Therapieunterschied in der lokalen Kontrolle zusammenhängen. Es wird allgemein angenommen, dass der Grad der Tumorgrößenreduktion positiv mit dem Grad der Symptomlinderung korreliert (211). Darüber hinaus legen bisherige Studien nahe, dass eine höhere Strahlendosis, wie es auch bei der 10% höheren Dosis im konventionell fraktionierten Arm der Fall ist, einen negativen Einfluss auf Lebensqualitätsdimensionen wie *Fatigue*, *Schmerzen*, *körperliche und emotionale Funktion* hat (211, 397). Die Lebensqualitätsbewertungen der von uns untersuchten Patienten begünstigten in genau diesen Skalen sowie hinsichtlich *Dyspnoe und Husten* die CHARTWEL-Therapie. Dyspnoe, Fatigue, Husten und Schmerzen sind häufige Symptome bei Patienten, die eine Strahlentherapie durchlaufen (396, 398) und nehmen mit der Zeit häufig noch zu (396), wie es auch in unserer Studie zu beobachten ist (vgl. Kapitel 6.1.2.1). Diese Symptome gehen oft mit einer hohen Belastung für die Patienten einher (vgl. Kapitel 6.1.1.1). Auch Einschränkungen der *emotionalen Funktion*, wie es bei unseren Patienten in klinisch relevantem Maße der Fall war, bedeuten für die Patienten eine hohe Last und Einschränkungen ihrer Lebensqualität. Ebenso spielt die *körperliche Funktion* eine wichtige Rolle für die Lebensqualität.

Obwohl diese bei den von uns untersuchten Patienten bereits zu Beginn der Strahlentherapie verhältnismäßig gut war, zeigten sich auch hier Behandlungsunterschiede zugunsten von CHARTWEL. Daher haben die gefundenen Behandlungsunterschiede in diesen Dimensionen der Lebensqualität für die Patienten eine besondere Relevanz.

Alle weiteren Lebensqualitätsskalen, einschließlich Dysphagie, unterscheiden sich nicht zwischen den Armen, was die Annahme stützt, dass sich frühe strahlentherapeutisch induzierte Nebenwirkungen, die sowohl bei den von uns analysierten Patienten aus Dresden zu beobachten sind als auch bei den CHARTWEL-Patienten aus anderen Studienzentren (58), nicht in entsprechende langfristigen Beeinträchtigungen der Lebensqualität niederschlagen oder zumindest durch supportive Therapie wirksam gebessert werden können.

Einige der zuvor beschriebenen Studien führten ebenfalls inferenzstatistische Vergleiche zwischen hyperfraktioniert akzelerierter und konventionell fraktionierter Strahlentherapie durch. In der CHART-Studie gibt es, abgesehen von vorübergehenden Schmerzen beim Schlucken und Sodbrennen, kaum Unterschiede zwischen den beiden Strahlentherapie-Schemata hinsichtlich der körperlichen und emotionalen Symptome während der zweijährigen Beobachtungszeit (252) (vgl. Kapitel 6.1.2.1). Zusammengefasst mit den klinischen Ergebnissen deutet dies auf einen wichtigen Vorteil der CHART-Bestrahlung in Bezug auf die Toxizität und die von den Patienten berichteten Outcomes hin, ohne schwerwiegende Morbidität zu verursachen. In der Studie von Auchter et al. (251) kehrt das körperliche und funktionelle Wohlbefinden nach signifikanten Verschlechterungen am Ende der Behandlung bis vier Wochen nach der Therapie auf das Ausgangsniveau zurück. Auch das emotionale Wohlbefinden verbessert sich in diesem Zeitraum. Ramaekers et al. (246) führten eine Kosten-Effektivitäts-Analyse durch, in der verschiedene modifizierte fraktionierte Strahlentherapie-Schemata mit konventionell fraktionierten Schemata für die kurative Behandlung von nicht reseziertem NSCLC verglichen wurden. Die akzelerierte Strahlentherapie erweist sich dabei in Bezug auf die qualitätsadjustierten Lebensjahre (QALYs) deutlich effizienter als die konventionell fraktionierte Strahlentherapie. Weitere Studien untersuchten andere hyperfraktioniert akzelerierte Strahlentherapiepläne in Kombination mit simultaner oder sequentieller Chemotherapie und Operation (247, 248, 250). In diesen Studien finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Lebensqualität.

6.1.2.3 Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden nach konventioneller vs. hyperfraktioniert akzelerierter Strahlentherapie bei gleichzeitiger Betrachtung von klinischen Outcomes (F6)

Zusammenfassung der CHARTWEL-Ergebnisse

Die Modellierungsergebnisse erlauben einen Vergleich der Wahrscheinlichkeiten zwischen den Therapiearmen, sich zu einem gegebenen Zeitpunkt in den kumulativen Zuständen „gute globale Lebensqualität in stable disease oder remission“, „gute oder moderate globale Lebensqualität in stable disease oder remission“, „stable disease oder remission bei beliebiger (guter, moderater oder schlechter) Lebensqualität“ oder „lebend (in stable disease, remission oder progredienter Erkrankung)“ zu befinden. Es finden sich jeweils keine Anhaltspunkte für statistisch auffällige Unterschiede nach einem, zwei und drei Jahren. Interferierende Effekte aufgrund von Unterschieden in der Tumorkontrolle, die anhand der Zeit bis zum Rezidiv berücksichtigt sind, oder der Mortalität können für die globale Lebensqualität ausgeschlossen werden.

Diskussion und Einordnung in den Forschungsstand

Die Ergebnisse zeigen, dass durch die Unterschiede in der lokalen Kontrolle im Verlauf keine differenziellen Lebensqualitätseffekte der beiden Therapiearme hinsichtlich globaler Lebensqualität maskiert werden. In wieweit diese Beobachtung auch auf andere Lebensqualitätsdimensionen zutrifft, kann nicht beantwortet werden, da in der vorliegenden Arbeit nur die Dimension globale Lebensqualität dieser spezifischen Analyse unterzogen wurde. Diese Art der Modellierung veranschaulicht, wie Lebensqualitätsvergleiche sowohl unter gleichzeitiger Berücksichtigung von möglicherweise verzerrenden Einflüssen durch klinische Ereignisse wie Rezidive, Metastasierungen oder Versterben als auch im Falle eines Auftretens von fehlenden Werten, in Abhängigkeit der Krankheitszustände, angestellt werden können.

Andere Studien, die eine ähnliche Methodik zur gleichzeitigen Berücksichtigung von Lebensqualitäts- und klinischen Endpunkten bei Lungenkrebspatienten anwenden, wurden nicht gefunden. Ein ähnliches Multi-State-Modell als Analysemethode für Lebensqualitätsdaten in onkologischen Studien wurde beispielsweise von Heutte und Huber vorgeschlagen (399). Auch wenn die Autoren keine Details zu den untersuchten Wirkstoffen nennen, so handelt es sich jedoch ebenfalls um eine zweiarmige onkologische Studie und die Lebensqualität wird ebenso mittels der globalen Lebensqualitätsskala des EORTC QLQ-C30 modelliert.

Obwohl Multi-State-Modelle ein sehr nützliches Instrument zur Beantwortung einer Vielzahl von Fragen in der Analyse von Längsschnittdaten darstellen, werden sie nicht häufig angewendet bzw. wenn, dann meist zur Modellierung verschiedener klinischer Zustände (370, 400, 401) und weniger für die gleichzeitige Modellierung von Lebensqualitätsdaten (371). Dies

könnte möglicherweise an der Komplexität, z. B. hinsichtlich Beobachtungsschemata, unterschiedlichen Zeitdauern, Zeitabhängigkeiten von Kovariablen, Interpretation, erforderlichen methodischen Kenntnissen, spezifischer Software(pakete) und ausreichender Datenmenge sowie des dadurch insgesamt höheren Aufwandes im Vergleich zu Standardanalyseverfahren liegen (402, 403) (vgl. Kapitel 6.2.2). Wenn Multi-State-Modelle jedoch bereits in der Designphase von klinischen Studien eingeplant werden, können einige dieser Herausforderungen direkt adressiert werden (403).

6.2 Limitationen

6.2.1 Limitationen der LARIS-Studie

Studiendesign

Bei der LARIS-Studie handelt es sich um eine groß angelegte Querschnittsstudie mit Lungenkrebspatienten, die mindestens ein Jahr nach Diagnose überlebt haben. Die querschnittliche Natur der Studie muss bei der Interpretation der entsprechenden Forschungsergebnisse berücksichtigt werden. So fand die Lebensqualitätserhebung als Momentaufnahme für den Zeitpunkt der Befragung statt. Vergleichswerte zu früheren Zeitpunkten, wie z. B. vor Diagnose, liegen nicht vor. Somit können keine Rückschlüsse auf kausale Zusammenhänge gezogen werden und Assoziationen zwischen Variablen, die zum gleichen Zeitpunkt erhoben wurden, wie z. B. körperliche Aktivität und Lebensqualität, können entsprechend bidirektional sein. Die Erstdiagnose der eingeschlossenen Lungenkrebsüberlebenden lag zwischen 1 und bis zu 21 Jahren zurück. Innerhalb dieses langen Zeitraums haben sich die Behandlung von NSCLC und die gültigen Therapieleitlinien weiterentwickelt, was in der Interpretation entsprechender Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Ein Vorteil des Querschnittsdesigns liegt jedoch in der Repräsentativität des Patientenkollektivs, welches die reale Situation der Patienten einen längeren Zeitraum nach der Diagnose des primären Lungenkrebses widerspiegelt. Der möglichst gering selektierte Querschnitt wurde in Übereinstimmung mit den Studienzielen ausgewählt. Diese waren, die Gesamtheit der Lungenkrebsüberlebenden zu beschreiben, darunter diejenigen mit schlechter Lebensqualität zu identifizieren, die daher möglicherweise eine gezielte psychosoziale oder medizinische Nachsorge benötigen, sowie Faktoren auszumachen, die mit einer guten Lebensqualität bei diesen Patienten assoziiert sind. Das Querschnittsdesign ermöglichte es ferner, dass ein sehr großes Kollektiv an Lungenkrebsüberlebenden erhoben werden konnte, was insbesondere aufgrund der verhältnismäßig geringen Evidenzlage zur Gruppe der NSCLC-Patienten in Deutschland sehr wichtig erscheint.

Patientenkollektiv

Das Sampling lieferte eine heterogene Gruppe von Lungenkrebsüberlebenden, die sich in unterschiedlichen Phasen des Krebsüberlebens befinden, d. h. sowohl Patienten, die sich noch oder erneut in Behandlung befinden, als auch Patienten, die seit mehreren Jahren krankheits- und behandlungsfrei sind. In diesem Zusammenhang ist der sogenannte Prävalenz-Inzidenz-Bias, auch Neyman-Bias genannt, zu berücksichtigen: Insbesondere bei länger andauernden Krankheiten, wie es bei Krebserkrankungen der Fall ist, wird jeder Risikofaktor, der mit v. a. früher Mortalität assoziiert ist, bei den Überlebenden unterrepräsentiert sein. Beispielsweise ist der Anteil der Patienten im Studienkollektiv, die sich bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befanden, umso geringer, je länger der Diagnosezeitpunkt zurückliegt. Die Zusammensetzung der Lungenkrebsüberlebenden in der Studie spiegelt somit die unterschiedlichen Überlebensprognosen der Krankheitsstadien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wider. So finden sich bei den Überlebenden in der LARIS-Studie mehr Patienten, die initial Stadium I-II hatten und weniger jene, deren Erstdiagnose in Stadium IV erfolgte (vgl. Tabelle 2-2 vs. Tabelle 5-2). Um dieser Heterogenität bei deskriptiven und univariaten Analysen Rechnung zu tragen, wurden die Daten für Patienten, die aktuell oder kurz nach der Behandlung waren, und diejenigen, bei denen die letzte Behandlung bereits mehr als ein Jahr zurücklag, in Subgruppenanalysen stratifiziert aufbereitet. In den multivariablen Modellen wurde der spezifische Beitrag jedes einbezogenen Faktors untersucht, der Varianz in der Lebensqualität erklärt; darunter, sofern vorhanden, auch prognostische Faktoren wie das Krankheitsstadium, Alter, Histologie etc. Darüber hinaus wurden in einer Publikation mit dem gleichen Datensatz weitere Subgruppenanalysen, gemäß Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose (I-III A vs. III B-IV) und Zeit seit Diagnose (≥ 5 Jahre seit der Diagnose), angestellt (vgl. Anhang ‚Veröffentlichungen‘, (340)). Die entsprechenden Analysen erbrachten vergleichbare Ergebnisse zu denen, die in der vorliegenden Arbeit berichtet wurden.

Beim Vergleich der LARIS-Ergebnisse mit denen aus anderen Studien gilt es zu berücksichtigen, dass wir aufgrund der unterschiedlichen Krankheits- und Behandlungscharakteristika Patienten mit Karzinoiden und, in der vorliegenden Analyse, auch SCLC-Patienten ausgeschlossen haben. Des Weiteren ist anzumerken, dass 44% der eligiblen NSCLC-Überlebenden nicht an der Studie bzw. der Lebensqualitätserhebung teilgenommen haben. Vor dem Hintergrund, dass Patienten in schlechtem Zustand eher dazu neigen, nicht an entsprechenden Studien teilzunehmen als Patienten in besserer Verfassung, könnten die Ergebnisse gegebenenfalls etwas zu optimistisch sein. Die Nichtteilnehmer-Analyse erbrachte jedoch keine Hinweise auf relevante Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, Zeit seit Diagnose und Tumorstadium. Studien mit Lungenkrebsüberlebenden leiden häufig unter geringeren Partizipationsraten als Studien mit Überlebenden anderer Entitäten. Daher erscheint die Teilnahmequote von 56% auch im Vergleich zu anderen Studien (150) insgesamt gut.

Datenerhebung und -management

Die Fragebögen zur *Lebensqualität* wurden postalisch versendet und sollten möglichst ohne Hilfe von Dritten ausgefüllt werden. Dass gegebenenfalls dennoch Hilfe im familiären Umfeld stattgefunden hat, kann nicht endgültig ausgeschlossen werden. Durch dieses Vorgehen ist jedoch ein sonst möglicher Einfluss durch Interviewer, Arzt oder Klinikpersonal gemindert, welcher mitunter zu sozialem Erwünschtheit-Bias führen kann (404). Der EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 wurden ursprünglich für den Einsatz bei Krebspatienten in Akuttherapie konzipiert. Bei Lungenkrebsüberlebenden, deren Behandlung schon einige Zeit zurückliegt, können einige Items nicht zutreffen und dadurch zu Unsicherheiten bei der Beantwortung führen, z. B. bei den Faktoren Alopezie, Übelkeit/Erbrechen etc. Andere Aspekte, die speziell für Überlebende von Bedeutung sind, wie beispielsweise Rezidivangst, sind in den Fragebögen nicht explizit enthalten. Ein spezifisches Messinstrument zur Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden (EORTC QLQ-SURV) ist derzeit in Entwicklung, war zur Zeit der Studieninitiierung jedoch noch nicht verfügbar (405). Da einige der NSCLC-Überlebenden in der Studie noch oder wieder in Therapie waren, waren entsprechende Fragen jedoch zumindest für einen Teil der Patienten dennoch zutreffend. Darüber hinaus gibt es mittlerweile ein überarbeitetes Lungenkrebsmodul EORTC QLQ-LC29, welches u. a. auch Items beinhaltet, die spezifische Nebenwirkungen von zielgerichteten und Immuntherapien abbilden (406). Dieses war zum Zeitpunkt der Studienplanung jedoch ebenfalls noch in Entwicklung.

Die *klinischen Variablen* wurden retrospektiv anhand der Informationen aus den Patientenakten bzw. Arztbriefen der Patienten erhoben. Daten, die hierin nicht oder nicht in ausreichender Vollständigkeit dokumentiert waren, konnten daher nicht erhoben werden. Bei diesen latenten Variablen handelt es sich beispielsweise um Allgemeinzustand (Karnofsky-Index oder WHO-Performance-Status) vor Beginn der Therapie, Lungenfunktion (z. B. FEV1, FVC und/oder FEV1/FVC) vor Behandlung und zum Befragungszeitpunkt, genaue Datumsangaben und Dosierungen zu systemischen Therapien, Body-Mass-Index, Ausmaß der OP, Reihenfolge der Behandlungen und Dauer des Bestehens einer Komorbidität. Trotz sorgfältiger Studien- und Analyseplanung und mehreren Überarbeitungen des CRFs kann unmeasured confounding bei den Ergebnissen der multivariablen Analysen letztlich nicht ausgeschlossen werden. Davon abgesehen variierte der Detailgrad und die Aktualität der vorhandenen klinischen Informationen teilweise stark zwischen den Patienten. Dadurch kann es zu einer gewissen Unschärfe bei einzelnen Variablen kommen, z. B. der Anzahl der Therapielinien, Ausweisung von Erhaltungstherapien oder Differenzierung von Boost-Dosen. Entsprechende Limitationen wurden dadurch adressiert, dass wichtige Angaben, beispielsweise zur Art der erfolgten Behandlung, dem Stand der Therapie sowie dem Vorliegen von Komorbiditäten, sowohl in den CRFs erfasst als auch vom Patienten erfragt wurden. Die Angaben wurden dann gemäß präspezifizierter

Regeln kombiniert, um den Anteil von fehlenden oder missklassifizierten Variablen zu minimieren (vgl. Kapitel 4.3.1.). Im Zweifelsfall wurde eine zusätzliche Sichtung von Patientenakten angestellt z. B. hinsichtlich Details zur Strahlentherapie.

Um möglichst viele Teilnehmer für die Studie zu gewinnen, konnten die Patienten zwischen einem CATI und einem persönlichen *Interview* in einer der teilnehmenden Klinik wählen. Ein gewisser Einfluss durch das unterschiedliche Setting wie auch die unterschiedlichen Interviewer ist hierbei grundsätzlich denkbar. Das Potenzial für entsprechende Verzerrungen wurde jedoch minimiert, indem standardisierte Textbausteine formuliert wurden, die die Interviewer bei der Durchführung verwendeten.

Statistische Analysen

Zur *Beschreibung der Lebensqualität* der Lungenkrebsüberlebenden wurde u. a. der QLQ-C30-Summenscore berechnet. Die Verwendung des Summenscores wird jedoch unter Forschern kontrovers diskutiert. Daher diente er in der vorliegenden Arbeit der ergänzenden Beschreibung zusätzlich zu den etablierten globalen, Funktions- und Symptomskalen. Die *Lebensqualitätsvergleiche mit den Vergleichsgruppen* waren zwar für Alter und, im Falle des Allgemeinbevölkerungsvergleichs, für Geschlecht standardisiert. Dennoch sind auch andere strukturelle Ungleichheiten wie z. B. sozioökonomische Faktoren zwischen den Gruppen möglich, die wiederum Unterschiede in der Lebensqualität erklären könnten. Der Vergleich mit therapie-naiven Lungenkrebspatienten konnte nur für den Faktor Alter standardisiert werden, da keine geschlechtsspezifischen Lebensqualitätswerte vorlagen. Es handelte sich um einen internationalen Pool an Lungenkrebspatienten unterschiedlicher Stadien und Histologien (38% NSCLC, 20% SCLC, 7% Mesotheliom und 35% Lungenkrebs histologie unbekannt). Die EORTC-Referenzwerte spezifisch für NSCLC-Patienten wurden jedoch als Alternative verworfen, da sie nicht altersgruppenspezifisch vorlagen und eine deutlich jüngeren Altersstruktur im Vergleich zu den Lungenkrebsüberlebenden der LARIS-Studie aufwiesen.

Die *Modellierungen* zur Lebensqualität und assoziierten Faktoren wurden mittels „Vorhersagemodellen“ durchgeführt, d. h. alle zu untersuchenden Variablen wurden, nach Prüfung von Multikollinearität, gleichzeitig in die Modelle aufgenommen. Dies entspricht einer üblichen Vorgehensweise und wurde auch in bisherigen Studien meist so gehandhabt. Um genaue Aussagen über den Effekt einzelner Expositionen treffen zu können, kann es jedoch sinnvoll sein, für jede zu untersuchende Variable ein individuelles Modell mit spezifischem Adjustierungsset anzupassen z. B. mittels individueller DAGs. Ebenso kann für verschiedene Lebensqualitätsskalen das Hinzunehmen oder Weglassen erklärender Variablen empfehlenswert sein. Da die Adjustierungsmengen in allen Modellen jedoch alle recht ähnlich wären und um eine bessere Vergleichbarkeit und geringeren Komplexitätsgrad zu erreichen, wurden letztlich dieselben

Ausgangsmodelle für alle Skalen verwendet. Hinsichtlich des Modells zur emotionalen Funktion bedeutete dies jedoch, dass mit der Kovariable psychische Belastung das gleiche Konstrukt mit unterschiedlichen Instrumenten erfasst wurde, was auch die gefundene starke Assoziation erklärt. In diesem Modell war die Prüfung der anderen Variablen daher relevanter.

In den multivariablen Modellen konnte wegen der begrenzten Anzahl möglicher Kovariablen und Vermeidung von Interkorrelation nur eine Auswahl von Kovariablen berücksichtigt werden. Auf die Verwendung von Scores, wie z. B. dem einfachen Schichtindex oder dem Simplified Comorbidity Score, wurde dennoch aufgrund des inhärenten Informationsverlustes verzichtet. Die Variable ‚Art der Lungenkrebsbehandlung‘ wurde hingegen als kategoriale Variable in die Modelle aufgenommen, wobei Chemotherapie, zielgerichtete und Immuntherapie zusammengefasst wurden als systemische Therapie, da sich sonst zu viele Ausprägungen mit zu geringen Häufigkeiten ergeben hätten (356). Aufgrund der Unterschiede in den Nebenwirkungsprofilen können mögliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Überlebenden jedoch auch verschieden sein (148) (vgl. Kapitel 2.4.2.3). Daher wurden Sensitivitätsanalysen mit binären Therapievariablen durchgeführt, die zwischen Chemotherapie und zielgerichteter und/oder Immuntherapie differenzieren. Da in diesen Modellen auch die entsprechenden paarweisen Interaktionsterme berücksichtigt werden mussten, haben sie jedoch eine geringere Power. Zeitliche Aspekte z. B., ob bestimmte Therapiemodalitäten simultan oder sequentiell erfolgten und in welcher Reihenfolge, wurde hierbei nicht berücksichtigt. Ebenso konnten aufgrund der begrenzten Anzahl möglicher Variablen, Multikollinearität und/oder fehlender Information keine Angaben zur Häufigkeit, Ausmaß, genauen Wirkstoffen/Behandlungsschemata, Therapielinien/Zyklusanzahlen oder Dosierung mit in die Modelle einfließen. Die Analyseergebnisse zur Therapie haben, auch vor dem Hintergrund des Studiendesigns und latenter Variablen, die nicht mitmodelliert werden konnten, insgesamt einen beschreibend-explorativen Charakter und sollten keineswegs zur Ableitung von Therapieempfehlungen herangezogen werden. Den Goldstandard für Therapiefragestellungen stellen nach wie vor randomisiert kontrollierte klinische Studien dar (407).

Ferner bleibt zu den Lebensqualitätsmodellen anzumerken, dass es durch die Berücksichtigung der fehlenden Werte in einer separaten Kategorie „unbekannt“ zu einer gewissen Verwässerung der Effekte kommen kann. Diese Kategorien waren häufig auch nicht unkorreliert, da es sich teilweise um die gleichen Patienten, z. B. diejenigen ohne Interview, handelte. Bei der Variablenselektion und Prüfung der Modellannahmen wurde diese Ausprägung entsprechend nicht berücksichtigt. Vorteil dieses Vorgehens war jedoch eine insgesamt höhere Power und geringere Selektionseffekte. Zudem wurde eine Complete-Case-Analyse als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Diese stützten die Ergebnisse aus den Hauptmodellen.

In den Subgruppenanalysen wurden dieselben Modelle wie in den Hauptanalysen verwendet, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die im Variablenselektionsprozess der Hauptmodelle ausgeschlossenen und dadurch auch in den Subgruppen nicht berücksichtigten Variablen, dort unter Umständen einen Effekt gezeigt hätten. Aufgrund der geringeren Fallzahl in den Subgruppen wären dieselben Ausgangmodelle zur Durchführung von subgruppenspezifischen Variablenselektionen jedoch zum einen über-spezifiziert gewesen. Zum anderen hätte dies zu einer weiteren, erheblichen Erhöhung des alpha-Fehlers beigetragen. Deshalb wurde von einem entsprechenden Vorgehen abgesehen.

Interpretation

Die einzelnen Lebensqualitätsskalen wurden aus pragmatischen Gründen zum Teil in der Reihenfolge ihrer jeweiligen Mittelwerte berichtet. Dies darf jedoch nicht mit einem Ranking gleich-gesetzt werden, da die Höhe der Beeinträchtigung nicht in jeder Skala eine ähnlich hohe Beeinträchtigung für den Patienten bedeuten muss. So konnten u. a. Giesinger et al. zeigen, dass die Grenzen, ab der eine Lebensqualitätsskala eine klinisch relevante Beeinträchtigung für den Patienten aufweist, sich zwischen den einzelnen Skalen unterscheiden (373). Deshalb wurden bei der Interpretation der Lebensqualitätswerte die entsprechenden Grenzwerte für die QLQ-C30 Funktions- und Symptomskalen herangezogen, um eine Einschätzung der klinischen Relevanz zu ermöglichen. Eine weitere Einordnung von EORTC QLQ-C30 Mittelwerten als gering oder hoch liefert King (408). Eine entsprechende Einschätzung ist jedoch nur für einen Teil der Skalen (globale Lebensqualität, körperliche, Rollen-, emotionale, soziale und kognitive Funktion sowie Übelkeit, Schmerzen und Fatigue) möglich. Daher wurden in der vor-liegenden Arbeit die TCIs von Giesinger et al. verwendet.

Unterschiede in der Lebensqualität wurden gemäß Osoba und Kollegen (374) als klinisch re-levant angesehen, wenn sie ≥ 10 Punkte umfassten. Unterschiede können jedoch, ebenfalls je nach Lebensqualitätsskala und Ausgangsniveau, für den Patienten eine unterschiedliche Re-levanz haben. Ebenso kann es einen Unterschied machen, ob man die Lebensqualität inner-halb einer Gruppe über die Zeit oder zwischen verschiedenen Gruppen zu einem Zeitpunkt vergleicht. Deshalb wurden von verschiedenen Autoren skalenspezifische Guidelines zur In-terpretation von Unterschieden entwickelt, wie z. B. von Cocks et al. (409) für Querschnittsda-ten (vgl. Tabelle A 1 im Anhang). In der vorliegenden Studie wurde aus Gründen der Vergleich-barkeit und einfacheren Nachvollziehbarkeit die bislang nach wie vor übliche MID von Osoba et al. herangezogen.

Aufgrund der Vielzahl durchgeführter Analysen ist insgesamt ein gewisses Maß an alpha-Feh-ler-Inflation (Multiplizität) nicht von der Hand zu weisen. Diesem Umstand wurde durch die Herabsetzung des Signifikanzniveaus Rechnung getragen. Dennoch sollten p-Werte bei die-ser explorativen Analyse nur mit Vorsicht und primär deskriptiv interpretiert werden.

6.2.2 Limitationen der CHARTWEL-Daten

Studiendesign

Bei der CHARTWEL-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, die konventionell fraktionierte Strahlentherapie mit dem hyperfraktioniert akzelerierten CHARTWEL-Protokoll bei inoperablen NSCLC-Patienten hinsichtlich langfristiger Lebensqualitätseffekte vergleicht. Trotz der Randomisierung bestehen einige Imbalancen bei der Ausgangslebensqualität, z. B. bei Schlaflosigkeit und in der sozialen Funktion, was bei der Interpretation der jeweiligen Therapievergleiche berücksichtigt werden sollte. Dennoch ist die große Mehrzahl der Lebensqualitätsskalen, einschließlich der fünf primären Skalen, zu Beginn der Behandlung zwischen den Therapiearmen balanciert. Neben der globalen Lebensqualität, Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe wurde auch Dysphagie als primärer Endpunkt präspezifiziert, da Dysphagie häufig im Zusammenhang mit strahleninduzierter Pneumonitis als frühe Therapienebenwirkung auftreten kann (396). Die erste konsekutive Lebensqualitätserhebung nach Baseline erfolgte allerdings erst in Woche 8, d. h. nach Ende der Strahlentherapie. Entsprechend frühere Lebensqualitätseffekte unter Behandlung konnten daher nicht beurteilt werden. Zu den späteren Zeitpunkten war die Rate an Dysphagien in beiden Armen so gering, dass keine Unterschiede erkennbar waren. Ferner ist zu berücksichtigen, dass die Gesamtdosis der beiden Therapiearme nicht gleich war. Die beobachteten Effekte zugunsten des CHARTWEL-Arms bezogen sich somit auf eine niedrigere Gesamtdosis, was sich positiv auf Spätfolgen auswirken kann, die wiederum die Lebensqualität beeinträchtigen.

Patientenkollektiv

Für die Analyse der Lebensqualitätsendpunkte wurde ausschließlich die Subgruppe aus Dresden herangezogen, in der sichergestellt ist, dass jeder Studienteilnehmer zu den vorgesehenen Zeitpunkten um das Ausfüllen der Lebensqualitätsfragebögen gebeten wurde. Dadurch haben die Analysen insgesamt eine geringere statistische Power als mit der gesamten CHARTWEL-Studienpopulation. Da die Lebensqualitätserhebung in den anderen Studienzentren nicht nach einer entsprechenden Systematik und Vollständigkeit erfolgte, erschien ansonsten jedoch das Verzerrungspotential zu hoch. Ferner ist zu berücksichtigen, dass sich wie bei jeder Längsschnittstudie bei Indikationen mit hoher Letalität, die Zusammensetzung der zugrundeliegenden Patientenbasis im Laufe der Nachbeobachtung aufgrund von *Attrition* ändern kann. In der Regel versterben Patienten mit schwererer Erkrankung und damit einhergehender geringerer Lebensqualität häufiger, was sich im Verlauf durch eine Verbesserung der Lebensqualität abbilden kann. Auch füllen Patienten kurz vor ihrem Tod oft keine Lebensqualitätsfragebögen mehr aus. Bei der Betrachtung der Lebensqualitätsverläufe kann dies dazu führen, dass sich die Lebensqualität in der zugehörigen Therapiegruppe mathematisch verbessert (410). Je länger die Nachbeobachtung, desto höher das Potenzial für Attrition Bias.

Da sich die Mortalitätsraten zwischen den Armen in der CHARTWEL-Studie jedoch nicht signifikant unterschieden, ist nicht davon auszugehen, dass die Behandlungsvergleiche in den vorliegenden Analysen verzerrt sind.

Datenerhebung

Klinischen Daten in der CHARTWEL-Studie wurden sehr umfangreich und in hohem Detailgrad erhoben. Informationen zur Beschreibung der Variablen lagen jedoch für die Auswertung nur in begrenztem Umfang vor. Berechnete Variablen aus vorangegangenen Veröffentlichungen lagen nicht vor. Die entsprechenden Informationen wurden daher anhand der CRFs rekonstruiert, um die Berechnung von Variablen zu reproduzieren. Die entsprechend berechneten Variablen wurden mit den veröffentlichten Ergebnissen verglichen, um eine möglichst hohe Validität der Ergebnisse zu erreichen. Trotz der sehr großen vorliegenden Datenmenge gab es einige Variablen, die nicht erhoben wurden und die daher nicht für die Analyse oder Interpretation berücksichtigt werden konnten. Bei diesen *latenten Variablen* handelt es sich beispielsweise um das Erstdiagnosedatum, sozioökonomische Angaben sowie Angaben zur psychischen und/oder physischen Komorbidität. Bei einem nachträglichen erneuten Quelldatenvergleich aller Lebensqualitätsbögen zur Qualitätssicherung wurde festgestellt, dass für einige Patienten zusätzliche Lebensqualitätsmessungen zwischen den im Protokoll vorgesehenen Erhebungszeitpunkten existierten. Nach Abwägung wurden diese aber nicht ausgewertet, da die Zwischen-Erfassungen nicht einheitlich über alle Patienten erfolgte und dadurch systematische Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden konnten.

Statistische Analysen

Neben der bereits genannten geringeren Power, die sich durch die Begrenzung auf das Dresdner Subsample ergibt, nimmt die statistische Power auch im Laufe der Nachbeobachtungszeit weiter ab. Dies ist zum einen der hohen Letalität der Erkrankung und zum anderen der abnehmenden completion rate geschuldet. Somit unterliegen die späteren Erhebungszeitpunkte, die oft größere Behandlungsunterschiede aufwiesen, einer geringeren Power. Um dadurch induzierte Verzerrungen zu vermeiden, wurden nur die ersten drei Jahre nach Randomisierung für die Analysen herangezogen. Ferner wurden für die Ableitung inferenzstatistischer Aussagen gemischte Modelle als Analyseform gewählt, die eine höhere Robustheit gegenüber fehlenden Werten aufweisen. Zudem wurden Non-Completion-Analysen durchgeführt, die keine Hinweise auf hierdurch induzierte Unterschiede zwischen den Armen lieferten.

Als Effektmaß für die Beurteilung des Therapieeffektes auf die Lebensqualität über die Nachbeobachtungszeit von drei Jahren wurde der durchschnittliche Behandlungseffekt \bar{d} herangezogen. Dieser entspricht nicht automatisch den Behandlungsunterschieden an jedem einzelnen Beurteilungspunkt. Wenn beispielsweise ein durchschnittlicher Behandlungsunterschied

auf Unterschiede in späteren Beurteilungen zurückzuführen ist, kann dieser Unterschied für einen Patienten mit schlechter Prognose vernachlässigbar sein. Aus Gründen der Vollständigkeit werden daher auch alle Behandlungsunterschiede zu den einzelnen Messzeitpunkten im Anhang der Arbeit berichtet. Es bleibt zu berücksichtigen, dass die Abstände zwischen den Lebensqualitätserhebungen nicht gleich sind. So fanden diese zu Beginn der Studie häufiger statt (Woche 8, 6 Monate und 12 Monate) als im Langzeit-Follow-up (24 Monate, 36 Monate). In den durchschnittlichen Behandlungsunterschied gehen alle Messzeitpunkte gleichermaßen, d. h. ohne Gewichtung, ein.

Bezüglich der *Multi-State-Modellierung* ist zu beachten, dass die klinischen Visiten in der CHARTWEL-Studie häufiger waren als die Visiten mit Lebensqualitätserhebung. Daher wurde die Annahme getroffen, dass die Lebensqualität stabil bleibt bis zur nächsten Visite mit Lebensqualitätserhebung. Anderweitige Annahmen wären mit einer größeren Unsicherheit verbunden gewesen. Um die Lebensqualitätszustände zu definieren, wurden die Terzile der globalen Lebensqualitätswerte verwendet, also ein studienspezifischer verteilungsbasierter Ansatz. Diese Einteilung deckt sich aber auch sehr gut mit der Klassifikation von King (408). Zu beachten ist darüber hinaus, dass das Modell Lebensqualitätsunterschiede nur bis zum ersten klinischen Ereignis, d. h. progrediente Erkrankung oder Tod, verglichen. Wenn ein Patient nach überstandener progredienter Erkrankung wieder zurück in einen stable disease oder remission Zustand kehrt, wird dies im vorliegenden Modell nicht betrachtet. Vorteile der Multi-State-Analyse liegen jedoch darin, dass sie unabhängig vom Lebensqualitätsinstrument angewendet werden kann, ein adäquates Mittel zum Umgang mit dem Problem des informativen Drop-Outs darstellt und einen flexiblen Ansatz für die gleichzeitige Bewertung der Lebensqualität und der Überlebensdaten bietet. Dadurch ermöglicht sie einen besseren Einblick in die Effekte von Behandlungen auf die Lebensqualität als andere Verfahren wie z. B. die qualitätsadjustierte Überlebensanalyse (371). Die Ergebnisse der vorliegenden Multi-State-Analyse unterstützten die Ergebnisse der Primäranalyse. Da das Modell gemäß a priori Definition nur für die globale Lebensqualität durchgeführt wurde, gelten die Ergebnisse entsprechend nur für diese Dimension.

Interpretation und Generalisierbarkeit

Lebensqualitätsunterschiede wurden auch im Falle der CHARTWEL-Studie aus pragmatischen Gründen gemäß Osoba et al. interpretiert. Für die Interpretation von Lebensqualitätsunterschieden bei Längsschnittstudien existieren indes auch skalenspezifische Guidelines (411). Diese zeigen, dass nicht nur die Höhe des klinisch relevanten Unterschiedes zwischen den Skalen variiert, sondern es zudem einen Unterschied machen kann, ob es sich um eine Verbesserung oder eine Verschlechterung handelt. Darüber hinaus sollte bei der Interpretation

von längsschnittlichen Lebensqualitätsdaten, insbesondere bei einem sehr langen Nachbeobachtungszeitraum, allgemein das Phänomen der Response Shift berücksichtigt werden (vgl. Kapitel 2.3.2).

Nach Abschluss der CHARTWEL-Studie hat die Behandlung inoperabler NSCLC-Patienten weitere große Fortschritte gemacht. Die Studienstichprobe umfasst auch Patienten im Frühstadium, die jetzt beispielsweise Kandidaten für eine SBRT wären, die eine gute Krankheitskontrolle bei lokalisiertem NSCLC erreicht und gleichzeitig nur wenige klinisch relevante Veränderungen der Lebensqualität nach der Behandlung zeigt (75, 412, 413). Die gegenwärtige Entwicklung zur Präzisionsmedizin eröffnet die Möglichkeit mittels technologiegetriebener Verbesserung der Dosisanpassung und Innovationen im Bereich der personalisierten Therapie das therapeutische Fenster der Radioonkologie stetig zu erweitern (414, 415). So können Lebensqualitätsbeeinträchtigungen, die durch strahleninduzierte Lungenschäden verursacht werden, durch eine Optimierung der funktionellen Behandlungsplanung hin zu einer risikoadaptierten, individualisierten Planung reduziert werden (416). Auch isotoxische Strahlentherapie, die eine individualisierte Dosisescalation bei hyperfraktionierten akzelerierten Schemata basierend auf vordefinierten Normalgewebsrestriktionen erlaubt, hat vielversprechende Ergebnisse gezeigt (417). Die Kombination mit intensitätsmodulierten Strahlentherapietechniken ermöglicht eine weitere individuelle Dosisescalation (418).

6.3 Empfehlungen zur Versorgung und Forschung zu NSCLC-Überlebenden

6.3.1 Versorgung und Strukturierte Nachsorge

6.3.1.1 Information und Zugang

Erkennen von Lebensqualitätsbeeinträchtigungen

Beeinträchtigungen der Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden können sich im Laufe der Phasen des Krebsüberlebens verändern. Das Wissen über diese krankheits- und überlebensphasenspezifischen Beeinträchtigungen und die daraus resultierenden Bedarfe ist grundlegende Voraussetzung dafür, dass diese in der Versorgung frühzeitig erkannt und adäquat adressiert werden können (88, 89). Die Vermittlung entsprechenden Wissens aus der Forschung an Leistungserbringer und Personen, die an der Versorgung beteiligt sind, ist daher sehr bedeutsam. Dies sollte möglichst bereits in der Ausbildung und auch danach wiederkehrend erfolgen, um entsprechende Gesundheitsberufsgruppen für die Bedarfe von Krebsüberlebenden zu sensibilisieren (419). Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass insbesondere Lungenkrebsüberlebende mit erhöhter psychischer Belastung, geringer körperliche Aktivität, aktueller bzw. kürzlich erfolgter Behandlung, geringem Einkommen, Erwerbsminderungsrente,

initialem Tumorstadium IIIA, Alter ≥ 75 Jahre sowie kardiovaskulären und/oder respiratorischen Komorbiditäten, Beeinträchtigungen in verschiedenen Bereichen der Lebensqualität aufweisen. Daher sollte auf betroffenen Patienten besonderes Augenmerk gerichtet werden. Standardisierte, validierte PRO-Instrumente sollten über den gesamten Verlauf des Survivorship-Kontinuums, d. h. von den ersten Voruntersuchungen in der Klinik, über die Therapie, Nachsorge und in der Routineversorgung von Lungenkrebsüberlebenden zum Erkennen und Einschätzen des Versorgungsbedarfs eingesetzt werden (420).

Information und Zugang zu Versorgungsangeboten

Neben dem Erkennen von Bedarfen der Patienten ist gleichermaßen die Kenntnis und Sicherstellung von Versorgungsangeboten essenziell. Nur so können Patienten gezielt informiert werden und damit ein aktiver Beitrag zum Zugang zu entsprechenden Angeboten gewährleistet werden. Lungenkrebsüberlebende haben oftmals einen hohen ungedeckten Bedarf an Informationen insbesondere zu psychologischen Unterstützungsmöglichkeiten, Aufklärung über Gesundheitsverhalten, Symptommanagement sowie finanziellen Unterstützungsmöglichkeiten (114, 421, 422)]. Die Information von Leistungserbringern, an welchen Stellen Patienten Informations- und Unterstützungsangebote erhalten können, ist daher sehr wichtig. Insbesondere bei der Vermittlung von psychoonkologischen Versorgungsangeboten spielt der behandelnde Arzt eine zentrale Rolle (vgl. Kapitel 6.3.1.3). Für gelingende Informationsvermittlung sind gute kommunikative Fähigkeiten erforderlich. Deren Stärkung sollte daher in der Aus-, Weiter- und Fortbildung der Gesundheitsberufe weiter gefördert werden (423).

Eine qualitativ hochwertige Versorgung wie auch qualitätsgesicherte Informations-, Beratungs- und Hilfsangebote sollte für alle Krebspatienten gewährleistet sein. Entsprechende Versorgungsangebote sollten sowohl flächendeckend als auch möglichst niedrigschwellig und zielgruppenspezifisch ausgestaltet sein. Auf diese Weise wird gewährleistet, dass Patienten, unabhängig von Faktoren wie z. B. Alter, Wohnort, Geschlecht, Herkunft, sozioökonomischem Status, eHealth literacy, körperlichem oder psychischem Zustand, Zugang zu entsprechenden Versorgungsangeboten finden (423). Vor dem Hintergrund der Digitalisierung nehmen auch Onlineressourcen, z. B. von Fachgesellschaften, (Landes)-Krebsgesellschaften, Krebsberatungsstellen, Patientenorganisationen, Patienteninformationsportalen uvm. eine wichtige Funktion bei der Vermittlung von Wissen und als Lotse zu Versorgungsangeboten ein.

Nicht zuletzt sind auch die Stärkung der Patientenorientierung und die Rolle des Patienten hervorzuheben. Lungenkrebsüberlebende sind, wie unsere Analysen gezeigt haben, eine heterogene Gruppe, d. h. die Betroffenen können unterschiedliche soziodemographische Faktoren, Krankheitsverläufe, Überlebensphasen und Umweltfaktoren aufweisen, weshalb die individuelle Situation des Patienten berücksichtigt werden muss. Gleichzeitig sind Mündigkeit und

Edukation der Patienten über ihre Erkrankung, Gesundheit und die eigenen Bedürfnisse wichtige Komponenten patientenorientierte Versorgung sowie die gemeinsame informierte Entscheidungsfindung von Patient und Behandlern. Maßnahmen, die diese unterstützen, sind daher zu begrüßen. Damit kann das Empfinden von aktiver Teilhabe des Patienten an der Wiederherstellung seiner Gesundheit sowie die Zufriedenheit mit der Versorgung gesteigert werden (423).

6.3.1.2 Medizinische Nachsorge, supportive und palliativmedizinische Therapien

Evidenzbasierte, leitliniengerechte Therapie

Zur Therapie des NSCLC können auf der Basis der Analysen dieser Arbeit, wie zuvor bereits erläutert, keine unmittelbaren Empfehlungen für die Versorgung abgeleitet werden. Die Analysen der LARIS-Daten waren hierfür nicht ausgerichtet. Hinsichtlich der Analysen zu CHARTWEL vs. konventioneller Bestrahlung zeigen sich Lebensqualitätsvorteile in mehreren Dimensionen. Diese Ergebnisse sollten jedoch nicht ohne medizinische Beurteilung oder als alleinige Evidenz herangezogen werden, sondern als ein Beitrag zur Erweiterung der Evidenz zu dieser Therapiefragstellung angesehen werden. Therapieempfehlungen unterliegen immer dem Prinzip der Evidenzbasierten Medizin, d. h. Entscheidungen sollen im Dreiklang aus wissenschaftlicher Evidenz, klinischer Erfahrung und Patientenwünschen getroffen werden. Die wissenschaftliche Evidenzbasis speist sich dabei aus allen vorhandenen, methodisch geeigneten Studien und beleuchtet Therapien im Hinblick auf alle relevanten Endpunkte. Therapieempfehlungen sollten sich daher generell an evidenzbasierten Therapieleitlinien orientieren (423), wie sie auch für die Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms zur Verfügung stehen (11).

Nachsorgeuntersuchungen

Für Lungenkrebsüberlebende findet in Deutschland nach Abschluss der aktiven Behandlung eine langfristige Tumornachsorge in Form von regelmäßige Kontrolluntersuchungen statt. Primäres Ziel dieser Nachsorge nach *kurativer Behandlung* ist das frühzeitige Erkennen eines Rezidivs oder Zweittumors, um die Heilungschancen und Überlebenszeit zu maximieren und Therapiefolgen zu erkennen. Hinsichtlich der optimalen Frequenz und des Umfangs der Kontrolluntersuchungen in der Nachsorge von NSCLC-Patienten ist die Evidenzlage noch nicht abschließend geklärt (6). Die erste klinische Vorstellung wird in Deutschland gemäß S3-Leitlinie Lungenkarzinom derzeit 4-6 Wochen nach Abschluss der Therapie empfohlen (11). Danach sollen die Patienten in den ersten 2 Jahren vierteljährlich, ab dem 2. Jahr halbjährlich und nach 5 Jahren einmal jährlich untersucht werden (11). Bei Patienten mit *palliativer Thera-*

Die Kontrolluntersuchungen in der Nachsorge dazu, Krankheitsprogression zu entdecken und weiter zu therapieren. Nach Strahlentherapie wird die Nachsorge so lange fortgesetzt bis das Risiko einer Strahlenpneumonitis minimal ist. Die erste klinische Vorstellung sollte gemäß Leitlinienempfehlung einen Monat nach Abschluss der Behandlung erfolgen. Danach erfolgen die Wiedervorstellungen mindestens alle 3 Monate; bei Patienten mit der Option auf weitere Therapien alle 6-8 Wochen (11). Generell können, je nach individueller Situation und vorangegangener Therapie, auch häufigere Reevaluationen nötig sein. Tumornachsorgetermine sollten generell von allen Lungenkrebsüberlebenden wahrgenommen werden.

Symptommanagement und Supportive Therapie

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit haben gezeigt, dass Lungenkrebsüberlebende in verschiedenen Phasen des Survivorship-Kontinuums belastende symptomatische Beeinträchtigungen erleben. Daher kommt unterstützenden Therapien zum Symptommanagement eine wichtige Rolle zu. Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf Dyspnoe, Fatigue, Schmerzen, Husten, Schlaflosigkeit, periphere Neuropathie gelegt werden. Da entsprechende Assoziationen gefunden wurden, sollte hierbei insbesondere bei Patienten mit erhöhter psychischer Belastung, geringer körperlicher Aktivität, aktueller Behandlung, geringem Einkommen, Erwerbsminderungsrente, initialem Tumorstadium IIIA und respiratorischer Komorbidität auf das Vorhandensein entsprechender Lebensqualitätsbeeinträchtigungen geachtet werden. So stehen z. B. für die Behandlung der Dyspnoe eine Reihe von medikamentösen Therapien u. a. mit Opioiden, Sauerstoff oder Benzodiazepinen zu Verfügung. Auch nichtmedikamentöse Therapien wie Physio- oder Atemtherapie und spezielle Interventionen können Linderung schaffen (379). Schmerzen können in der Regel medikamentös adäquat behandelt werden (389). Die Behandlung von Fatigue ist oft komplex. Doch auch hier können Medikamente zum Teil Abhilfe schaffen. Eine besondere Rolle kommt jedoch Sport und Bewegung zu. Ebenso können sich eine gezielte Ernährung und psychosoziale Interventionen positiv auf die Fatiguelast auswirken (381). Viele Lungenkrebsüberlebende äußern den Wunsch nach Interventionen, die die hohe Symptomlast adressieren (424). Ungedeckte körperliche Unterstützungsbedarfe gehen mit einer schlechteren Lebensqualität einher (176). Betroffene Patienten sollten daher möglichst frühzeitig supportiven Therapien zugeführt werden, um ihre Lebensqualität bestmöglich und langfristig zu erhalten. Auf nationaler Ebene gibt es speziell zu supportiven Therapien von onkologischen Patienten eine S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie, die auch für Patienten mit Lungenkarzinom gültig ist (425). Ein unerfüllter Bedarf an unterstützender Versorgung hinsichtlich der Symptomlast kann, neben speziell hierfür entwickelten Instrumenten, auch durch die Erfassung der Lebensqualität in der täglichen klinischen Praxis festgestellt werden (114).

Frühe palliativmedizinische Versorgung

In einer US-amerikanischen Studie mit Patienten mit metastasiertem NSCLC verdeutlichten Temel et al. (118), dass Patienten, die zu Krankheitsbeginn eine strukturierte palliativmedizinische Intervention erhielten, eine bessere Lebensqualität aufwiesen als Patienten, die nur bedarfsweise palliativmedizinische Interventionen erhielten. Die Patienten in der palliativmedizinischen Interventionsgruppe hatten zudem einen signifikanten Überlebensvorteil. Eine frühzeitige palliativmedizinische Mitbetreuung wird daher bei Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem NSCLC generell empfohlen (426). Die Empfehlungen zur palliativmedizinischen Behandlung in der aktuellen S3-Therapieleitlinie Lungenkarzinom (11) stammen aus der S3-Leitlinie Palliativmedizin (427) und sind für Lungenkrebspatienten adaptiert und überarbeitet.

6.3.1.3 Psychosoziale Rehabilitation

Die vorliegende Arbeit legt in Übereinstimmung mit der Literatur dar, dass viele Lungenkrebsüberlebende unter klinisch relevanten psychischen, sozialen und finanziellen Lebensqualitätsbeeinträchtigungen leiden. Diese Aspekte sollten daher besondere Aufmerksamkeit erfahren. Um den Überlebenden bei der Bewältigung entsprechender Probleme zu helfen und sie bei ihrer psychosozialen Rehabilitation zu unterstützen, stehen verschiedene Versorgungsangebote zur Verfügung. Dazu zählen psychosoziale und sozialrechtliche Beratung, Psychotherapie, Psychoedukation, Trainings uvm.

Psychoonkologische Versorgung

Gemäß Nationalem Krebsplan sollen alle Krebspatienten in Deutschland bei Bedarf eine angemessene psychoonkologische Versorgung erhalten (423). Auch hier bieten regelmäßig eingesetzte standardisierte PRO-Instrumente die Möglichkeit Beeinträchtigungen der Lebensqualität im Hinblick auf emotionale und psychosoziale Aspekte zu erfassen und Unterstützungsbedarf zu erkennen. Entsprechend unserer Ergebnisse leiden rund ein Viertel der NSCLC-Überlebenden unter erhöhter psychischer Belastung. Diese ist klinisch relevant mit Lebensqualitätsbeeinträchtigungen in allen untersuchten Skalen assoziiert. Bei der Versorgung von Lungenkrebsüberlebenden sollte daher dem Erkennen und Adressieren von erhöhter psychischer Belastung Rechnung getragen werden. Um dies zu erreichen, muss die notwendige psychoonkologische Versorgung im stationären und ambulanten Bereich sichergestellt sein. Hierfür werden verschiedene Maßnahmen empfohlen (428). So sollen zunächst die Dokumentation optimiert, Versorgungslücken identifiziert und behoben sowie die außerstationäre psychoonkologische Versorgung verbessert werden. Anschließend sollen die stationäre psychoonkologische Versorgung, die Information und der Zugang zu psychoonkologischen Versorgungsangeboten verbessert sowie eine Qualifizierung konzipiert werden (428). Neben

stationären Beratungsangeboten und ambulant psychotherapeutisch tätigen Psychoonkologen stellen insbesondere auch ambulante psychosoziale Krebsberatungsstellen zentrale Pfeiler in der psychoonkologischen Versorgung dar. Sie bieten Unterstützung, Beratung und Information im Umgang mit der Erkrankung und ihren Folgen und können somit für Krebsüberlebende in unterschiedlichen Phasen ihres Überlebens eine wichtige Ressource darstellen.

Der Zusammenhang zwischen der Inanspruchnahme psychoonkologischer und/oder psychosozialer Versorgungsangebote und der Verbesserung der Lebensqualität und/oder psychischen Belastung der Patienten ist gut belegt (84, 271, 279, 280, 429-431). Dahingegen können ungedeckte psychische Versorgungsbedarfe mit einer schlechteren Lebensqualität einhergehen (176). Auch im Hinblick auf soziale Unterstützung unterstreichen Forschungsergebnisse die Wichtigkeit der Inanspruchnahme entsprechender Versorgungsangebote für Lungenkrebspatienten. So zeigen in einem systematischen Review 67% der in Originalstudien analysierten Zusammenhänge signifikante Assoziationen zwischen sozialer Unterstützung durch Gesundheitsberufe und Aspekten der Lebensqualität (286). Dennoch nehmen viele Krebspatienten trotz psychischer Belastung keine professionelle psychoonkologische Unterstützung in Anspruch. Studien untermauern hierbei die zentrale Rolle des Arztes bei der Vermittlung psychoonkologischer Hilfen. So können die Information und Empfehlung des behandelnden Arztes wichtige Faktoren darstellen, um die Barrieren für das Annehmen der Unterstützungsangebote zu senken (432-434).

Sozioökonomische und berufliche Rehabilitation

Lungenkrebsüberlebende, die Erwerbsminderungsrente beziehen, leiden im Vergleich zu erwerbstätigen Lungenkrebsüberlebenden in verschiedenen Bereichen unter Beeinträchtigungen der Lebensqualität. Nach dem Prinzip „Reha vor Rente“ bietet die Deutsche Rentenversicherung Bund Patienten vielfältige Versorgungsmaßnahmen zur Besserung und Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit und Teilhabe am Leben in der Gesellschaft an. Unter diese Teilhabeleistungen fallen neben Leistungen zur medizinischen Rehabilitation auch Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben (435). Das Leistungsspektrum der beruflichen Rehabilitation reicht von finanzieller Unterstützung über verschiedene Ausbildungs- und Weiterbildungsangebote bis hin zur Bereitstellung von Hilfsmitteln am Arbeitsplatz (436). Eigene Berechnungen auf der Basis von DRV-Daten aus dem Jahr 2014 (437) sowie entsprechender Korrespondenz mit DRV-Mitarbeitern (438), zeigen, dass viele Lungenkrebspatienten nach stationären medizinischen Rehabilitationsleistungen oder sonstigen Leistungen zur Teilhabe beruflich zumindest eingeschränkt leistungsfähig sind: so waren 59% der erwerbsfähigen männlichen und 54% der erwerbsfähigen weiblichen Lungenkrebsüberlebenden nach der medizinischen Rehabilitation bzw. Teilhabeleistungen nur noch weniger als drei Stunden arbeitsfähig; mehr als sechs Stunden leistungsfähig waren 39% der männlichen und 41% der weiblichen Lungenkrebspatienten.

Die Aufklärung über die Möglichkeiten an entsprechenden Teilhabeleistungen sowie deren Inanspruchnahme sollte generell gefördert werden. Neben der Möglichkeit der Beratung durch die DRV und Sozialdienste im stationären Bereich leisten auch hier ambulante psychosoziale Krebsberatungsstellen einen wichtigen Beitrag. Sie bieten Krebspatienten Beratung zu sozialrechtlichen Themen wie finanzielle Sicherung, Rehabilitation oder Schwerbehinderung an. Sozialberatung kann helfen, das erlebte Ausmaß an Einschränkungen im Leben der Krebspatienten zu verringern (308). Viele der von uns untersuchten NSCLC-Überlebenden haben eine klinisch relevante Beeinträchtigung durch finanzielle Probleme. Eine Studie von Singer et al. (439) zeigt, dass sich finanzielle Probleme bei Krebspatienten mit multidisziplinärer, gestufter psychosozialer Betreuung wirksamer vermeiden lassen als mit einer Standardversorgung. Ein frühzeitiger Einbezug entsprechender Dienste, möglichst bereits im Krankenhaus, wird daher generell empfohlen (310).

6.3.1.4 Lebensstilinterventionen

Lebensstilintervention

Auch wenn der *Rauchstatus* in der vorliegenden Studie keinen direkten Zusammenhang mit der Lebensqualität der Lungenkrebsüberlebenden zeigte, so ist die Bedeutung einer Raucherentwöhnung im Hinblick auf das Überleben, die Sekundärprävention, die Therapieeffizienz, den Gesundheitszustand, Depressivität und viele andere Aspekte gut belegt (318-326). Auch nach einer Lungenkrebsdiagnose hat die Raucherentwöhnung hierbei einen Nutzen (47, 440, 441). Trotz oftmals hoher Motivation den Tabakkonsum zu beenden, rauchen viele Lungenkrebsüberlebende weiter (vgl. Kapitel 2.4.5). Hoffnungslosigkeit, Stress und Sucht sind häufige Barrieren für den Rauchverzicht (329). Eine erfolgreiche Tabakentwöhnung mit pharmakologischer Unterstützung ist jedoch auch bei Patienten mit Lungenkarzinom möglich (11). So sollte allen rauchenden Patienten zu jedem Zeitpunkt in der Diagnostik, Therapie und Nachsorge ein Angebot zur Raucherentwöhnung gemacht werden (426). Qualitative Befunde zeigen, dass neben dem ärztlichen Rat auch die Auswirkungen der Krebsdiagnose und soziale Einflüsse wichtige Motivatoren für den Rauchverzicht darstellen (329).

Unsere Ergebnisse zeigen bei Lungenkrebsüberlebenden einen positiven Zusammenhang zwischen einem höheren Level an *körperlicher Aktivität* und einer besseren Lebensqualität. Durch eine Zunahme der körperlichen Aktivität wird die Eigeninitiative gefördert und dadurch die Lebensqualität gesteigert (11). Auch Fatigue und Lungenfunktion lassen sich durch körperliche Aktivität positiv beeinflussen. Daher ist es sinnvoll, allen NSCLC-Überlebenden, deren körperlicher Zustand es zulässt, routinemäßige körperliche Aktivität oder Bewegung zu empfehlen (235). Viele Überlebende leiden an einem gewissen Maß an körperlichen Beeinträchtigungen. Hier können aber auch Aktivitäten mit geringerer Intensität und Dauer sinnvoll sein,

da die Zusammenhänge mit der Lebensqualität oft auch schon bei weniger als 4 Stunden körperlicher Aktivität pro Woche zu beobachten sind. Diese Zusammenhänge sind unabhängig von Faktoren wie Alter, Zeit seit letzter Therapie, Komorbiditäten etc. In einer Studie mit 874 Langzeitüberlebenden nach Lungen- oder Darmkrebs berichten Überlebende ≥ 65 Jahre und jene mit geringerem Bildungsgrad seltener, dass ihr Arzt mit ihnen über Gesundheitsverhalten wie z. B. körperliche Aktivität gesprochen hat (442). Es sollte daher darauf geachtet werden, keine Personengruppen von entsprechenden Angeboten und Empfehlungen auszuschließen, sofern keine medizinischen Kontraindikationen bestehen. Zur Unterstützung zur Steigerung von körperlicher Aktivität existieren viele Initiativen. Ein Programm, das Krebspatienten während und nach der Behandlung dabei motiviert, einen körperlich aktiven Lebensstil zu entwickeln, wurde beispielsweise von Sportwissenschaftlern, Psychologen und Physiotherapeuten am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) in Dresden und Heidelberg entwickelt („MotivA - Motivation für einen aktiven Alltag“) (443).

Zunehmend werden auch Apps und Onlineplattformen entwickelt, die Krebspatienten bei der Steigerung der Gesundheitskompetenz und eines gesundheitsförderlichen Lebensstils mit körperlicher Aktivität unterstützen. Dadurch zielen sie auch auf eine Linderung von Fatigue, Atemnot und Depression ab (432, 444-448). Durch das im Dezember 2019 in Kraft getretene Digitale-Versorgung-Gesetz (DVG) wurde die Möglichkeit geschaffen, zertifizierte digitale Gesundheits-Apps (DIGA) als Kassenleistung zu verordnen. Dies bietet die Chance für die weitere Entwicklung, Qualitätssicherung und Zugang zu entsprechenden digitalen Gesundheitsangeboten (449). Gleichzeitig werden die Krankenkassen verpflichtet, ihren Versicherten Angebote zur Förderung der digitalen Gesundheitskompetenz zu unterbreiten, um eine gleichberechtigte Teilhabe an der Digitalisierung zu gewährleisten (449).

6.3.1.5 Strukturierte Nachsorge und multidisziplinäre Interventionen

Qualitätsmerkmale einer guten Nachsorge für Lungenkrebsüberlebende

Um die verschiedenen Krankheitsfolgen, Belastungen und Lebensqualitätseinschränkungen von NSCLC-Überlebenden adäquat zu behandeln und Betroffene im Umgang damit zu unterstützen, sollte eine gute Nachsorge also nicht nur klinische Kontrolluntersuchungen zur Überwachung möglicher Krankheitsrückfälle umfassen. Sie sollte zudem auch körperliche und psychosoziale Langzeit- und Spätfolgen erfassen, behandeln und gesunde Verhaltensweisen fördern. Letztere können wiederum das Risiko von Rezidiven, Zweitumoren und Komorbiditäten verringern (450). Richtungsweisend in diesem Zusammenhang war u. a. der Report des Institute of Medicine (IOM) „From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition“ aus dem

Jahre 2006 (90), in dem beschrieben wird, wie die Versorgung von Krebsüberlebenden aussehen sollte. Entsprechend werden darin vier essenzielle Komponenten von „Cancer survivorship“ beschrieben:

1. Überwachung von Rezidiven, neuen Primärtumoren, körperlichen und psychosozialen Spätfolgen
2. Prävention von rezidivierenden oder neuen Krebserkrankungen und Spätfolgen der Therapie
3. Intervention für Konsequenzen der Krebserkrankung oder der Therapie
4. Koordination zwischen onkologischen Fachärzten und Hausärzten

In einem Empfehlungsbericht aus dem Jahr 2013 hat das zwei Jahre zuvor gegründete Cancer Survivorship Committee der ASCO diese vier Komponenten noch um weitere Aspekte zur Erreichung einer qualitativ hochwertigen Versorgung von Krebsüberlebenden ergänzt (451).

Basierend auf den Erkenntnissen dieser Arbeit und den beschriebenen Literaturstellen sollte eine gute Nachsorge von Lungenkrebsüberlebenden zusammenfassend also bestimmte Qualitätskriterien erfüllen. So sollte die Versorgung evidenzbasiert, umfassend (d. h. alle Survivorship-Themen einschließlich Bedarfen hinsichtlich Information, körperlichen, psychosozialen und lebensstilbezogenen Faktoren, adressierend), strukturiert, multidisziplinär, integriert (d. h. koordiniert zwischen verschiedenen Disziplinen und Sektoren) sowie qualitätsgesichert sein (vgl. auch Ziele des Nationalen Krebsplans zur Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung (423)). Da Lungenkrebsüberlebende eine sehr heterogene Personengruppe darstellen, sollte die Versorgung gleichzeitig auch patientenzentriert sein, d. h. auf die individuellen personen- und umweltbezogenen Faktoren und damit einhergehende spezifischen Beeinträchtigungen und Bedürfnisse der Patienten eingehen sowie die Kompetenz der Patienten fördern.

Bei der Nachsorge von Krebsüberlebenden ist eine langfristige Perspektive und Koordination über das ganze Survivorship-Kontinuum hinweg wichtig. Daher sollte der Hausarzt eine zentrale und integrale Rolle einnehmen (7, 88, 452). Zwischen (chronisch) Kranken und ihrem Hausarzt besteht häufig ein besonderes, langjähriges Vertrauensverhältnis, welches, gemäß der Prämisse einer Versorgung entlang des gesamten Survivorship-Kontinuums, eine wichtige Voraussetzung für die lebenslange Begleitung betroffener Patienten sein kann (453, 454). Häufig zu beobachtende Probleme in der Nachsorge stellen jedoch mangelnde Koordination, Kommunikation, intersektorale Schnittstellenprobleme und Informationsasymmetrien zwischen Fachärzten, Hausärzten und weiteren an der Nachsorge beteiligten Fachdisziplinen und Personenkreisen dar (455, 456).

Survivorship-Care-Programme

Strukturierte Nachsorgepläne für Krebsüberlebende, so genannte Survivorship-Care-Programme (Survivorship Care Plans) stellen ein Tool dar, welches einige dieser Probleme in der Versorgung adressiert sowie verschiedene Anforderungen guter Nachsorge und Bedarfe von Krebsüberlebenden integriert. Survivorship-Care-Programme wurden 2006 vom IOM empfohlen und sollen die zuvor genannten vier essentielle Komponenten der Nachsorge adressieren (90). Bei einem Survivorship-Care-Programm handelt es sich um ein formelles Dokument, das dem Patienten nach Abschluss der Erstbehandlung ausgehändigt wird. Es enthält sowohl eine patientenindividuelle Zusammenfassung des Behandlungsverlaufs (Krebsart, Stadium, Grad, Therapien, Untersuchungsergebnisse, Komplikationen, Kontaktdaten der Behandler) als auch einen individuellen, evidenzbasierten Nachsorgeplan (mögliche Kurz- und Langzeiteffekte, Spätfolgen, Auswirkungen auf das soziale und sexuelle Leben, Anzeichen von Rezidiven und Sekundärtumoren, empfohlene Nachsorgemaßnahmen, Rehabilitation, psychosoziale Unterstützungsmöglichkeiten und Tertiärpräventionsmaßnahmen einschließlich gesundheitsförderlichen Verhaltensweisen) (6, 457, 458). Survivorship-Care Pläne finden bislang insbesondere in den USA Anwendung und werden von zahlreichen Institutionen und Organisationen als Mittel zur patientenzentrierten Versorgung gefördert. Sie sollen die Informationsbedürfnisse der Krebsüberlebenden decken, die Nachsorge erleichtern und die Kommunikation zwischen den Versorgungsanbietern und dem Patienten sowie die Koordination zwischen den einzelnen Versorgungsanbietern verbessern (234, 457). Entsprechende Pläne werden u. a. von der ASCO, dem IOM sowie der Livestrong Foundation über den jeweils behandelnden Arzt zur Verfügung gestellt. Mittlerweile werden zunehmend auch webbasierte Pläne angeboten (459). In Anbetracht der Krankheitsschwere und der häufigen persistierenden Symptome und Krankheitsfolgen könnten NSCLC-Überlebende besonders stark von Survivorship-Care-Programme profitieren (234).

Trotz der weitreichenden Empfehlungen bleibt die Implementierung entsprechender Pläne in der breiten Praxis jedoch noch hinter den Erwartungen zurück. Dies mag mitunter daran liegen, dass die Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit und Kosteneffektivität von Survivorship-Care-Programme derzeit noch nicht ausreichend ist, um eine flächendeckende Implementierung zu rechtfertigen (460-462). Viele Evaluationsstudien erbrachten bislang keinen messbaren Wirksamkeitsnachweis im Hinblick auf verbesserte PROs (457, 462, 463). Es gibt jedoch auch Evidenz für positive Effekte in Bezug auf die körperliche Gesundheit und Rollenfunktion (464, 465), Gesundheitsverhalten (466, 467), psychische Belastung (468), Patientenzufriedenheit (461), Adhärenz und erlebte Arzt-Patienten-Kommunikation (465). In der S3-Therapieleitlinie Lungenkarzinom werden strukturierte, individuelle Nachsorgepläne empfohlen, aufgrund

der nicht abschließenden Studienlage jedoch derzeit noch auf der Basis von Expertenmeinungen (Empfehlungsgrad D) (11). Weitere Evaluationsstudien zur langfristigen Wirksamkeit und Kosteneffektivität von Survivorship-Care-Programmen in spezifischen Gruppen von Krebsüberlebenden, einschließlich NSCLC-Überlebenden sowie Anpassungen und Evaluationen für das hiesige Versorgungssystem sind erforderlich.

Multidisziplinäre, integrierte Interventionen

Neben der traditionellen Versorgung von Lungenkrebspatienten gewinnen in den letzten Jahren zunehmend *integrierte Versorgungsansätze* an Bedeutung. 2018 wurde in Deutschland beispielsweise das nationale Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM) gegründet und von der Deutschen Krebshilfe (DKH) gefördert. Über das bundesweite Netzwerk, dem u. a. auch alle von der DKH geförderten onkologischen Spitzenzentren angehören, soll Lungenkrebspatienten wohnortnah der Zugang zu moderner molekularer Diagnostik und personalisierten, innovativen Therapien ermöglicht werden (469). Zahlreiche gesetzliche Krankenkassen sind durch geschlossene Verträge für die besondere Versorgung (§ 140a SGB V) Kooperationspartner des nNGM. Auch im Rahmen des Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) werden Projekte zu neuen Versorgungsformen von onkologischen Patienten gefördert, bislang jedoch keine spezifisch für Lungenkrebsüberlebende (470).

In den vergangenen Jahren wurden weltweit zahlreiche *multidisziplinäre Interventionsprogramme* für Lungenkrebsüberlebende entwickelt und evaluiert, die mehrere der zuvor genannten Survivorship- und Nachsorgeaspekte adressieren und integrieren. Häufig zielen entsprechende Interventionsprogramme mittels verschiedener Module zum einen auf eine Stärkung der Handlungskompetenz der Patienten durch Integration von individualisierten und Gruppenedukationsprogrammen. Zum anderen steuern sie die Koordination und Vermittlung unterstützender Versorgung durch einen zentralen Ansprechpartner sowie die Integration mit technologiebasierte Komponenten wie telefonischen oder webbasierten Dienste (471). Beispielsweise umfasst ein US-amerikanisches interdisziplinäres Supportivtherapie-Interventionsprogramm neben Patientenedukationsmodulen auch eine durch eine Study Nurse koordinierte Versorgung hinsichtlich Symptombehandlung, Sozialberatung, Rehabilitation und Interventionen zur spirituellen Unterstützung. Das Programm zeigt positive Effekte auf die psychische Belastung und die Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden nach Resektion (472). Ebenso resultieren Interventionsprogramme für NSCLC-Patienten, die neben einer personalisierten multidisziplinären palliativmedizinischen Intervention auch Patientenedukationselemente enthalten, in verbesserter Lebensqualität, Symptomen und psychischer Belastung (473, 474). Auch weitere multidisziplinär integrierte und koordinierte Interventionsprogramme für Lungenkrebsüberlebende erweisen sich als wirksam, auch in Hinblick auf die Lebensqualität, und werden von den Patienten gut angenommen (420, 475-478).

Um entsprechende Erweiterungen bisheriger Leistungen oder neue Versorgungsmodelle für die Nachsorge von Lungenkrebsüberlebenden in die Regelversorgung zu bringen, wird die Herausforderung in der Kosteneffektivität der Leistungen und dem Nachweis dieser bestehen (148). Gemäß dem Wirtschaftlichkeitsgebot (§12 SGB V) müssen Leistungen der GKV ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein und sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten (479). Die stärkere Fokussierung auf einen strukturierten Nachsorgeprozess, Einbindung der NSCLC-Überlebenden und Unterstützung ihres Selbstmanagements sind jedoch wichtige Schritte in Richtung einer Optimierung der Versorgung und langfristigen Erhaltung der Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden.

6.3.2 Forschungsperspektiven bei Lungenkrebsüberlebenden

Weitere Forschung ausgehend von der LARIS- und der CHARTWEL-Studie

Die Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit liefern einen zentralen Beitrag zur Adressierung der identifizierten Forschungslücken aus dem Literaturreviews zur Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden (vgl. Kapitel 3.1). Gleichwohl ist weitere Forschung sinnvoll und empfehlenswert. So können die Ergebnisse der LARIS-Studie einen Ausgangspunkt für weitere Forschung zu spezifischen Fragestellungen mit selektierten, homogenen Patientengruppen darstellen. Hinsichtlich valider Aussagen zu kausalen und zeitlichen Zusammenhängen sowie für abschließende Aussagen zu therapieassoziierten Fragestellungen sollten zudem längsschnittliche Studien durchgeführt werden. Vor dem Hintergrund vorhandener Erkenntnisse zur kritischen Beziehung zwischen der Art der Histologie und ihrer optimalen Behandlung, dem Alter und der Fähigkeit, eine intensive Therapie zu tolerieren (480) sind auch im Hinblick auf die CHARTWEL-Studie weitere Analysen in Untergruppen von Lungenkrebspatienten sinnvoll, um potentiell unterschiedliche Lebensqualitätseffekte zu identifizieren. Darüber hinaus sollte sich die weitere Forschung auf die Beurteilung der Lebensqualität von modifizierten Strahlentherapieschemata in Kombination mit anderen Behandlungsstrategien konzentrieren, mit dem übergeordneten Ziel, die lokale Kontrolle und das Überleben zu verbessern und gleichzeitig die behandlungsbezogenen Beeinträchtigungen der Lebensqualität der Patienten zu minimieren. In methodischer Hinsicht bleibt anzumerken, dass gegenwärtig die Methode von Multi-State-Modellen oder anderen Methoden wie Joint-Modeling noch nicht vollständig für Lebensqualitätsdaten ausgereift ist und ihre Anwendung in diesem Bereich weiter geprüft werden sollte. Sie können jedoch eine vielversprechende zukünftige Richtung für die gleichzeitige Analyse von Lebensqualitäts- und Überlebensdaten bieten, so dass weitere Forschung in diesem Bereich aktiv vorangetrieben werden sollte (371).

Allgemeine Forschungsperspektiven zur Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden

Darüber hinaus lohnt noch ein generalisierter Blick auf zukünftige Forschungsperspektiven im Zusammenhang mit der Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden. So definiert beispielsweise die European Academy of Cancer Sciences (EACS) Fokusbereiche für die zukünftige Cancer-Survivorship-Forschung (481) und auch Forscher rund um die Initiative Horizon Europe geben detaillierte Empfehlungen für zukünftige Forschungsbereiche, darunter auch Empfehlungen zur psychosozialen Onkologie, Rehabilitation und Survivorship-Forschung (482).

Obwohl Lebensqualitäts- und Survivorship-Forschung einen immer höheren Stellenwert gewinnen, mangelt es an Studien mit PRO-Endpunkten über einen längeren Zeitraum (vgl. Kapitel 3.1). Dies mag mitunter an den höheren Kosten und Aufwand liegen. Auch über Drittmittel finanzierte Studien sind meist nicht auf lange Nachbeobachtungszeiträume ausgelegt (88). Survivorship-Studien sind zudem häufig durch kleine Stichproben, geringe Teilnahmeraten und Repräsentativität gekennzeichnet, insbesondere hinsichtlich unterversorgten Patienten, Patienten mit schlechter körperlicher, psychischer oder sozialer Gesundheit, Patienten mit geringem sozioökonomischen Status oder Patienten aus ländlichen Gebieten (88, 280, 483). Häufig konzentrieren sie sich auf die Zeit nach Diagnose oder die Zeit nach Abschluss der (Initial-)Behandlung. Systematische Literaturreviews konstatieren eine große Variabilität bei der Verwendung von Lebensqualitätsinstrumenten, statistischen Analysen und methodischen Qualität (484).

Valide Daten zu Auswirkungen von Langzeiteffekten und Spätfolgen einer Krebserkrankung und verschiedener Behandlungsoptionen auf die Lebensqualität sind jedoch wichtige Entscheidungskriterien für Kliniker und Patienten. Daher sollten klinische und epidemiologische Langzeitstudien zu Auswirkungen der Krebserkrankung und Behandlung auf die körperliche, psychische und soziale Gesundheit, Lebensqualität von (Lungen)krebsüberlebenden gefördert werden. Gleichzeitig soll ein Fokus auch auf Forschung zu Sekundär- und Tertiärprävention und geeigneten Interventions- und Versorgungsoptionen liegen (88, 481, 482, 484). In diesem Zusammenhang sollten auch Wechselwirkungen zwischen körperlichen, psychischen und sozialen Krankheitsfolgen, pharmakologischen Wirkungen, normalen Alterungsprozessen, dem Gesundheitsverhalten, Komorbiditäten, Patientencharakteristika und Tumorgenetik im Hinblick auf negative und positive Auswirkungen auf die Lebensqualität von Krebsüberlebenden evaluiert werden (88, 271). Auch hinsichtlich einer Verbesserung der Nachsorgegestaltung für Lungenkrebsüberlebende in Deutschland besteht derzeit noch großer Forschungsbedarf, insbesondere vor dem Hintergrund neuer Therapiestrategien (6, 7).

PROs werden auch zukünftig in der Survivorship-Forschung wie auch der klinischen Routine einen immer größeren Stellenwert einnehmen (114). Um den immer schneller werdenden Fortschritten der klinischen Forschung, den begrenzten Ressourcen in der Patientenversorgung und der Digitalisierung im Gesundheitswesen Rechnung zu tragen, werden derzeit verschiedene neue Entwicklungen in der Lebensqualitätsmessung vorangetrieben. So gewinnen Computer Adaptive Test (CAT)-Instrumente an Bedeutung. Sie sind speziell für die Anwendung auf einem Computer ausgelegt. Hierbei werden für jeden Patienten dynamisch Fragen ausgewählt, basierend auf seinen vorherigen Antworten (111). Dadurch ist nicht nur eine effizientere, präzise und flexible Erfassung, sondern auch eine Bewertung der Ergebnisse in Echtzeit möglich (88). CAT-Anwendungen werden u. a. von der Quality of Life Group der EORTC (485, 486) und dem Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) des NIH (487, 488) vorangetrieben. Auch Anwendungen für Smartphones, Tablets oder Wearables werden zukünftig an Bedeutung gewinnen (481). Um die spezifischen Nebenwirkungen neuer Therapien abbilden zu können, die noch nicht in standardisierten Fragebögen enthalten sind, wird darüber hinaus auch die Nutzung von Einzelitems gefördert. Die EORTC Quality of Life Group hat hierfür eine Item Library, die alle bereits entwickelten Items enthält. Diese können dann zusätzlich zu einem feststehenden Fragebogen genutzt werden, idealerweise in einem CAT-System. Upgedatete Fragebögen, wie auch der mittlerweile verfügbare EORTC QLQ-LC29, enthalten zudem die Möglichkeit ergänzende Freitextfelder zu nutzen (406).

Für die Erforschung von Langzeitauswirkungen der Erkrankung und Behandlung bieten insbesondere Kombinationen aus klinischen Studien und bevölkerungsbasierten Kohorten bzw. langfristigen Follow-up Studien und dem Link mit administrativen Gesundheitsdaten wie z. B. Krebsregisterdaten, klinischen Krebsregistern, ambulanten Daten, Krankenkassen-, Rentenversicherungs- und Verschreibungsdaten sowie die Kombination mit Biobanken, optimale Voraussetzungen (88, 280, 481, 489, 490). Für NSCLC nimmt hier beispielsweise das großangelegte Registerprojekt CRISP (Clinical research platform into molecular testing, treatment and outcome of NSCLC) eine Vorreiterrolle ein. Die Registerstudie erfasst an 8250 Patienten in über 160 Zentren in Deutschland prospektiv klinische und molekularpathologische Daten, umfasst eine virtuelle dezentrale Biobank und erhebt die Lebensqualität und andere PROs von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC über einen Zeitraum von 3 Jahren (491, 492). Das Projekt E²-RADlatE (EORTC 1811) ist eine europäische Multikohorten-Beobachtungsstudie, die prospektiv Real World-Daten über Register in der Strahlentherapie sammelt (493). Darüber hinaus gibt es zahlreiche weitere kollaborative Plattformen wie z. B. das EORTC Cancer Survivorship Research Program, das Your Outcome Update Research Protocol, die EORTC Cancer Survivorship Summits und der European Cancer Patient Coalition Congress, die sich zum Ziel gesetzt haben Survivorship-Forschung voranzubringen (481,

494, 495). Bei der Konzeptualisierung und Durchführung qualitativ hochwertiger interdisziplinärer Survivorship-Forschung wird gefordert, dass onkologische Spitzenzentren, d. h. Comprehensive Cancer Centers (CCCs), eine führende Rolle einnehmen sollen. In Deutschland werden auch über den Innovationsfonds Studien zur Versorgungsforschung gefördert. Hierunter finden sich derzeit jedoch noch keine Studien speziell zu Lungenkrebsüberlebenden (496). Auch die DKH, die DKG, das BMBF, das DKFZ/DKTK und zahlreiche weitere Institutionen im In- und Ausland fördern Projekte zur Versorgungsforschung von Krebspatienten.

Ein besonderes Augenmerk gilt auch der Integration wissenschaftlicher Erkenntnisse in die Versorgungspraxis und Etablierung von Versorgungsstandards für Krebsüberlebende. Forschungsergebnisse zu körperlichen, psychischen und sozialen Krankheits- und Behandlungsergebnissen und den Auswirkungen auf die Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden stellen die Grundpfeiler für die Ausgestaltung und Weiterentwicklung von Interventionen, wie z. B. Survivorship-Care-Programmen und integrierten Versorgungsmodellen, dar. Weitere Forschung ist hierbei insbesondere im Hinblick auf die Personalisierung der Programme für spezifische Zielgruppen wie Lungenkrebsüberlebende und deren Bedarfe, auf die Sicherstellung von Interdisziplinarität, Integration von interaktiven Komponenten und digitalen Dienstleistungen sowie im Hinblick auf die Evaluierung entsprechender komplexer Interventionen notwendig (88, 497-499).

6.4 Fazit

Ausgehend von einer strukturierten Literatursuche untersucht die vorliegende Arbeit die Lebensqualität und damit assoziierte Faktoren in einer großen Querschnittsstudie mit 655 NSCLC-Patienten, die mindestens ein Jahr nach Diagnose überlebt haben (LARIS-Studie) sowie die Lebensqualität und den Einfluss verschiedener Strahlentherapieschemata in einer klinischen Studie mit 160 inoperablen NSCLC-Patienten über einen Zeitraum von drei Jahren nach Behandlung (CHARTWEL-Studie).

Die Ergebnisse zur LARIS-Studie stützen bisherige Befunde aus der Literatur, die zeigen, dass NSCLC-Überlebende häufig auch noch lange Zeit nach Behandlungsende eine hohe Belastung durch die Krankheit erfahren und eine Reihe körperlicher und psychosozialer Lebensqualitätseinschränkungen aufweisen. Es bestehen klinisch relevante Einschränkungen insbesondere der Rollen-, körperlichen und emotionalen Funktion. Auf symptomatischer Ebene sind Dyspnoe, Fatigue, Husten und Schlaflosigkeit, Schmerzen, periphere Neuropathie und finanzielle Probleme die Bereiche, die auch nach dem Ende der aktiven Behandlung mit den meisten Einschränkungen verbunden sind. Der Vergleich mit der alters- und geschlechtsgleichen

Allgemeinbevölkerung verdeutlicht klinisch relevante Unterschiede in fast allen Lebensqualitätsdimensionen. Am größten sind die Unterschiede in Bezug auf Dyspnoe, Rollenfunktion, Fatigue, soziale und körperliche Funktion sowie Schlaflosigkeit, finanzielle Probleme und emotionale Funktion. Die Ergebnisse stellen ferner die Bedeutung von psychischer Belastung, körperlicher Aktivität, aktuellem Behandlungsstatus, Einkommen, Erwerbsminderungsrente, Alter, Tumorstadium, respiratorischen und kardiovaskulären Komorbiditäten im Hinblick auf Einschränkungen der globalen Lebensqualität, der körperlichen und/oder emotionalen Funktion, Fatigue, Schmerzen und/oder Dyspnoe heraus.

Die Ergebnisse der CHARTWEL-Studie veranschaulichen darüber hinaus, dass sich die Lebensqualität von NSCLC-Patienten im Verlauf über drei Jahre in mehreren Bereichen verschlechtert, darunter Rollenfunktion, kognitive Funktion, Fatigue, Dyspnoe, Husten und zum Teil Schmerzen. Dysphagie, Appetitverlust und Obstipation sind nach der Therapie zwar ebenfalls kurzzeitig erhöht, erholen sich aber innerhalb von 6 Monaten wieder. Die meisten anderen Lebensqualitätsbereiche, einschließlich der globalen Lebensqualität, bleiben relativ stabil. Über einen dreijährigen Zeitraum zeigen sich Lebensqualitätsunterschiede zugunsten von CHARTWEL im Vergleich zu konventionell fraktionierter Strahlentherapie in den Bereichen Schmerzen, Fatigue, Dyspnoe sowie zudem hinsichtlich Husten, emotionaler und körperlicher Funktion. Die durchgeführten Multi-State-Modellierungen verdeutlichten, dass auch Methoden der kombinierten Modellierung von klinischen und PRO-Endpunkten häufiger genutzt werden sollten, um Aussagen zu Lebensqualitätseffekten unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Einflusses klinischer Outcomes treffen zu können.

Die Erkenntnisse dieser Arbeit tragen zu einem erweiterten Verständnis der Lebensqualität, patienten-, krankheits- und behandlungsspezifischer Faktoren und ihren Auswirkungen auf NSCLC-Überlebende in unterschiedlichen Phasen des Überlebenskontinuums bei. Die vielfältigen Lebensqualitätsbeeinträchtigungen von Lungenkrebsüberlebenden, die auch noch lange Zeit nach der akuten Krankheitsphase bestehen bzw. sich in einigen Bereichen über die Zeit verschlechtern, verdeutlichen die Wichtigkeit, die Lebensqualität von Krebspatienten langfristig so weit wie möglich aufrechtzuerhalten. So sollten Patienten mit einer Vorgeschichte an Lungenkrebs auch nach Ende der aktiven Therapie kontinuierliche Aufmerksamkeit hinsichtlich ihrer Gesundheit, ihrer Lebensqualität und spezifischer Beeinträchtigungen erhalten. Die Ergebnisse legen dar, wie wichtig es ist, dabei sowohl auf die körperlichen als auch auf die psychosozialen Bedarfe von Lungenkrebsüberlebenden einzugehen. Neben der klassischen primär an klinischen Outcomes ausgerichteten Nachsorge und supportiven Behandlungen zur Linderung der Symptomlast, ist daher auch die Einschätzung der psychosozialen Belastungen von NSCLC-Patienten anzustreben. Bei Bedarf sollten geeignete Unterstützungsangebote si-

chergestellt und aktiv vermittelt werden, um eine psychosoziale Rehabilitation der Überlebenden zu ermöglichen. Bereits jetzt stehen hierfür zahlreiche Angebote zur Verfügung, wie u. a. psychosoziale und sozialrechtliche Beratung, psychoonkologische Therapien sowie Teilhabeleistungen. Auch ein aktiver Lebensstil sollte gefördert werden.

Generell sollte die Versorgung von Lungenkrebsüberlebenden evidenzbasiert, integriert, multidisziplinär, umfassend und patientenzentriert sein. Survivorship-Care-Programme stellen dabei ein Tool für die Nachsorgeplanung dar, das zugeschnittene Informationen für Patienten und Behandler zur Erkrankung, Behandlung, Langzeitfolgen, psychosozialen Unterstützungsmöglichkeiten und Tertiärpräventionsmaßnahmen ermöglicht. Multimodulare strukturierte Interventionsprogramme zielen darauf ab, die vielfältigen Survivorship-Themen und bisherigen Probleme in der Versorgung zu adressieren. Dazu zählen u. a. die Förderung der Gesundheitskompetenz der Patienten, Kommunikation und Koordination, interdisziplinäre und -sektorale Zusammenarbeit, Ausrichtung an zielgruppenspezifischen Bedarfen von Lungenkrebsüberlebenden, Personalisierung und Nutzung der Möglichkeiten der Digitalisierung.

Weitere Forschung ist insbesondere im Hinblick auf Langzeit-Follow-up Studien in Verbindung mit klinischen Behandlungs- und Nebenwirkungsdaten, Lebensqualität und anderen PROs, entsprechenden Risikofaktoren sowie die Evaluierung des Bedarfs, der Wirksamkeit und Kosteneffektivität von Survivorship Care-Programmen und integrierten Versorgungsmodellen für das hiesige Gesundheitssystem erforderlich. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund wichtig, dass steigende Lebenserwartung und bessere Behandlungserfolge zu einer kontinuierlichen Zunahme von in Nachsorge befindlicher Lungenkrebspatienten führen (6, 7). Erkenntnisse aus den Zusammenhängen von patienten-, krankheits- und behandlungsspezifischen Faktoren mit der Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden können evidenzbasierte integrierte Versorgungskonzepte unterstützen. Auf diese Weise kann, insbesondere bei Patienten mit hoher Krankheitslast wie NSCLC-Überlebenden, ein wichtiger Beitrag für die langfristige Erhaltung der Lebensqualität geleistet werden.

Fazit für die Praxis

- NSCLC-Überlebende haben häufig auch noch lange Zeit nach Behandlungsende eine Reihe körperlicher und psychosozialer Lebensqualitätseinschränkungen. Die häufigsten klinisch relevanten Beeinträchtigungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung sind Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, finanzielle Probleme sowie Einschränkungen der Rollen-, sozialen, körperlichen und emotionalen Funktion.
- Insbesondere erhöhte psychische Belastung, aber auch geringe körperliche Aktivität und aktuelle Behandlung, sind eng mit geringerer Lebensqualität assoziiert. Auch niedriges Einkommen, Erwerbsminderungsrente, respiratorische und kardiovaskuläre Komorbiditäten, höheres Alter und UICC-Stadium gehen mit Lebensqualitätsbeeinträchtigungen einher.
- Im Hinblick auf die übergeordneten Therapiemodalitäten zeigen sich meist keine Lebensqualitätsunterschiede bei Patienten ≥ 1 Jahr nach Diagnose. Im längsschnittlichen Vergleich von konventionell fraktionierter Strahlentherapie mit CHARTWEL über drei Jahre haben NSCLC-Patienten nach CHARTWEL seltener Beeinträchtigungen durch Schmerzen sowie auch hinsichtlich Fatigue, Dyspnoe, Husten, emotionaler und körperlicher Funktion.
- Bei verschiedenen Faktoren herrschte bislang inkonsistente Evidenz oder eine geringe Datenlage im Hinblick auf mögliche Zusammenhänge mit der Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden. Diesbezüglich finden die Analysen dieser Arbeit keine Zusammenhänge mit Rezidiven, Histologie und Zeit seit Diagnose und vereinzelte Anhaltspunkte für Zusammenhänge hinsichtlich onkologischer Komorbidität, Geschlecht, Partnerschaft, Bildung und Rauchstatus. Höheres Alter ist mit geringerer körperlicher Funktion assoziiert.
- Zusätzlich zu supportiver Therapie zur Linderung der Symptomlast ist in der Versorgung und Nachsorge die psychoonkologische Einschätzung von NSCLC-Überlebenden sowie, bei Bedarf, psychoonkologische Unterstützung anzustreben. Ebenso sollten die Einschätzung und Adressierung sozialer und finanzieller Beeinträchtigungen sowie die Förderung der Gesundheitskompetenz und eines gesunden, körperlich aktiven Lebensstils Bestandteile der Versorgung sein.
- Die Versorgung und Nachsorge von NSCLC-Überlebenden sollte entlang des Survivorship-Kontinuums ausgerichtet werden, strukturiert, multidisziplinär und integriert sein sowie auf die individuelle Situation und Bedarfe der Betroffenen eingehen, um eine bestmögliche Erhaltung der Lebensqualität zu erreichen.

7. Zusammenfassung

Hintergrund: Aufgrund von medizinischen Fortschritten ist zu erwarten, dass nach einer Lungenkrebsdiagnose immer mehr Patienten länger überleben. Die Gesamtheit der Versorgungsmaßnahmen soll nicht nur ein längerfristiges, sondern gleichzeitig auch ein möglichst qualitativ gutes Überleben ermöglichen. Ziel der Arbeit war es, die Lebensqualität von NSCLC-Überlebenden zu beschreiben, mit der Allgemeinbevölkerung sowie Lungenkrebspatienten zu Beginn einer Akuttherapie zu vergleichen und Faktoren zu identifizieren, die mit besserer oder schlechterer Lebensqualität assoziiert sind. Darüber hinaus soll der langfristige Einfluss von Strahlentherapie, genauer der konventionell fraktionierten Strahlentherapie im Vergleich zu einem hyperfraktionierten akzelerierten Strahlentherapieschemata ohne Wochenendbehandlung (CHARTWEL), auf verschiedene Bereiche der Lebensqualität beurteilt werden. Dies soll auch unter Berücksichtigung von klinischen Outcomes erfolgen.

Methodik: In der multizentrischen querschnittlichen LARIS-Studie wurden Daten von Patienten mit NSCLC, die mindestens ein Jahr nach der Diagnose überlebt hatten, erhoben. Ihre Lebensqualität wurde mit dem Kernfragebogen der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) und dem Lungenkrebsmodul (EORTC QLQ-LC13) erfasst und beschrieben. Die Lebensqualität der NSCLC-Überlebenden wurde nach einer Alters- (und Geschlechts-)Standardisierung mit der Lebensqualität der Allgemeinbevölkerung sowie von Lungenkrebspatienten zu Beginn einer Akuttherapie mit univariaten Tests verglichen. Multivariable lineare Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um die Assoziationen von patienten-, tumor- und behandlungsbezogenen Faktoren mit der Lebensqualität in den Dimensionen globale Lebensqualität, körperliche und emotionale Funktion, Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe zu untersuchen. Für die Untersuchung des langfristigen Einflusses von Strahlentherapie (konventionell fraktioniert vs. CHARTWEL) auf die Lebensqualität wurde die größte monozentrische Untergruppe der Phase III CHARTWEL-Studie mit inoperablen NSCLC-Patienten herangezogen. Auch hier wurde die Lebensqualität mit dem EORTC QLQ-C30 und dem Lungenkrebsmodul EORTC QLQ-LC13 erfasst und über einen Zeitraum von drei Jahren beschrieben. Die Lebensqualität wurden mittels linearer gemischter Modelle zwischen den Behandlungsarmen verglichen. Mit Hilfe eines Multi-State-Modells wurde die globale Lebensqualität darüber hinaus gemeinsam mit den klinischen Endpunkten Rezidiven, Metastasierungen und Tod im Zeitverlauf modelliert.

Ergebnisse: Das LARIS-Analysekollektiv umfasste 655 NSCLC-Überlebende mit Lebensqualitätserhebung. Die Überlebenden waren im Mittel 68 ± 10 Jahre alt, 62% waren männlich und im Median 4 Jahre (Quartile 2-6 Jahre) nach Diagnose. Patienten berichteten über Lebensqualitätseinschränkungen, u. a. in der Rollenfunktion, globalen Lebensqualität, körperlichen,

emotionalen und sozialen Funktion (52-64 Punkte) sowie hinsichtlich Dyspnoe, Fatigue, Husten, Schlaflosigkeit, Schmerzen, periphere Neuropathie und finanziellen Probleme (27-55 Punkte). Im Vergleich zur alters- und geschlechtsstandardisierten Allgemeinbevölkerung wurden in fast allen Bereichen klinisch relevante Lebensqualitätsunterschiede gefunden, v. a. in der Rollen-, sozialen, körperlichen und emotionalen Funktion sowie hinsichtlich Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit und finanziellen Problemen (MD |19-41| Punkte, $p < 0,001$). Im Vergleich zu altersstandardisierten Lungenkrebspatienten vor Beginn einer Akuttherapie hatten die NSCLC-Überlebenden klinisch relevant schlechtere Lebensqualität durch periphere Neuropathie, diverse Schmerzen, Dyspnoe und finanzielle Probleme (MD |10-21| Punkte, $p < 0,001$). Das Vorhandensein von psychischer Belastung ging mit einer erheblich geringeren Lebensqualität einher (β |19-31|, $< 0,001$) wohingegen ein höheres Maß an körperlicher Aktivität mit einer deutlich besseren Lebensqualität in allen Lebensqualitätsskalen bis auf, in letzterem Fall, emotionale Funktion verbunden war (β |8-20|, $< 0,002$). Patienten, die sich aktuell oder kurz nach Behandlung befanden, hatten eine geringere Lebensqualität (β |8-12|, $p < 0,01$) und Patienten mit höherem Nettoäquivalenzeinkommen eine bessere Lebensqualität hinsichtlich globaler Lebensqualität, Fatigue, Dyspnoe und, in ersterem Fall, körperlicher Funktion (β |10-14|, $p < 0,01$). Weitere Faktoren, die mit geringerer Lebensqualität in einzelnen Skalen einhergingen, waren Erwerbsminderungsrente (β |10-11|, $p < 0,01$), UICC-Stadium IIIA bei Diagnose (β |10|, $p = 0,005$), höheres Alter (β |9|, $p < 0,001$), kardiovaskuläre und respiratorische Komorbidität (β |4-6|, $p < 0,01$).

Das *CHARTWEL-Analysekollektiv* umfasste 160 NSCLC-Patienten mit mindestens einer Lebensqualitätserhebung. Die Patienten waren im Mittel 69 ± 8 Jahre alt und 93% waren männlich. Vor Beginn der Therapie bestanden klinisch relevante Beeinträchtigungen durch Dyspnoe sowie in der emotionalen Funktion. Über drei Jahre verschlechterte sich insgesamt die Lebensqualität in verschiedenen Bereichen, darunter Rollenfunktion, kognitive Funktion, Fatigue, Dyspnoe, Husten und, zum Teil, Schmerzen. Im konventionell fraktionierten Strahlentherapiearm hatten die Patienten im Vergleich zu CHARTWEL über drei Jahre im Durchschnitt eine geringere Lebensqualität hinsichtlich Schmerzen (δ 13, $p < 0,01$). Auch hinsichtlich Fatigue, Dyspnoe sowie Husten, emotionaler und körperlicher Funktion (δ 3-14, $p < 0,05$) zeigte sich ein Hinweis auf geringere Lebensqualität im konventionell fraktionierten Arm. Nach 12, 24 und 36 Monaten unterschieden sich die Wahrscheinlichkeiten in guter globaler Lebensqualität ohne Krankheitsprogredienz, in guter oder moderater globaler Lebensqualität ohne Progredienz, lebend ohne Progredienz oder lebend mit oder ohne Progredienz zu sein, nicht relevant zwischen den Behandlungsarmen.

Schlussfolgerung: Lungenkrebsüberlebende leiden sowohl unter funktionellen Einschränkungen als auch unter Symptomen, die auch nach Ende der akuten Behandlung noch lange

anhalten oder sich zum Teil verschlechtern. Erhöhte psychische Belastung, geringe körperliche Aktivität, aktuelle Behandlung und geringes Einkommen sowie Erwerbsminderungsrente, UICC-Stadium IIIA, höheres Alter und kardiovaskuläre und respiratorische Komorbidität gehen mit geringerer Lebensqualität einher. Über drei Jahre nimmt die Lebensqualität in vielen Bereichen ab, ist unter CHARTWEL in mehreren Skalen jedoch günstiger als unter konventioneller Fraktionierung. Die Ergebnisse verdeutlichen insgesamt die Notwendigkeit einer langfristigen, evidenzbasierten, strukturierten und zielgruppenspezifischen unterstützenden Versorgung von NSCLC-Überlebenden entlang des Survivorship-Kontinuums. Neben supportiven Maßnahmen im Hinblick auf Lebensqualitätsbeeinträchtigungen durch Symptome wie Dyspnoe, Fatigue, Schmerzen usw. sollte u. a. im Falle von psychischer Belastung, sozialen oder finanziellen Beeinträchtigungen auch psychosoziale Unterstützung integriert werden. Zudem sollte die Versorgung die Gesundheitskompetenz und einen aktiven Lebensstil fördern, um die Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden auch noch lange Zeit nach der Diagnose bestmöglich zu erhalten.

Literaturverzeichnis

1. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):584-94.
2. American-Cancer-Society. Cancer Facts & Figures 2019 [Internet]. 2019 [zitiert am 15.04.2019]. URL: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>.
3. Schmidt M, Schubert-Fritschle G, Engel J. Epidemiologie des Lungenkarzinoms. In: Huber RM, Tumorzentrum München, Hrsg. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 9. Aufl. München: Zuckschwerdt; 2011:5-15.
4. Sugimura H, Yang P. Long-term survivorship in lung cancer: a review. *Chest.* 2006;129(4):1088-97.
5. Kimman M, Jan S, Peters S, Yip C, Ngelangel C, Bhoo-Pathy N, Woodward M, ACTION Study Group. Health-related quality of life and psychological distress among cancer survivors in Southeast Asia: results from a longitudinal study in eight low- and middle-income countries. *BMC Med.* 2017;15(1):10.
6. Dührsen U, Deppermann KM, Pox C, Holstege A. Evidenzbasierte Nachsorge bei Krebserkrankungen im Erwachsenenalter. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(40):663-9.
7. Kenzik KM. Health care use during cancer survivorship: Review of 5 years of evidence. *Cancer.* 2019;125(5):673-80.
8. Robert Koch Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [E-Book]. Berlin: RKI; 2016. DOI: 10.17886/rkipubl-2016-014 .
9. Parkin M, Tyczynski JE, Boffetta P, Samet J, Shields P, Caporaso N. Lung cancer epidemiology and etiology. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, Hrsg. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2004.
10. Buser K. Einteilung und Klassifikation maligner Tumoren. In: Margulies A, Kroner T, Gaisser A, Bachmann-Mettler I, Hrsg. Onkologische Krankenpflege. 6. Aufl. Berlin: Springer; 2017:29-36.
11. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [Internet]. Langversion 1.0. 02/2018 [zitiert am 12.08.2018]. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>.
12. Navada S, Lai P, Schwartz A, Kalemkerian G. Temporal trends in small cell lung cancer: Analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) database. *J Clin Oncol.* 2006;24(18_suppl):7082.
13. Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(3):355-67.
14. Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Krebs in Deutschland 2013/2014 [E-Book]. Berlin: RKI; 2017. DOI: 10.17886/rkipubl-2017-007
15. Dziadziszko R, Baumann M, Mitsudomi T, Kerr KM, Peters S, Zimmermann S. Lung cancer. In: Kerr DJ, Haller DG, van de Velde CJ, Baumann M, Hrsg. Oxford Textbook of Oncology. 3 Aufl. Oxford: Oxford University Press; 2016:628-54.
16. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-60.
17. Bösch D. Lunge und Atemwege. Berlin Heidelberg: Springer; 2014.
18. Tufman A, Leuchte H, von Wulffen W, Behr J, Huber RM, Neurohr C, Müller-Lisse UG, K. S, Winter H. Diagnostik des Lungenkarzinoms. In: Huber RM, Tumorzentrum München, Hrsg. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 11. Aufl. München: Zuckschwerdt; 2017:19-50.
19. Wittekind C. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 8. Aufl. Weinheim: Wiley VCH; 2017.
20. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, Nicholson AG, Groome P, Mitchell A, Bolejack V. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51.
21. Wittekind C, Meyer HJ. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. Weinheim: Wiley VCH; 2010.

22. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
23. Jemal A, Miller KD, Ma J, Siegel RL, Fedewa SA, Islami F, Devesa SS, Thun MJ. Higher Lung Cancer Incidence in Young Women Than Young Men in the United States. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1999-2009.
24. Janssen-Heijnen ML, van Steenbergen LN, Steyerberg E, Visser O, De Ruyscher DK, Groen HJ. Long-term excess mortality for survivors of non-small cell lung cancer in the Netherlands. *J Thorac Oncol.* 2012;7(3):496-502.
25. Abdel-Rahman O. Causes of death in long-term lung cancer survivors: a SEER database analysis. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(7):1343-1348.
26. Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD, Butler J, Young N, Bergstrom S, Hanna L, Jakobsen E, Kolbeck K, et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004-2007. *Thorax.* 2013;68(6):551-64.
27. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanz E, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):23-34.
28. Eberle A, Jansen L, Castro F, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K, Holleczeck B, Nennecke A, Katalinic A, Brenner H. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer.* 2015;90(3):528-33.
29. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
30. Lorenz J, Bals R. Checkliste Pneumologie. Stuttgart, New York: Thieme; 2016.
31. Samet JM. Smoking and cancer. In: Kerr DJ, Haller DG, van de Velde CJ, Baumann M, Hrsg. *Oxford Textbook of Oncology.* 3. Aufl. Oxford: Oxford University Press; 2016:127-41.
32. Gesierich W. Ätiologie des Lungenkarzinoms. In: Huber RM, Tumorzentrum München, Hrsg. *Tumoren der Lunge und des Mediastinums.* 11. Aufl. München: Zuckschwerdt; 2017:1-5.
33. Zeiher J, Finger JD, Kuntz B, Hoebel J, Lampert T, Starker A. Zeitliche Trends beim Rauchverhalten Erwachsener in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 2018;11(61):1365-76.
34. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Erkrankungsverlauf bei Lungenkrebs [Internet]. 07/2018 [zitiert am 25.04.2019]. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/lungenkrebs/erkrankungsverlauf-bei-lungenkrebs.html>.
35. Raz DJ, Zell JA, Ou SH, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest.* 2007;132(1):193-9.
36. Aigner KR, Stephens FO, Allen-Mersh T, Hortobagyi G, Khayat D, Picksley SM, Sugarbaker P, Taguchi T, Thompson JF. Lungenkrebs (Bronchialkarzinom). In: Aigner KR, Stephens FO, Hrsg. *Onkologie Basiswissen.* 1. Aufl. Berlin: Springer; 2016:127-32.
37. Gaisser A, Pless M. Tumoren der Atemwege und der Pleura. In: Margulies A, Kroner T, Gaisser A, Bachmann-Mettler I, Hrsg. *Onkologische Krankenpflege.* 6. Aufl. Berlin: Springer; 2017:677-88.
38. Hirsch FR, Corrin B, Colby TV. Clinical features and staging. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, Hrsg. *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2004.
39. Ganti AK. Clinical Manifestations of Lung Cancer. In: Ganti AK, Gerber DE, Hrsg. *Lung Cancer.* 1. Aufl. New York: Oxford University Press; 2013:73-85.
40. Drings P. Tumorbedingte Komplikationen. In: Drings P, Dienemann H, Wannemacher M, Hrsg. *Management des Lungenkarzinoms. Onkologie aktuell.* 1. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer; 2003:391-406.
41. Kroner T, Strebel U. Prinzipien der Tumorbehandlung. In: Margulies A, Kroner T, Gaisser A, Bachmann-Mettler I, Hrsg. *Onkologische Krankenpflege.* 6. Aufl. Berlin: Springer; 2017:93-102.
42. National Cancer Institute (NCI). NCI Dictionary of Cancer Terms: definitive treatment [Internet]. 2019. [zitiert am 30.04.2019]. URL: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/definitive-treatment>.
43. Huber RM, Hahl G, Schalthorn A, Tufman A. Therapieplan für das Lungenkarzinom. In: Huber RM, Tumorzentrum München, Hrsg. *Tumoren der Lunge und des Mediastinums.* 11. Aufl. München: Zuckschwerdt; 2017:101-5.
44. Baas P, Belderbos JS, van den Heuvel M. Chemoradiation therapy in nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol.* 2011;23(2):140-9.

45. Roengvoraphoj O, Eze C, Dates M, Specht H, Manapov F. Strahlentherapie. In: Huber RM, Tumorzentrum München, Hrsg. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 11. Aufl. München: Zuckschwerdt; 2017:129-39.
46. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, Huber RM, Loges S, Pirker R, Pöttgen C, et al. Onkopedia Leitlinie - Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [Internet] 10/2019. [zitiert am 01.11.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
47. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, Jemal A, Kramer JL, Siegel RL. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(5):363-85.
48. Barczyk S, Krause M, Rhomberg W. Strahlentherapie. In: Margulies A, Kroner T, Gaisser A, Bachmann-Mettler I, Hrsg. Onkologische Krankenpflege. 6. Aufl. Berlin: Springer; 2017:111-31.
49. Stöver I, Feyer P. Praxismanual Strahlentherapie. 2. Aufl. Berlin: Springer; 2018.
50. Heilsberg G. Strahlentherapie. In: Kahl-Scholz M, Vockelmann C, Hrsg. Basiswissen Radiologie - Nuklearmedizin und Strahlentherapie. 1. Aufl. Berlin: Springer; 2017:89-96.
51. Weber KJ, Wenz F. Strahlenbiologische Grundlagen. In: Wannemacher M, Wenz F, Debus J, Hrsg. Strahlentherapie. 2. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer; 2013:47-86.
52. Baumann M, Grégoire V. Modified fractionation. In: Joiner M, Van der Kogel A, Hrsg. Basic clinical radiobiology. 4. Aufl. London: Hodder Arnold; 2009:287-300.
53. Fietkau R. Grundlagen der Strahlentherapie. In: Birth M, Ittel TH, Pereira PL, Hrsg. Hepatobiliäre und Pankreastumoren. Berlin Heidelberg: Springer; 2010:420-5.
54. Baumann M, Herrmann T, Matthiessen W, Koch R, Strelocke K, Paul U. [CHARTWEL-Bronchus (ARO 97-1): a randomized multicenter trial to compare conventional fractionated radiotherapy with CHARTWEL radiotherapy in inoperable non-small-cell bronchial carcinoma]. *Strahlenther Onkol.* 1997;173(12):663-7.
55. Hatton MQ, Martin JE. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) and non-conventionally fractionated radiotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer: a review and consideration of future directions. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22(5):356-64.
56. Okawara G, Mackay JA, Evans WK, Ung YC. Management of unresected stage III non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol.* 2006;1(4):377-93.
57. Baumann M, Dorr W, Petersen C, Krause M. Repopulation during fractionated radiotherapy: much has been learned, even more is open. *Int J Radiat Biol.* 2003;79(7):465-7.
58. Baumann M, Herrmann T, Koch R, Matthiessen W, Appold S, Wahlers B, Kepka L, Marschke G, Feltl D, Fietkau R, et al. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol.* 2011;100(1):76-85.
59. Sause W, Kolesar P, Taylor SI, Johnson D, Livingston R, Komaki R, Emami B, Curran W, Jr., Byhardt R, Dar AR, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest.* 2000;117(2):358-64.
60. Ball D, Bishop J, Smith J, O'Brien P, Davis S, Ryan G, Olver I, Toner G, Walker Q, Joseph D. A randomised phase III study of accelerated or standard fraction radiotherapy with or without concurrent carboplatin in inoperable non-small cell lung cancer: final report of an Australian multi-centre trial. *Radiother Oncol.* 1999;52(2):129-36.
61. Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Griffiths G, Palmar M. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radiother Oncol.* 1999;52(2):137-48.
62. Bonner JA, McGinnis WL, Stella PJ, Marschke RF, Jr., Sloan JA, Shaw EG, Mailliard JA, Creagan ET, Ahuja RK, Johnson PA. The possible advantage of hyperfractionated thoracic radiotherapy in the treatment of locally advanced nonsmall cell lung carcinoma: results of a North Central Cancer Treatment Group Phase III Study. *Cancer.* 1998;82(6):1037-48.
63. Schild SE, Stella PJ, Geyer SM, Bonner JA, Marks RS, McGinnis WL, Goetz SP, Kuross SA, Mailliard JA, Kugler JW, et al. Phase III trial comparing chemotherapy plus once-daily or twice-daily radiotherapy in Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(2):370-8.
64. Belani CP, Wang W, Johnson DH, Wagner H, Schiller J, Veeder M, Mehta M. Phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2597): induction chemotherapy followed by either standard thoracic

- radiotherapy or hyperfractionated accelerated radiotherapy for patients with unresectable stage IIIA and B non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3760-7.
65. Zajusz A, Behrendt K, Nowicka E, Plewicki G, Gawkowska-Suwinska M, Giglok M, Smolska B. Early results of continous accelerated radiotherapy (CAIR) for LA-NSCLC patients. *Radiother Oncol.* 2006;81:S386.
 66. Berberich W, Bier B, Schnabel K, Schlimmer P. [Hyperfractionated irradiation of non-small cell bronchial cancer. Final results of a Phase II study]. *Strahlenther Onkol.* 1993;169(8):469-75.
 67. Nestle U, Nieder C, Walter K, Abel U, Ukena D, Sybrecht GW, Schnabel K. A palliative accelerated irradiation regimen for advanced non-small-cell lung cancer VS. conventionally fractionated 60 GY: results of a randomized equivalence study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(1):95-103.
 68. Mauguen A, Le Pechoux C, Saunders MI, Schild SE, Turrisi AT, Baumann M, Sause WT, Ball D, Belani CP, Bonner JA, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30(22):2788-97.
 69. Din OS, Lester J, Cameron A, Ironside J, Gee A, Falk S, Morgan SA, Worvill J, Hatton MQ. Routine use of continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy for non-small-cell lung cancer: a five-center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(3):716-22.
 70. Sanganalmath P, Lester JE, Bradshaw AG, Das T, Esler C, Roy AEF, Toy E, Lester JF, Button M, Wilson P, et al. Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy (CHART) for Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): 7 Years' Experience From Nine UK Centres. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2018;30(3):144-50.
 71. Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. *Lancet.* 1997;350(9072):161-5.
 72. Soliman M, Yaromina A, Appold S, Zips D, Reiffenstuhel C, Schreiber A, Thames HD, Krause M, Baumann M. GTV differentially impacts locoregional control of non-small cell lung cancer (NSCLC) after different fractionation schedules: subgroup analysis of the prospective randomized CHARTWEL trial. *Radiother Oncol.* 2013;106(3):299-304.
 73. Zhang W, Liu Q, Dong X, Lei P. A meta-analysis comparing hyperfractionated vs. conventional fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2015;7(3):478-85.
 74. Diwanji TP, Mohindra P, Vyfhuis M, Snider JW, 3rd, Kalavagunta C, Mossahebi S, Yu J, Feigenberg S, Badiyan SN. Advances in radiotherapy techniques and delivery for non-small cell lung cancer: benefits of intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, and stereotactic body radiation therapy. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6(2):131-47.
 75. Louie AV, Palma DA, Dahele M, Rodrigues GB, Senan S. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons. *Radiother Oncol.* 2015;114(2):138-47.
 76. Kroner T, Müller A. Medikamentöse Tumorthherapie. In: Margulies A, Kroner T, Gaisser A, Bachmann-Mettler I, Hrsg. *Onkologische Krankenpflege.* 6. Aufl. Berlin: Springer; 2017:133-78.
 77. Huber RM, Tufman A, Schalhorn A, Pawel Jv, Schneller F. Systemische Therapie des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). In: Huber RM, Tumorzentrum München, Hrsg. *Tumoren der Lunge und des Mediastinums.* 11. Aufl. München: Zuckschwerdt; 2017:155-86.
 78. Powell CA, Brambilla E, Bubendorf L, Dacic S, Dziadziuszko R, Geisinger K, Hirsch F, Ladanyi M, Meyerson M, Nicholson A, et al. Molecular testing for treatment selection in lung cancer. In: Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, Hrsg. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* World Health Organization Classification of Tumours. 4. Aufl. Lyon: IARC; 2015:22-5.
 79. Krebsinformationsdienst. Lungenkrebs: Zielgerichtete Therapie und Immuntherapie [Internet] 2018. [zitiert am 22.06.2019]. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/iblatt/iblatt-lungenkrebs-zielgerichtete-therapie.pdf>.
 80. Krebsinformationsdienst. Zielgerichtete Krebstherapien: Wie funktionieren sie? [Internet]. 2018. [zitiert am 22.06.2019]. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/iblatt/iblatt-zielgerichtete-krebstherapien.pdf>.
 81. Krebsinformationsdienst. Immuntherapie gegen Krebs: Die körpereigene Abwehr nutzen [Internet] 2018. [zitiert am 22.06.2019]. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/iblatt/iblatt-immuntherapie.pdf>.
 82. Krebsinformationsdienst. Neue Krebstherapien: Zielgerichtete Therapie, Immuntherapie, Virotherapie [Internet]. 2018 [zitiert am 22.06.2019]. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/iblatt/iblatt-zielgerichtete-krebstherapien.pdf>.

83. Winter H, Hatz R, Hautmann H, Rüttinger D, Huber RM, Tufman A. Immuntherapie des Lungenkarzinoms. In: Huber RM, Tumorzentrum München, Hrsg. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 11. Aufl. München: Zuckschwerdt; 2017:187-96.
84. Yung RL, Partridge AH. Cancer survivorship and rehabilitation. In: Kerr DJ, Haller DG, van de Velde CJ, Baumann M, Hrsg. Oxford Textbook of Oncology. 3. Aufl. Oxford: Oxford University Press; 2016:312-25.
85. Mullan F. Seasons of survival: reflections of a physician with cancer. *N Engl J Med.* 1985;313(4):270-3.
86. Arndt V. "Cancer survivorship" in Deutschland - Epidemiologie und Definition. *Forum.* 2019;34(02):158-64.
87. Fobair P. Oncology Social Work for Survivorship. In: Ganz PA, editor. *Cancer Survivorship: Today and Tomorrow.* 1. Aufl. New York, NY: Springer; 2007:14-27.
88. Mehnert A, Johansen C. Forschungsperspektiven bei Langzeitüberlebenden nach Krebs. *Forum.* 2019;34(02):165-9.
89. Shapiro CL. Cancer Survivorship. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2438-50.
90. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. From cancer patient to cancer survivor: lost in transition. 1. Aufl. Institute of Medicine and National Research Council of the National Academies, Hrsg. Washington, D.C.: National Academies Press; 2006.
91. Powel L, Seibert S. Cancer Survivorship, Models, and Care Plans: A Status Update. *Nurs Clin North Am.* 2017;52(1):193-209.
92. Yang P. Epidemiology of lung cancer prognosis: quantity and quality of life. *Methods Mol Biol.* 2009;471:469-86.
93. Rowland JH, Kent EE, Forsythe LP, Loge JH, Hjorth L, Glaser A, Mattioli V, Fossa SD. Cancer survivorship research in Europe and the United States: where have we been, where are we going, and what can we learn from each other? *Cancer.* 2013;119 Suppl 11:2094-108.
94. Miller K, Merry B, Miller J. Seasons of survivorship revisited. *Cancer J.* 2008;14(6):369-74.
95. Weltgesundheitsorganisation (WHO). Diagnosis and Treatment. *Cancer Control: Knowledge into Action: WHO Guide for Effective Programmes* [Internet]. 2008 [zitiert am 15.09.2019]. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43827/9789241547406_eng.pdf;jsessionid=0DF2086F5E776BC32292243031EAEEC?sequence=1.
96. Surbone A, Tralongo P. Categorization of Cancer Survivors: Why We Need It. *J Clin Oncol.* 2016;34(28):3372-4.
97. National Cancer Institute (NCI). Survivorship [Internet]. 2019 [zitiert am 15.09.2019]. [URL: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/survivorship>].
98. Aaronson NK, Fayers PM. Quality of life. In: Kerr DJ, Haller DG, van de Velde CJ, Baumann M, Hrsg. *Oxford textbook of oncology.* 3. Aufl. Oxford: Oxford University Press; 2016:302-11.
99. Brettschneider C, Lüthmann D, Raspe H. Der Stellenwert von Patient Reported Outcomes (PRO) im Kontext von Health Technology Assessment (HTA) [E-Book]. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); 2011. DOI: 10.3205/hta000092L.
100. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labeling claims. [Internet]. 12/2009 [zitiert am 22.05.2017]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm193282.pdf>.
101. Acquadro C, Berzon R, Dubois D, Leidy NK, Marquis P, Revicki D, Rothman M. Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: an ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001. *Value Health.* 2003;6(5):522-31.
102. Bakas T, McLennon SM, Carpenter JS, Buelow JM, Otte JL, Hanna KM, Ellett ML, Hadler KA, Welch JL. Systematic review of health-related quality of life models. *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10:134.
103. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *Jama.* 1995;273(1):59-65.
104. Ferrans CE, Zerwic JJ, Wilbur JE, Larson JL. Conceptual model of health-related quality of life. *J Nurs Scholarsh.* 2005;37(4):336-42.
105. Valderas JM, Alonso J. Patient reported outcome measures: a model-based classification system for research and clinical practice. *Qual Life Res.* 2008;17(9):1125-35.

106. Weltgesundheitsorganisation (WHO). International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) [Internet]. 2001 [zitiert am 13.09.2020]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42407/9241545429.pdf>.
107. Weltgesundheitsorganisation (WHO). Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res.* 1993;2(2):153-9.
108. Weltgesundheitsorganisation (WHO). The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995;41(10):1403-9.
109. Weltgesundheitsorganisation (WHO). Health Promotion Glossary [Internet]. 1998 [zitiert am 22.09.2019]. URL: <https://www.who.int/healthpromotion/about/HPR%20Glossary%201998.pdf>.
110. Fairclough DL. Design and analysis of quality of life studies in clinical trials. 2. Aufl. Boca Raton, Fla u. a.: CRC Press; 2010.
111. Fayers PM, Machin D. Quality of life. The assessment, analysis and reporting of patient-reported outcomes. 3. Aufl. Chichester: Wiley; 2016.
112. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Quality of Life Group [Internet]. 2020 [zitiert am 07.01.2020]. URL: <https://qol.eortc.org/>.
113. Bradley C. Importance of differentiating health status from quality of life. *Lancet.* 2001;357(9249):7-8.
114. Molassiotis A, Uytendaele W, Hollen PJ, Sarna L, Palmer P, Krishnasamy M. Supportive care in lung cancer: milestones over the past 40 years. *J Thorac Oncol.* 2015;10(1):10-8.
115. Movsas B, Moughan J, Sarna L, Langer C, Werner-Wasik M, Nicolaou N, Komaki R, Machtay M, Wasserman T, Bruner DW. Quality of life supersedes the classic prognosticators for long-term survival in locally advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of RTOG 9801. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5816-22.
116. Quinten C, Martinelli F, Coens C, Sprangers MA, Ringash J, Gotay C, Bjordal K, Greimel E, Reeve BB, Maringwa J, et al. A global analysis of multitrial data investigating quality of life and symptoms as prognostic factors for survival in different tumor sites. *Cancer.* 2014;120(2):302-11.
117. Sloan JA, Zhao X, Novotny PJ, Wampfler J, Garces Y, Clark MM, Yang P. Relationship between deficits in overall quality of life and non-small-cell lung cancer survival. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1498-504.
118. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(8):733-42.
119. Higginson IJ, Gomes B, Calanzani N, Gao W, Bausewein C, Daveson BA, Deliens L, Ferreira PL, Toscani F, Gysels M, et al. Priorities for treatment, care and information if faced with serious illness: a comparative population-based survey in seven European countries. *Palliative medicine.* 2014;28(2):101-10.
120. Meropol NJ, Egleston BL, Buzaglo JS, Benson AB, 3rd, Cegala DJ, Diefenbach MA, Fleisher L, Miller SM, Sulmasy DP, Weinfurt KP. Cancer patient preferences for quality and length of life. *Cancer.* 2008;113(12):3459-66.
121. Claassens L, van Meerbeeck J, Coens C, Quinten C, Ghislain I, Sloan EK, Wang XS, Velikova G, Bottomley A. Health-related quality of life in non-small-cell lung cancer: an update of a systematic review on methodologic issues in randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):2104-20.
122. Schmidt H. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen der Behandlung und Unterstützung onkologischer Patienten. Möglichkeiten und Herausforderungen. In: Kovács L, Kipke R, Lutz R, Hrsg. *Lebensqualität in der Medizin.* 1. Aufl. Wiesbaden: Springer; 2016:303-18.
123. Reeve BB, Mitchell SA, Dueck AC, Basch E, Cella D, Reilly CM, Minasian LM, Denicoff AM, O'Mara AM, Fisch MJ, et al. Recommended patient-reported core set of symptoms to measure in adult cancer treatment trials. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(7).
124. Kohlmann T. Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Grundlage für Entscheidungen in der Gesundheitsversorgung. In: Kovács L, Kipke R, Lutz R, Hrsg. *Lebensqualität in der Medizin.* 1. Aufl. Wiesbaden: Springer; 2016:189-200.
125. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [Internet]. 2020 [zitiert am 28.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2280/VerfO_2020-07-16_iK-2020-10-13.pdf.
126. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 6.0 [Internet]. 2020 [zitiert am 13.09.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Entwurf-fuer-Version-6-0.pdf.

127. Bundesamt für Justiz. Sozialgesetzbuch Fünftes Buch - Gesetzliche Krankenversicherung - § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung [Internet]. 2020 [zitiert am 28.10.2020]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html.
128. Osoba D. Health-related quality of life and cancer clinical trials. *Ther Adv Med Oncol*. 2011;3(2):57-71.
129. Singer S. Quality of life after nivolumab treatment for head and neck cancer. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):993-4.
130. Ramirez RA, Lu J, Thomas KEH. Quality of life for non-small cell lung cancer patients in the age of immunotherapy. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(Suppl 2):S149-52.
131. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Outcome Assessment (COA): Frequently Asked Questions [Internet]. 08/2020 [zitiert am 11.09.2020]. URL: <https://www.fda.gov/about-fda/clinical-outcome-assessment-coa-frequently-asked-questions#COADefinition>.
132. Walton MK, Powers JH, 3rd, Hobart J, Patrick D, Marquis P, Vamvakas S, Isaac M, Molsen E, Cano S, Burke LB. Clinical Outcome Assessments: Conceptual Foundation-Report of the ISPOR Clinical Outcomes Assessment - Emerging Good Practices for Outcomes Research Task Force. *Value Health*. 2015;18(6):741-52.
133. Mapi Research Trust. PROQOLID™ Database [Internet]. 2020 [zitiert am 12.09.2020]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/about/about-proqolid>.
134. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
135. World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med*. 1998;46(12):1569-85.
136. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. 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*. 1993;85(5):365-76.
137. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. 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*. 1994;30(5):635-42.
138. Koller M, Hjermsstad MJ, Tomaszewski KA, Tomaszewska IM, Hornslien K, Harle A, Arraras JL, Morag O, Pompili C, Ioannidis G, et al. An international study to revise the EORTC questionnaire for assessing quality of life in lung cancer patients. *Ann Oncol*. 2017;28(11):2874-81.
139. Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR, Tulsky DS, Kaplan E, Bonomi P. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) quality of life instrument. *Lung Cancer*. 1995;12(3):199-220.
140. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Potanovich LM. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *Eur J Cancer*. 1993;29A Suppl 1:S51-8.
141. Damm K, Roeske N, Jacob C. Health-related quality of life questionnaires in lung cancer trials: a systematic literature review. *Health Econ Rev*. 2013;3:15.
142. Buchholz I, Biedenweg B, Kohlmann T. Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Konzepte, Messung und Analyse. In: Haring R, Hrsg. *Gesundheitswissenschaften*. 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019:201-211.
143. Valderas JM, Ferrer M, Mendivil J, Garin O, Rajmil L, Herdman M, Alonso J. Development of EMPRO: a tool for the standardized assessment of patient-reported outcome measures. *Value Health*. 2008;11(4):700-8.
144. Johnston BC, Patrick DL, Devji T, Maxwell LJ, Bingham CO, Beaton DE, Boers M, Briel M, Busse JW, Carrasco-Labra A, et al. Patient-reported outcomes. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, Welch V, Hrsg. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2. Aufl. Chichester: John Wiley & Sons; 2019.
145. Guyatt GH, Naylor CD, Juniper E, Heyland DK, Jaeschke R, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. XII. How to use articles about health-related quality of life. Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama*. 1997;277(15):1232-7.
146. Fitzpatrick R, Davey C, Buxton MJ, Jones DR. Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials. *Health Technol Assess*. 1998;2(14):i-iv, 1-74.
147. Gridelli C, Perrone F, Nelli F, Ramponi S, De Marinis F. Quality of life in lung cancer patients. *Ann Oncol*. 2001;12 Suppl 3:S21-5.

148. Davis K, Yount S, Wagner L, Cella D. Measurement and management of health-related quality of life in lung cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2004;2(8):533-40.
149. The-Elderly-Lung-Cancer-Vinorelbine-Italian-Study-Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(1):66-72.
150. Sarna L, Padilla G, Holmes C, Tashkin D, Brecht ML, Evangelista L. Quality of life of long-term survivors of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(13):2920-9.
151. Europäische Arzneimittelagentur (EMA)/Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products [Internet]. 07/2005 [zitiert am 16.08.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-healthrelated-quality-life-hrql-measures-evaluation_en.pdf.
152. Europäische Arzneimittelagentur (EMA)/Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection Paper on the use of patient reported outcome (PRO) measures in oncology studies [Internet]. 06/2014 [zitiert am 16.08.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-reflection-paper-use-patient-reported-outcome-pro-measures-oncology-studies_en.pdf.
153. Calvert M, Blazeby J, Altman DG, Revicki DA, Moher D, Brundage MD. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension. *Jama*. 2013;309(8):814-22.
154. Coens C, Pe M, Dueck AC, Sloan J, Basch E, Calvert M, Campbell A, Cleeland C, Cocks K, Collette L, et al. International standards for the analysis of quality-of-life and patient-reported outcome endpoints in cancer randomised controlled trials: recommendations of the SISAQOL Consortium. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):e83-e96.
155. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnen HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol*. 2013;8(8):997-1003.
156. Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer*. 2013;81(2):288-93.
157. Saad ED, Adamowicz K, Katz A, Jassem J. Assessment of quality of life in advanced non-small-cell lung cancer: an overview of recent randomized trials. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(6):807-14.
158. Grutters JP, Joore MA, Wiegman EM, Langendijk JA, de Ruyscher D, Hochstenbag M, Botterweck A, Lambin P, Pijls-Johannesma M. Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2010;65(10):903-7.
159. Ilonen IK, Rasanen JV, Sihvo EI, Knuutila A, Sovijarvi AR, Sintonen H, Salo JA. Pneumonectomy: post-operative quality of life and lung function. *Lung Cancer*. 2007;58(3):397-402.
160. Rauma V, Sintonen H, Rasanen JV, Salo JA, Ilonen IK. Long-term lung cancer survivors have permanently decreased quality of life after surgery. *Clin Lung Cancer*. 2015;16(1):40-5.
161. Yun YH, Kim YA, Min YH, Chang YJ, Lee J, Kim MS, Lee HS, Kim J, Choi YS, Shim YM, et al. Health-related quality of life in disease-free survivors of surgically treated lung cancer compared with the general population. *Ann Surg*. 2012;255(5):1000-7.
162. Yabroff KR, Lawrence WF, Clauser S, Davis WW, Brown ML. Burden of illness in cancer survivors: findings from a population-based national sample. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(17):1322-30.
163. Ko CY, Maggard M, Livingston EH. Evaluating health utility in patients with melanoma, breast cancer, colon cancer, and lung cancer: a nationwide, population-based assessment. *J Surg Res*. 2003;114(1):1-5.
164. Février E, Yip R, Becker BJ, Taioli E, Yankelevitz DF, Flores R, Henschke CI, Schwartz RM. Change in quality of life of stage IA lung cancer patients after sublobar resection and lobectomy. *J Thorac Dis*. 2020;12(7):3488-99.
165. Yoo JS, Yang HC, Lee JM, Kim MS, Park EC, Chung SH. The association of physical function and quality of life on physical activity for non-small cell lung cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2020;28(10):4847-56.
166. D'Silva A, Gardiner PA, Boyle T, Bebb DG, Johnson ST, Vallance JK. Associations of objectively assessed physical activity and sedentary time with health-related quality of life among lung cancer survivors: A quantile regression approach. *Lung Cancer*. 2018;119:78-84.
167. Ran J, Wang J, Bi N, Jiang W, Zhou Z, Hui Z, Liang J, Feng Q, Wang L. Health-related quality of life in long-term survivors of unresectable locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):195.

168. von Verschuer U, Schnell R, Tessen HW, Eggert J, Binninger A, Spring L, Janicke M, Marschner N. Treatment, outcome and quality of life of 1239 patients with advanced non-small cell lung cancer - final results from the prospective German TLK cohort study. *Lung Cancer*. 2017;112:216-24.
169. Ilonen IK, Rasanen JV, Knuutila A, Sihvo EI, Sintonen H, Sovijarvi AR, Salo JA. Quality of life following lobectomy or bilobectomy for non-small cell lung cancer, a two-year prospective follow-up study. *Lung Cancer*. 2010;70(3):347-51.
170. Leach HJ, Devonish JA, Bebb DG, Krenz KA, Culos-Reed SN. Exercise preferences, levels and quality of life in lung cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2015;23(11):3239-47.
171. Chang NW, Lin KC, Hsu WH, Lee SC, Chan JY, Wang KY. The effect of gender on health-related quality of life and related factors in post-lobectomy lung-cancer patients. *Eur J Oncol Nurs*. 2015;19(3):292-300.
172. Wang JW, Gong XH, Ding N, Chen XF, Sun L, Tang Z, Yu DH, Yuan ZP, Wang XD, Yu JM. The influence of comorbid chronic diseases and physical activity on quality of life in lung cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2015;23(5):1383-9.
173. Gralla RJ, Hollen PJ, Msaouel P, Davis BV, Petersen J. An evidence-based determination of issues affecting quality of life and patient-reported outcomes in lung cancer: results of a survey of 660 patients. *J Thorac Oncol*. 2014;9(9):1243-8.
174. Wintner LM, Giesinger JM, Zabernigg A, Sztankay M, Meraner V, Pall G, Hilbe W, Holzner B. Quality of life during chemotherapy in lung cancer patients: results across different treatment lines. *Br J Cancer*. 2013;109(9):2301-8.
175. Sterzi S, Cesario A, Cusumano G, Corbo G, Lococo F, Biasotti B, Lapenna LM, Magrone G, Dall'armi V, Meacci E, et al. How best to assess the quality of life in long-term survivors after surgery for NSCLC? Comparison between clinical predictors and questionnaire scores. *Clin Lung Cancer*. 2013;14(1):78-87.
176. Chan DN-S, Choi K-C, Chan CW-H, Wan RW-M, Mak SS-S, Wong EM-L, Chair S-Y, So WK-W. Supportive care needs and health-related quality of life among Chinese lung cancer survivors. *Adv Lung Cancer (Irvine)* 2012;1(2):5-12.
177. Li WW, Lee TW, Lam SS, Ng CS, Sihoe AD, Wan IY, Yim AP. Quality of life following lung cancer resection: video-assisted thoracic surgery vs thoracotomy. *Chest*. 2002;122(2):584-9.
178. Möller A, Sartipy U. Long-term health-related quality of life following surgery for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(2):362-7.
179. Kim YA, Yun YH, Chang YJ, Lee J, Kim MS, Lee HS, Zo JI, Kim J, Choi YS, Shim YM, et al. Employment status and work-related difficulties in lung cancer survivors compared with the general population. *Ann Surg*. 2014;259(3):569-75.
180. Jung JY, Lee JM, Kim MS, Shim YM, Zo JI, Yun YH. Comparison of fatigue, depression, and anxiety as factors affecting posttreatment health-related quality of life in lung cancer survivors. *Psychooncology*. 2018;27(2):465-70.
181. Lagerwaard FJ, Aaronson NK, Gundy CM, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Patient-reported quality of life after stereotactic ablative radiotherapy for early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012;7(7):1148-54.
182. Yang P, Cheville AL, Wampfler JA, Garces YI, Jatoi A, Clark MM, Cassivi SD, Midhun DE, Marks RS, Aubry MC, et al. Quality of life and symptom burden among long-term lung cancer survivors. *J Thorac Oncol*. 2012;7(1):64-70.
183. Solberg Nes L, Liu H, Patten CA, Rausch SM, Sloan JA, Garces YI, Cheville AL, Yang P, Clark MM. Physical activity level and quality of life in long term lung cancer survivors. *Lung Cancer*. 2012;77(3):611-6.
184. Sloan JA, de Andrade M, Decker P, Wampfler J, Oswald C, Clark M, Yang P. Genetic variations and patient-reported quality of life among patients with lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1699-704.
185. Rausch SM, Gonzalez BD, Clark MM, Patten C, Felten S, Liu H, Li Y, Sloan J, Yang P. SNPs in PTGS2 and LTA predict pain and quality of life in long term lung cancer survivors. *Lung Cancer*. 2012;77(1):217-23.
186. Rausch SM, Clark MM, Patten C, Liu H, Felten S, Li Y, Sloan J, Yang P. Relationship between cytokine gene single nucleotide polymorphisms and symptom burden and quality of life in lung cancer survivors. *Cancer*. 2010;116(17):4103-13.
187. Clark MM, Novotny PJ, Patten CA, Rausch SM, Garces YI, Jatoi A, Sloan JA, Yang P. Motivational readiness for physical activity and quality of life in long-term lung cancer survivors. *Lung Cancer*. 2008;61(1):117-22.
188. Svobodnik A, Yang P, Novotny PJ, Bass E, Garces YI, Jett JR, Bonner JA, Sloan JA. Quality of life in 650 lung cancer survivors 6 months to 4 years after diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(8):1024-30.

189. Garces YI, Yang P, Parkinson J, Zhao X, Wampfler JA, Ebbert JO, Sloan JA. The relationship between cigarette smoking and quality of life after lung cancer diagnosis. *Chest*. 2004;126(6):1733-41.
190. Widder J, Postmus D, Ubbels JF, Wiegman EM, Langendijk JA. Survival and quality of life after stereotactic or 3D-conformal radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(4):e291-7.
191. Ostroff JS, Krebs P, Coups EJ, Burkhalter JE, Feinstein MB, Steingart RM, Logue AE, Park BJ. Health-related quality of life among early-stage, non-small cell, lung cancer survivors. *Lung Cancer*. 2011;71(1):103-8.
192. Lowery AE, Krebs P, Coups EJ, Feinstein MB, Burkhalter JE, Park BJ, Ostroff JS. Impact of symptom burden in post-surgical non-small cell lung cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2014;22(1):173-80.
193. Krebs P, Coups EJ, Feinstein MB, Burkhalter JE, Steingart RM, Logue A, Park BJ, Ostroff JS. Health behaviors of early-stage non-small cell lung cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2012;6(1):37-44.
194. Feinstein MB, Krebs P, Coups EJ, Park BJ, Steingart RM, Burkhalter J, Logue A, Ostroff JS. Current dyspnea among long-term survivors of early-stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5(8):1221-6.
195. Coups EJ, Park BJ, Feinstein MB, Steingart RM, Egleston BL, Wilson DJ, Ostroff JS. Physical activity among lung cancer survivors: changes across the cancer trajectory and associations with quality of life. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(2):664-72.
196. Kepka L, Bujko K, Orłowski TM, Jagiello R, Salata A, Matecka-Nowak M, Janowski H, Rogowska D. Cardiopulmonary morbidity and quality of life in non-small cell lung cancer patients treated with or without postoperative radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2011;98(2):238-43.
197. van der Voort van Zyp NC, Prevost JB, van der Holt B, Braat C, van Klaveren RJ, Pattynama PM, Levendag PC, Nuyttens JJ. Quality of life after stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(1):31-7.
198. Ferguson MK, Parma CM, Celauro AD, Vigneswaran WT. Quality of life and mood in older patients after major lung resection. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(4):1007-12.
199. Ozturk A, Sarihan S, Ercan I, Karadag M. Evaluating quality of life and pulmonary function of long-term survivors of non-small cell lung cancer treated with radical or postoperative radiotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2009;32(1):65-72.
200. Schulte T, Schniewind B, Dohrmann P, Kuchler T, Kurdow R. The extent of lung parenchyma resection significantly impacts long-term quality of life in patients with non-small cell lung cancer. *Chest*. 2009;135(2):322-9.
201. Schulte T, Schniewind B, Walter J, Dohrmann P, Kuchler T, Kurdow R. Age-related impairment of quality of life after lung resection for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010;68(1):115-20.
202. Kenny PM, King MT, Viney RC, Boyer MJ, Pollicino CA, McLean JM, Fulham MJ, McCaughan BC. Quality of life and survival in the 2 years after surgery for non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):233-41.
203. Gooneratne NS, Dean GE, Rogers AE, Nkwuo JE, Coyne JC, Kaiser LR. Sleep and quality of life in long-term lung cancer survivors. *Lung Cancer*. 2007;58(3):403-10.
204. Aoki T, Tsuchida M, Hashimoto T, Saito M, Koike T, Hayashi J. Quality of life after lung cancer surgery: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Heart Lung Circ*. 2007;16(4):285-9.
205. Nonaka M, Ohno M, Fukuzumi M, Shiojiri Y, Kataoka D, Yamamoto S, Asano M, Ohtake H, Tedoriya T, Kadokura M. [Quality of life of long-term survivors of surgically treated lung cancer]. *Kyobu Geka*. 2006;59(7):519-28.
206. Sarna L, Cooley ME, Brown JK, Chernecky C, Padilla G, Danao L, Chakravarty D, Elashoff D. Women with lung cancer: quality of life after thoracotomy: a 6-month prospective study. *Cancer Nurs*. 2010;33(2):85-92.
207. Sarna L, Evangelista L, Tashkin D, Padilla G, Holmes C, Brecht ML, Grannis F. Impact of respiratory symptoms and pulmonary function on quality of life of long-term survivors of non-small cell lung cancer. *Chest*. 2004;125(2):439-45.
208. Evangelista LS, Sarna L, Brecht ML, Padilla G, Chen J. Health perceptions and risk behaviors of lung cancer survivors. *Heart Lung*. 2003;32(2):131-9.
209. Maliski SL, Sarna L, Evangelista L, Padilla G. The aftermath of lung cancer: balancing the good and bad. *Cancer Nurs*. 2003;26(3):237-44.
210. Myrdal G, Valtysdottir S, Lambe M, Ståhle E. Quality of life following lung cancer surgery. *Thorax*. 2003;58(3):194-7.

211. Langendijk JA, Aaronson NK, de Jong JMA, ten Velde GPM, Muller MJ, Lamers RJ, Slotman BJ, Wouters EFM. Prospective Study on Quality of Life Before and After Radical Radiotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(8):2123-33.
212. Trippoli S, Vaiani M, Lucioni C, Messori A. Quality of life and utility in patients with non-small cell lung cancer. Quality-of-life Study Group of the Master 2 Project in Pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(8):855-63.
213. Chevillon AL, Novotny PJ, Sloan JA, Basford JR, Wampfler JA, Garces YI, Jatoi A, Yang P. The value of a symptom cluster of fatigue, dyspnea, and cough in predicting clinical outcomes in lung cancer survivors. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42(2):213-21.
214. Coups EJ, Park BJ, Feinstein MB, Steingart RM, Egleston BL, Wilson DJ, Ostroff JS. Correlates of physical activity among lung cancer survivors. *Psychooncology*. 2009;18(4):395-404.
215. Ayanian JZ, Chrischilles EA, Fletcher RH, Fouad MN, Harrington DP, Kahn KL, Kiefe CI, Lipscomb J, Malin JL, Potosky AL, et al. Understanding cancer treatment and outcomes: the Cancer Care Outcomes Research and Surveillance Consortium. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):2992-6.
216. Earle CC, Chretien Y, Morris C, Ayanian JZ, Keating NL, Polgreen LA, Wallace R, Ganz PA, Weeks JC. Employment among survivors of lung cancer and colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1700-5.
217. Lathan CS, Cronin A, Tucker-Seeley R, Zafar SY, Ayanian JZ, Schrag D. Association of Financial Strain With Symptom Burden and Quality of Life for Patients With Lung or Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):1732-40.
218. Kenzik KM, Martin MY, Fouad MN, Pisu M. Health-related quality of life in lung cancer survivors: Latent class and latent transition analysis. *Cancer*. 2015;121(9):1520-8.
219. Zafar SY, McNeil RB, Thomas CM, Lathan CS, Ayanian JZ, Provenzale D. Population-based assessment of cancer survivors' financial burden and quality of life: a prospective cohort study. *J Oncol Pract*. 2015;11(2):145-50.
220. Pisu M, Kenzik KM, Oster RA, Drentea P, Ashing KT, Fouad M, Martin MY. Economic hardship of minority and non-minority cancer survivors 1 year after diagnosis: another long-term effect of cancer? *Cancer*. 2015;121(8):1257-64.
221. Smith T, Stein KD, Mehta CC, Kaw C, Kepner JL, Buskirk T, Stafford J, Baker F. The rationale, design, and implementation of the American Cancer Society's studies of cancer survivors. *Cancer*. 2007;109(1):1-12.
222. Shi Q, Smith TG, Michonski JD, Stein KD, Kaw C, Cleeland CS. Symptom burden in cancer survivors 1 year after diagnosis: a report from the American Cancer Society's Studies of Cancer Survivors. *Cancer*. 2011;117(12):2779-90.
223. Petrick JL, Reeve BB, Kucharska-Newton AM, Foraker RE, Platz EA, Stearns SC, Han X, Windham BG, Irwin DE. Functional status declines among cancer survivors: trajectory and contributing factors. *J Geriatr Oncol*. 2014;5(4):359-67.
224. Le Corroller-Soriano AG, Bouhnik AD, Preau M, Malavolti L, Julian-Reynier C, Auquier P, Moatti JP. Does cancer survivors' health-related quality of life depend on cancer type? Findings from a large French national sample 2 years after cancer diagnosis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2011;20(1):132-40.
225. Clauser SB, Arora NK, Bellizzi KM, Haffer SC, Topor M, Hays RD. Disparities in HRQOL of cancer survivors and non-cancer managed care enrollees. *Health Care Financ Rev*. 2008;29(4):23-40.
226. Martinez U, Brandon KO, Sutton SK, Brandon TH, Simmons VN. Does smoking abstinence predict cancer patients' quality of life over time? *Psychooncology*. 2019;28(8):1702-11.
227. Pongthavornkamol K, Lekdamrongkul P, Pinsuntorn P, Molassiotis A. Physical Symptoms, Unmet Needs, and Quality of Life in Thai Cancer Survivors after the Completion of Primary Treatment. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2019;6(4):363-71.
228. So WK, Chan CW, Choi KC, Wan RW, Mak SS, Chair SY. Perceived unmet needs and health-related quality of life of Chinese cancer survivors at 1 year after treatment. *Cancer Nurs*. 2013;36(3):E23-32.
229. Zucca AC, Boyes AW, Linden W, Girgis A. All's well that ends well? Quality of life and physical symptom clusters in long-term cancer survivors across cancer types. *J Pain Symptom Manage*. 2012;43(4):720-31.
230. Kobayashi K, Morita S, Shimonagayoshi M, Kobayashi M, Fujiki Y, Uchida Y, Yamaguchi K. Effects of socioeconomic factors and cancer survivors' worries on their quality of life (QOL) in Japan. *Psychooncology*. 2008;17(6):606-11.
231. Ferreira KA, Kimura M, Teixeira MJ, Mendoza TR, da Nóbrega JC, Graziani SR, Takagaki TY. Impact of cancer-related symptom synergisms on health-related quality of life and performance status. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35(6):604-16.

232. Schultz PN, Beck ML, Stava C, Vassilopoulou-Sellin R. Health profiles in 5836 long-term cancer survivors. *Int J Cancer*. 2003;104(4):488-95.
233. Hung R, Krebs P, Coups EJ, Feinstein MB, Park BJ, Burkhalter J, Ostroff JS. Fatigue and functional impairment in early-stage non-small cell lung cancer survivors. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(2):426-35.
234. Pozo C, Morgan M, Gray J. Survivorship issues for patients with lung cancer. *Cancer Control*. 2014;21(1):40-50.
235. Vijayvergia N, Shah PC, Denlinger CS. Survivorship in Non-Small Cell Lung Cancer: Challenges Faced and Steps Forward. *JNCCN*. 2015;13(9):1151-61.
236. Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G, van de Poll-Franse L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2014;22(8):2261-9.
237. Drings P, Dienemann H, Wannemacher M. Therapiebedingte Komplikationen und Spätfolgen nach Operation, Radio- und Chemotherapie. In: Drings P, Dienemann H, Wannemacher M, Hrsg. *Management des Lungenkarzinoms. Onkologie aktuell*. 1. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer; 2003:407-17.
238. Huber RM, Tufman A. Nachsorge bei malignen Lungentumoren. In: Huber RM, Tumorzentrum München, Hrsg. *Tumoren der Lunge und des Mediastinums*. 11. Aufl. München: Zuckschwerdt; 2017:311-8.
239. Krebsinformationsdienst. Chemotherapie [Internet]. 01/2019 [zitiert am 03.11.2019]. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/chemotherapie-nebenwirkungen.php#inhalt13>.
240. Pompili C. Quality of life after lung resection for lung cancer. *J Thorac Dis*. 2015:S138-44.
241. Poghosyan H, Sheldon LK, Leveille SG, Cooley ME. Health-related quality of life after surgical treatment in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer*. 2013;81(1):11-26.
242. Karmakar MK, Ho AM. Postthoracotomy pain syndrome. *Thorac Surg Clin*. 2004;14(3):345-52.
243. Combs S.E. DJ. Thoraxorgane. In: Wannemacher M, Wenz F, Debus J, Hrsg. *Strahlentherapie*. 2. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer; 2013:557-92.
244. Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, Hanania NA, Ludwig M. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management. *Chest*. 2019;156(1):150-62.
245. Bütof R, Simon M, Löck S, Troost EGC, Appold S, Krause M, Baumann M. PORTAF - postoperative radiotherapy of non-small cell lung cancer: accelerated versus conventional fractionation - study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):608.
246. Ramaekers BL, Joore MA, Lueza B, Bonastre J, Mauguen A, Pignon JP, Le Pechoux C, De Ruyscher DK, Grutters JP. Cost effectiveness of modified fractionation radiotherapy versus conventional radiotherapy for unresected non-small-cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol*. 2013;8(10):1295-307.
247. Hallqvist A, Bergman B, Nyman J. Health related quality of life in locally advanced NSCLC treated with high dose radiotherapy and concurrent chemotherapy or cetuximab-pooled results from two prospective clinical trials. *Radiother Oncol*. 2012;104(1):39-44.
248. Nyman J, Friesland S, Hallqvist A, Seke M, Bergstrom S, Thaning L, Loden B, Sederholm C, Wagenius G. How to improve loco-regional control in stages IIIa-b NSCLC? Results of a three-armed randomized trial from the Swedish Lung Cancer Study Group. *Lung Cancer*. 2009;65(1):62-7.
249. Sarna L, Swann S, Langer C, Werner-Wasik M, Nicolaou N, Komaki R, Machtay M, Byhardt R, Wasserman T, Movsas B. Clinically meaningful differences in patient-reported outcomes with amifostine in combination with chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of RTOG 9801. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(5):1378-84.
250. Schumacher A, Riesenbeck D, Braunheim M, Wewers D, Heinecke A, Semik M, Hoffknecht P, Macha HN, Klinker F, Schmidt EW, et al. Combined modality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer: preoperative chemoradiation does not result in a poorer quality of life. *Lung Cancer*. 2004;44(1):89-97.
251. Auchter RM, Scholtens D, Adak S, Wagner H, Cella DF, Mehta MP. Quality of life assessment in advanced non-small-cell lung cancer patients undergoing an accelerated radiotherapy regimen: report of ECOG study 4593. Eastern Cooperative Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(5):1199-206.
252. Bailey AJ, Parmar MK, Stephens RJ. Patient-reported short-term and long-term physical and psychologic symptoms: results of the continuous hyperfractionated accelerated [correction of accelerated] radiotherapy (CHART) randomized trial in non-small-cell lung cancer. CHART Steering Committee. *J Clin Oncol*. 1998;16(9):3082-93.
253. Haslett K, Pottgen C, Stuschke M, Faivre-Finn C. Hyperfractionated and accelerated radiotherapy in non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2014;6(4):328-35.

254. Mannion E, Gilmartin JJ, Donnellan P, Keane M, Waldron D. Effect of chemotherapy on quality of life in patients with non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer*. 2014;22(5):1417-28.
255. Plunkett TA, Chrystal KF, Harper PG. Quality of Life and the Treatment of Advanced Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2003;5(1):28-32.
256. Amarasena IU, Chatterjee S, Walters JA, Wood-Baker R, Fong KM. Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(8):Cd006849.
257. Zhou F, Jiang T, Ma W, Gao G, Chen X, Zhou C. The impact of clinical characteristics on outcomes from maintenance therapy in non-small cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis. *Lung Cancer*. 2015;89(2):203-11.
258. Sztankay M, Giesinger JM, Zabernigg A, Krempler E, Pall G, Hilbe W, Burghuber O, Hochmair M, Rumpold G, Doering S, et al. Clinical decision-making and health-related quality of life during first-line and maintenance therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): findings from a real-world setting. *BMC Cancer*. 2017;17(1):565.
259. Bezjak A, Lee CW, Ding K, Brundage M, Winton T, Graham B, Whitehead M, Johnson DH, Livingston RB, Seymour L, et al. Quality-of-life outcomes for adjuvant chemotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer: results from a randomized trial, JBR.10. *J Clin Oncol*. 2008;26(31):5052-9.
260. Ilonen I, Rauma V, Räsänen J, Salo JA. Long-term lung cancer survivors have permanently decrease Quality of Life following surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(suppl_2):S132.
261. Braun GS, Kirschner M, Rübben A, Wahl RU, Amann K, Benesova K, Leipe J. [Side effects of novel cancer immunotherapies]. *Nephrologe*. 2020:1-13.
262. Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csomzi T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1600-9.
263. Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, Jain P, Green JA. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(5):Cd010383.
264. Reck M, Taylor F, Penrod JR, DeRosa M, Morrissey L, Dastani H, Orsini L, Gralla RJ. Impact of Nivolumab versus Docetaxel on Health-Related Quality of Life and Symptoms in Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from the CheckMate 017 Study. *J Thorac Oncol*. 2018;13(2):194-204.
265. Yang ZY, Liu L, Mao C, Wu XY, Huang YF, Hu XF, Tang JL. Chemotherapy with cetuximab versus chemotherapy alone for chemotherapy-naive advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(11):Cd009948.
266. Pisters KM, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(14):3270-8.
267. Surapaneni R, Singh P, Rajagopalan K, Hageboutros A. Stage I lung cancer survivorship: risk of second malignancies and need for individualized care plan. *J Thorac Oncol*. 2012;7(8):1252-6.
268. Barclay ME, Lyratzopoulos G, Walter FM, Jefferies S, Peake MD, Rintoul RC. Incidence of second and higher order smoking-related primary cancers following lung cancer: a population-based cohort study. *Thorax*. 2019;74(5):466-72.
269. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, MacMahon H, Mulshine JL, Munden RF, Salgia R, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(1):33-8.
270. Lou F, Huang J, Sima CS, Dycoco J, Rusch V, Bach PB. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(1):75-81.
271. Stein KD, Syrjala KL, Andrykowski MA. Physical and psychological long-term and late effects of cancer. *Cancer*. 2008;112(11 Suppl):2577-92.
272. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology*. 2001;10(1):19-28.
273. Singer S, Bringmann H, Hauss J, Kortmann RD, Kohler U, Krauss O, Schwarz R. [Prevalence of concomitant psychiatric disorders and the desire for psychosocial help in patients with malignant tumors in an acute hospital]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132(40):2071-6.

274. Linden W, Vodermaier A, Mackenzie R, Greig D. Anxiety and depression after cancer diagnosis: prevalence rates by cancer type, gender, and age. *J Affect Disord.* 2012;141(2-3):343-51.
275. Simard S, Savard J, Ivers H. Fear of cancer recurrence: specific profiles and nature of intrusive thoughts. *J Cancer Surviv.* 2010;4(4):361-71.
276. Eichler M, Hechtner M, Wehler B, Buhl R, Stratmann J, Sebastian M, Schmidberger H, Peuser J, Kortsik C, Nestle U, et al. Psychological distress in lung cancer survivors at least 1 year after diagnosis-Results of a German multicenter cross-sectional study. *Psychooncology.* 2018;27(8):2002-2008.
277. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten [Internet]. Langversion 1.1. 2014 [zitiert am 19.08.2018]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/index.php?id=98&type=0>.
278. Alfano CM, Rowland JH. Recovery issues in cancer survivorship: a new challenge for supportive care. *Cancer J.* 2006;12(5):432-43.
279. Carlsen K, Jensen AB, Jacobsen E, Krasnik M, Johansen C. Psychosocial aspects of lung cancer. *Lung Cancer.* 2005;47(3):293-300.
280. Niedzwiedz CL, Knifton L, Robb KA, Katikireddi SV, Smith DJ. Depression and anxiety among people living with and beyond cancer: a growing clinical and research priority. *BMC Cancer.* 2019;19(1):943.
281. Casellas-Grau A, Ochoa C, Ruini C. Psychological and clinical correlates of posttraumatic growth in cancer: A systematic and critical review. *Psychooncology.* 2017;26(12):2007-18.
282. Aronson KR, Wagstaff DA, Farace E, Muscat J, Belani C, Almokadem S, Fossum T. A week in the life of lung cancer survivors: Daily reports of stress, worry, mood, and symptoms. *J Health Psychol.* 2016;21(10):2269-82.
283. Andrykowski MA, Steffens RF, Bush HM, Tucker TC. Reports of 'growth' in survivors of non-small cell lung cancer and healthy controls: what is the value-added by the cancer experience? *Psychooncology.* 2013;22(10):2214-9.
284. Buchanan D, Milroy R, Baker L, Thompson AM, Levack PA. Perceptions of anxiety in lung cancer patients and their support network. *Support Care Cancer.* 2010;18(1):29-36.
285. Schoormans D, Pedersen SS, Dalton S, Rottmann N, van de Poll-Franse L. Cardiovascular co-morbidity in cancer patients: the role of psychological distress. *Cardiooncology.* 2016;2(1):9.
286. Luszczynska A, Pawlowska I, Cieslak R, Knoll N, Scholz U. Social support and quality of life among lung cancer patients: a systematic review. *Psychooncology.* 2013;22(10):2160-8.
287. Gudenkauf LM, Clark MM, Novotny PJ, Piderman KM, Ehlers SL, Patten CA, Nes LS, Ruddy KJ, Sloan JA, Yang P. Spirituality and Emotional Distress Among Lung Cancer Survivors. *Clin Lung Cancer.* 2019;20(6):e661-6.
288. Uchino BN, Bowen K, Carlisle M, Birmingham W. Psychological pathways linking social support to health outcomes: a visit with the "ghosts" of research past, present, and future. *Soc Sci Med.* 2012;74(7):949-57.
289. Pinquart M, Duberstein PR. Associations of social networks with cancer mortality: a meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;75(2):122-37.
290. Rose S, Paul C, Boyes A, Kelly B, Roach D. Stigma-related experiences in non-communicable respiratory diseases: A systematic review. *Chron Respir Dis.* 2017;14(3):199-216.
291. Rohan EA, Boehm J, Allen KG, Poehlman J. In their own words: A qualitative study of the psychosocial concerns of posttreatment and long-term lung cancer survivors. *J Psychosoc Oncol.* 2016;34(3):169-83.
292. Chambers SK, Dunn J, Occhipinti S, Hughes S, Baade P, Sinclair S, Aitken J, Youl P, O'Connell DL. A systematic review of the impact of stigma and nihilism on lung cancer outcomes. *BMC Cancer.* 2012;12:184.
293. Holland JC, Kelly BJ, Weinberger MI. Why psychosocial care is difficult to integrate into routine cancer care: stigma is the elephant in the room. *JNCCN.* 2010;8(4):362-6.
294. Chapple A, Ziebland S, McPherson A. Stigma, shame, and blame experienced by patients with lung cancer: qualitative study. *BMJ.* 2004;328(7454):1470.
295. Gonzalez BD, Jacobsen PB. Depression in lung cancer patients: the role of perceived stigma. *Psychooncology.* 2012;21(3):239-46.
296. Occhipinti S, Dunn J, O'Connell DL, Garvey G, Valery PC, Ball D, Fong KM, Vinod S, Chambers S. Lung Cancer Stigma across the Social Network: Patient and Caregiver Perspectives. *J Thorac Oncol.* 2018;13(10):1443-53.

297. Robert Koch Institut (RKI). Gesundheit in Deutschland [E-Book]. Berlin: RKI; 2015. DOI: 10.17886/rkipubl-2015-003.
298. Weyers S, Richter M. Prävention gesundheitlicher Ungleichheiten. In: Hurrelmann K, Klotz T, Haisch J, Hrsg. Lehrbuch Prävention und Gesundheitsförderung. 4. Aufl. Bern: Huber; 2014:390-8.
299. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2011 [Internet]. 2011 [zitiert am 31.12.2019]. URL: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2011.html>.
300. Milne RA, Puts MT, Papadakos J, Le LW, Milne VC, Hope AJ, Catton P, Giuliani ME. Predictors of High eHealth Literacy in Primary Lung Cancer Survivors. *J Cancer Educ.* 2015;30(4):685-92.
301. Neter E, Brainin E. eHealth literacy: extending the digital divide to the realm of health information. *J Med Internet Res.* 2012;14(1):e19.
302. Mehnert A, Koch U. Predictors of employment among cancer survivors after medical rehabilitation-a prospective study. *Scand J Work Environ Health.* 2013;39(1):76-87.
303. Torp S, Nielsen RA, Fossa SD, Gudbergsson SB, Dahl AA. Change in employment status of 5-year cancer survivors. *Eur J Public Health.* 2013;23(1):116-22.
304. Vayr F, Savall F, Bigay-Game L, Soulat JM, Chouaid C, Herin F. Lung cancer survivors and employment: A systematic review. *Lung Cancer.* 2019;131:31-9.
305. Singer S, Meyer A, Wienholz S, Briest S, Brown A, Dietz A, Binder H, Jonas S, Papsdorf K, Stolzenburg JU, et al. Early retirement in cancer patients with or without comorbid mental health conditions: a prospective cohort study. *Cancer.* 2014;120(14):2199-206.
306. Altice CK, Banegas MP, Tucker-Seeley RD, Yabroff KR. Financial Hardships Experienced by Cancer Survivors: A Systematic Review. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(2).
307. Yabroff KR, Dowling EC, Guy GP, Jr., Banegas MP, Davidoff A, Han X, Virgo KS, McNeel TS, Chawla N, Blanch-Hartigan D, et al. Financial Hardship Associated With Cancer in the United States: Findings From a Population-Based Sample of Adult Cancer Survivors. *J Clin Oncol.* 2016;34(3):259-67.
308. Dietsche S. Krebs und Armut – zu den sozioökonomischen Folgen einer Krebserkrankung. *Spectrum Onkologie.* 2018;2018(7):45-7.
309. Lueckmann SL, Schumann N, Hoffmann L, Roick J, Kowalski C, Dragano N, Richter M. 'It was a big monetary cut'-A qualitative study on financial toxicity analysing patients' experiences with cancer costs in Germany. *Health Soc Care Community.* 2020;28(3):771-80.
310. Singer S, Claus S, Briest S, Stolzenburg J-U, Papsdorf K, Gockel I, Köhler U, Oestreicher G, Heß G, Schmidt M, et al. Positive und negative Veränderungen im Leben nach der Krebsdiagnose. Eine prospektive Mixed-Method-Studie. *Onkologie (Berl).* 2018 2018(24):411-9.
311. Büttner M, König HH, Löbner M, Briest S, Konnopka A, Dietz A, Riedel-Heller S, Singer S. Out-of-pocket-payments and the financial burden of 502 cancer patients of working age in Germany: results from a longitudinal study. *Support Care Cancer.* 2019;27(6):2221-8.
312. Walther J. Krebs und Armut. *Forum.* 2011;2011(26):27-30.
313. Valtorta NK, Hanratty B. Socioeconomic variation in the financial consequences of ill health for older people with chronic diseases: a systematic review. *Maturitas.* 2013;74(4):313-33.
314. Winkler E, Mehlis K. Beratungsbedarf in finanziellen Fragen für Krebspatienten steigt. *Im Focus Onkologie.* 2018;21(10):3.
315. Mehlis M, Kudlich M, Witte J, Apostolidis L, Walther J, Greiner W, Winkler E. Financial toxicity in patients with colorectal and neuroendocrine tumors: Impact of a chronic disease on patients' economic situation. In: Wiegel T, Hrsg. Berlin: Karger; 2018:VII-221.
316. Witte J, Mehlis K, Kudlich M, Apostolidis L, Walther J, Greiner W, Winkler E. PCN249 - Subjective Financial Burden Among German Cancer Patients - Relationship Of The Patients' Economic Situation And Subjective Distress. *Value Health.* 2017;20(9):A457.
317. Schroder SL, Schumann N, Fink A, Richter M. Coping mechanisms for financial toxicity: a qualitative study of cancer patients' experiences in Germany. *Support Care Cancer.* 2020;28(3):1131-39.
318. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:b5569.
319. Sardari Nia P, Weyler J, Colpaert C, Vermeulen P, Van Marck E, Van Schil P. Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2005;47(3):351-9.

320. Florou AN, Gkiozos IC, Tsagouli SK, Souliotis KN, Syrigos KN. Clinical significance of smoking cessation in subjects with cancer: a 30-year review. *Respir Care*. 2014;59(12):1924-36.
321. Richardson GE, Tucker MA, Venzon DJ, Linnoila RI, Phelps R, Phares JC, Edison M, Ihde DC, Johnson BE. Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers. *Ann Intern Med*. 1993;119(5):383-90.
322. Andreas S, Rittmeyer A, Hinterthaler M, Huber RM. Smoking cessation in lung cancer-achievable and effective. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(43):719-24.
323. Vaporciyan AA, Merriman KW, Ece F, Roth JA, Smythe WR, Swisher SG, Walsh GL, Nesbitt JC, Putnam JB, Jr. Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy: association with timing of smoking cessation. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(2):420-5.
324. Waller LL, Weaver KE, Petty WJ, Miller AA. Effects of continued tobacco use during treatment of lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010;10(10):1569-75.
325. Baser S, Shannon VR, Eapen GA, Jimenez CA, Onn A, Lin E, Morice RC. Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status. *Chest*. 2006;130(6):1784-90.
326. Bloom EL, Oliver JA, Sutton SK, Brandon TH, Jacobsen PB, Simmons VN. Post-operative smoking status in lung and head and neck cancer patients: association with depressive symptomatology, pain, and fatigue. *Psychooncology*. 2015;24(9):1012-9.
327. Westmaas JL, Alcaraz KI, Berg CJ, Stein KD. Prevalence and correlates of smoking and cessation-related behavior among survivors of ten cancers: findings from a nationwide survey nine years after diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(9):1783-92.
328. Schnoll RA, Martinez E, Tatum KL, Weber DM, Kuzla N, Glass M, Ridge JA, Langer C, Miyamoto C, Wileyto EP, et al. A bupropion smoking cessation clinical trial for cancer patients. *Cancer Causes Control*. 2010;21(6):811-20.
329. Berg CJ, Thomas AN, Mertens AC, Schauer GL, Pinsky EA, Ahluwalia JS, Khuri FR. Correlates of continued smoking versus cessation among survivors of smoking-related cancers. *Psychooncology*. 2013;22(4):799-806.
330. Cooley ME, Sarna L, Kotlerman J, Lukanich JM, Jaklitsch M, Green SB, Bueno R. Smoking cessation is challenging even for patients recovering from lung cancer surgery with curative intent. *Lung Cancer*. 2009;66(2):218-25.
331. Yang HK, Shin DW, Park JH, Kim SY, Eom CS, Kam S, Choi JH, Cho BL, Seo HG. The association between perceived social support and continued smoking in cancer survivors. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(1):45-54.
332. Jones LW, Eves ND, Haykowsky M, Freedland SJ, Mackey JR. Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction. *Lancet Oncol*. 2009;10(6):598-605.
333. Harrop JP, Dean JA, Paskett ED. Cancer survivorship research: a review of the literature and summary of current NCI-designated cancer center projects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(10):2042-7.
334. Duijts SF, van Egmond MP, Spelten E, van Muijen P, Anema JR, van der Beek AJ. Physical and psychosocial problems in cancer survivors beyond return to work: a systematic review. *Psychooncology*. 2014;23(5):481-92.
335. Universitätsmedizin Mainz. Studie unter Leitung der Universitätsmedizin Mainz erforscht Lebensqualität nach Lungenkrebs-erkrankung [Pressemitteilung]. [veröffentlicht am 04.02.2015]. Mainz: Universitätsmedizin Mainz; 2015.
336. Neuzerling A. Lebensqualität nach Lungenkrebs - Mainzer Lungenkrebsstudie. In: Südwestrundfunk (SWR), [Rundfunkbeitrag]. Mainz: SWR; 2015.
337. Südwestrundfunk 1 (SWR1) Rheinland Pfalz Musikredaktion. Lungenkrebsstudie der Universitätsmedizin Mainz [Rundfunkbeitrag]. Mainz: SWR; 2015.
338. Eichler M, Hechtner M, Wehler B, Buhl R, Nestle U, Kortsik C, Wirtz H, Stratmann J, Blettner M, Singer S. Psychische Verfassung und psychosoziale Versorgungssituation von Überlebenden von kleinzelligem Lungenkrebs. *Onkologie (Berl)*. 2017;23:373-80.
339. Eichler M, Hechtner M, Wehler B, Buhl R, Stratmann J, Sebastian M, Schmidberger H, Kortsik C, Nestle U, Wirtz H, et al. Use of psychosocial services by lung cancer survivors in Germany : Results of a German multicenter study (LARIS). *Strahlenther Onkol*. 2019;195(11):1018-27.
340. Hechtner M, Eichler M, Wehler B, Buhl R, Sebastian M, Stratmann J, Schmidberger H, Gohrbandt B, Peuser J, Kortsik C, et al. Quality of Life in NSCLC Survivors - A Multicenter Cross-Sectional Study. *J Thorac Oncol*. 2019;14(3):420-35.

341. Colinet B, Jacot W, Bertrand D, Lacombe S, Bozonnat MC, Daures JP, Pujol JL. A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non-small-cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson's index. *Br J Cancer*. 2005;93(10):1098-105.
342. Jacot W, Colinet B, Bertrand D, Lacombe S, Bozonnat MC, Daures JP, Pujol JL. Quality of life and comorbidity score as prognostic determinants in non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol*. 2008;19(8):1458-64.
343. Alexander M, Evans SM, Stirling RG, Wolfe R, Officer A, MacManus M, Solomon B, Burbury K, Ball D. The Influence of Comorbidity and the Simplified Comorbidity Score on Overall Survival in Non-Small Cell Lung Cancer-A Prospective Cohort Study. *J Thorac Oncol*. 2016;11(5):748-57.
344. Ball D, Thursfield V, Irving L, Mitchell P, Richardson G, Torn-Broers Y, Wright G, Giles G. Evaluation of the Simplified Comorbidity Score (Colinet) as a prognostic indicator for patients with lung cancer: a cancer registry study. *Lung Cancer*. 2013;82(2):358-61.
345. Devins GM. Using the Illness Intrusiveness Ratings Scale to understand health-related quality of life in chronic disease. *J Psychosom Res*. 2010;68(6):591-602.
346. Kissane DW, Patel SG, Baser RE, Bell R, Farberov M, Ostroff JS, Li Y, Singh B, Kraus DH, Shah JP. Preliminary evaluation of the reliability and validity of the Shame and Stigma Scale in head and neck cancer. *Head Neck*. 2013;35(2):172-83.
347. Osova D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. *Qual Life Res*. 1997;6(2):103-8.
348. Osova D, Zee B, Pater J, Warr D, Kaizer L, Latreille J. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. *Qual Life Res*. 1994;3(5):353-64.
349. Bottomley A, Efficace F, Thomas R, Vanvoorden V, Ahmedzai SH. Health-related quality of life in non-small-cell lung cancer: methodologic issues in randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2982-92.
350. Giesinger JM, Kieffer JM, Fayers PM, Groenvold M, Petersen MA, Scott NW, Sprangers MA, Velikova G, Aaronson NK. Replication and validation of higher order models demonstrated that a summary score for the EORTC QLQ-C30 is robust. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:79-88.
351. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
352. Lowe B, Wahl I, Rose M, Spitzer C, Glaesmer H, Wingenfeld K, Schneider A, Brahler E. A 4-item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. *J Affect Disord*. 2010;122(1-2):86-95.
353. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med Care*. 2003;41(11):1284-92.
354. Robert Koch Institut (RKI). Gesundheitsfragebogen ab 65 Jahre - Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS). Berlin: RKI; 2008.
355. Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie (ARO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Baumann M, Herrmann T, Matthiessen W, Koch R. CHARTWEL-Bronchus-A randomized phase III multicenter trial comparing a conventionally fractionated radiation therapy versus accelerated hyperfractionated CHARTWEL radiation therapy for inoperable non-small-cell-lung-cancer. ARO 97-1. Dresden: Universitätsklinikum Dresden; 1999.
356. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, Stein KD, Alteri R, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):271-89.
357. Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). What Are Equivalence Scales? [Internet]. [zitiert am 09.02.2020]. URL: <http://www.oecd.org/els/soc/OECD-Note-EquivalenceScales.pdf>.
358. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Einkommensverteilung (Nettoäquivalenzeinkommen) in Deutschland [Internet]. 10/2019 [zitiert am 09.02.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Einkommen-Konsum-Lebensbedingungen/Lebensbedingungen-Armutgefaehrung/Tabellen/einkommensverteilung-silc.html;jsessionid=9978E2294E73B725CF9FD3658EE7296A.internet732>.
359. Goebel J, Gornig M, Häußermann H. Polarisierung der Einkommen: die Mittelschicht verliert. *Wochenber Dtsch Inst Wirtschaftsforsch*. 2010;77(24):2-8.
360. Deck R. Soziale Ungleichheit in der medizinischen Rehabilitation. *Gesundheitswesen*. 2008;70(10):582-9.

361. Deck R, Röckelein E. Zur Erhebung soziodemographischer und sozialmedizinischer Indikatoren in den rehabilitationswissenschaftlichen Forschungsverbänden. *DRV-Schriften*. 1999;16:81-102.
362. Hjermstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S. Using reference data on quality of life--the importance of adjusting for age and gender, exemplified by the EORTC QLQ-C30 (+3). *Eur J Cancer*. 1998;34(9):1381-9.
363. Gamper EM, Wintner LM, Rodrigues M, Buxbaum S, Nilica B, Singer S, Giesinger JM, Holzner B, Virgolini I. Persistent quality of life impairments in differentiated thyroid cancer patients: results from a monitoring programme. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(8):1179-88.
364. Hinz A, Singer S, Braehler E. European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: Results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. *Acta Oncol*. 2014;53(7):958-65.
365. Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, Gundy C, Koller M, Petersen MA, Sprangers MA, et al. EORTC QLQ-C30 Reference Values [Internet]. 2008 [zitiert am 07.01.2020]. URL: <http://groups.eortc.be/qol/manuals>.
366. SPSS. Linear Mixed-Effects Modeling in SPSS: An Introduction to the MIXED Procedure [Internet]. 2005 [zitiert am 21.05.2020]. URL: https://www.spss.ch/upload/1126184451_Linear%20Mixed%20Effects%20Modeling%20in%20SPSS.pdf.
367. University of California Los Angeles (UCLA) Statistical Consulting Group, Institute for Digital Research & Education. SPSS Mixed Command [Internet]. 2020 [zitiert am 22.05.2020]. URL: <https://stats.idre.ucla.edu/spss/seminars/spss-mixed-command/>.
368. Baltès-Götz B. Analyse von hierarchischen linearen Modellen mit SPSS [Internet]. 04/2020 [zitiert am 21.05.2020]. URL: <https://www.uni-trier.de/fileadmin/urt/doku/hlm/hlm.pdf>.
369. Carpenter J, Kenward M. Missing Data in Randomised Controlled Trials-A Practical Guide [Internet]. 11/2007 [zitiert am 21.05.2020]. URL: https://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/4018500/1/rm04_jh17_mk.pdf.
370. le Cessie S, de Vries EG, Buijs C, Post WJ. Analyzing longitudinal data with patients in different disease states during follow-up and death as final state. *Stat Med*. 2009;28(30):3829-43.
371. Billingham LJ, Abrams KR. Simultaneous analysis of quality of life and survival data. *Stat Methods Med Res*. 2002;11(1):25-48.
372. Beyersmann J, Putter H. A note on computing average state occupation times. *Demographic Research*. 2014;30(62):1681-96.
373. Giesinger JM, Loth FLC, Aaronson NK, Arraras JI, Caocci G, Efficace F, Groenvold M, van Leeuwen M, Petersen MA, Ramage J, et al. Thresholds for clinical importance were established to improve interpretation of the EORTC QLQ-C30 in clinical practice and research. *J Clin Epidemiol*. 2020;118:1-8.
374. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-44.
375. Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, Liškiewicz M, Ellison GT. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package 'dagitty'. *Int J Epidemiol*. 2017;45(6):1887-94.
376. Allignol A, Schumacher M, Beyersmann J. Empirical Transition Matrix of Multi-State Models: The etm Package. *J Stat Softw*. 2011;38(4):1-15.
377. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, Calverley PM, Gift AG, Harver A, Lareau SC, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(4):435-52.
378. Bausewein C, Simon ST. Shortness of breath and cough in patients in palliative care. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(33-34):563-71.
379. Jost L, Margulies A. Atemnot. In: Margulies A, Kroner T, Gaisser A, Bachmann-Mettler I, Hrsg. *Onkologische Krankenpflege*. 6. Aufl. Berlin: Springer; 2017:323-32.
380. Cella D, Peterman A, Passik S, Jacobsen P, Breitbart W. Progress toward guidelines for the management of fatigue. *Oncology (Williston Park)*. 1998;12(11a):369-77.
381. Blum D, Bachmann-Mettler I, Strasser F. Fatigue. In: Margulies A, Kroner T, Gaisser A, Bachmann-Mettler I, Hrsg. *Onkologische Krankenpflege*. 6. Aufl. Berlin: Springer; 2017:333-42.
382. Cuhls H, Mücke M, Mochamat M, Radbruch L. Unterschätztes Symptom: Häufiger und belastender als Schmerzen. *Schmerz und Palliativ*. 2014;7(3):28-35.
383. Molassiotis A, Bailey C, Caress A, Tan JY. Interventions for cough in cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5(5):CD007881.

384. Wee B, Browning J, Adams A, Benson D, Howard P, Klepping G, Molassiotis A, Taylor D. Management of chronic cough in patients receiving palliative care: review of evidence and recommendations by a task group of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Palliat Med.* 2012;26(6):780-7.
385. Myers J. Physiology and pathophysiology of cough. In: Ahmedzai S, Muers M, Hrsg. *Supportive care in respiratory disease.* Oxford: Oxford University Press; 2005:341-64.
386. Davidson JR, MacLean AW, Brundage MD, Schulze K. Sleep disturbance in cancer patients. *Soc Sci Med.* 2002;54(9):1309-21.
387. Savard J, Morin CM. Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):895-908.
388. Induru RR, Walsh D. Cancer-related insomnia. *Am J Hosp Palliat Care.* 2014;31(7):777-85.
389. Kroner T, Margulies A. Schmerz. In: Margulies A, Kroner T, Gaisser A, Bachmann-Mettler I, Hrsg. *Onkologische Krankenpflege.* 6. Aufl. Berlin: Springer; 2017:271-310.
390. Oechsle K, Margulies A. Schmerz. In: Margulies A, Kroner T, Gaisser A, Bachmann-Mettler I, Hrsg. *Onkologische Krankenpflege.* 6. Aufl. Berlin: Springer; 2017:311-22.
391. Witte J, Surmann B, Batram M, Mehli K, Winkler E, Greiner W. Krankheitskosten – Finanzielle Belastung von Krebspatienten - Evidenz für den deutschen Versorgungskontext. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement.* 2019;24(4):170-4.
392. Rashid H, Eichler M, Hechtner M, Gianicolo E, Wehler B, Buhl R, Schmidberger H, Stratmann JA, Gohrbandt B, Kortsik C, et al. Returning to work in lung cancer survivors-a multi-center cross-sectional study in Germany. *Support Care Cancer.* 2020;online ahead of print.
393. Mamié S, Dietrich L. Psychoonkologie. In: Margulies A, Kroner T, Gaisser A, Bachmann-Mettler I, Hrsg. *Onkologische Krankenpflege.* 6. Aufl. Berlin: Springer; 2017:613-31.
394. Sarna L, Brecht ML. Dimensions of symptom distress in women with advanced lung cancer: a factor analysis. *Heart Lung.* 1997;26(1):23-30.
395. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Eberly SW, Cox C. Normative data and trends in quality of life from the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *Support Care Cancer.* 1999;7(3):140-8.
396. Schröder C, Engenhardt-Cabillic R, Vorwerk H, Schmidt M, Huhnt W, Blank E, Sidow D, Buchali A. Patient's quality of life after high-dose radiation therapy for thoracic carcinomas : Changes over time and influence on clinical outcome. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(2):132-40.
397. Yucel B, Akkas EA, Okur Y, Eren AA, Eren MF, Karapinar H, Babacan NA, Kilickap S. The impact of radiotherapy on quality of life for cancer patients: a longitudinal study. *Support Care Cancer.* 2014;22(9):2479-87.
398. Rolke HB, Bakke PS, Gallefoss F. HRQoL changes, mood disorders and satisfaction after treatment in an unselected population of patients with lung cancer. *Clin Respir J.* 2010;4(3):168-75.
399. Heutte N, Huber-Carol C. Semi-Markov Models for Quality of Life Data with Censoring. In: Mesbah M, Cole BF, Lee M-LT, Hrsg. *Statistical Methods for Quality of Life Studies.* 1. Aufl. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2002:207-30.
400. Willeumier JJ, Rueten-Budde AJ, Jeys LM, Laitinen M, Pollock R, Aston W, Dijkstra PD, Ferguson PC, Griffin AM, Wunder JS, et al. Individualised risk assessment for local recurrence and distant metastases in a retrospective transatlantic cohort of 687 patients with high-grade soft tissue sarcomas of the extremities: a multistate model. *BMJ Open.* 2017;7(2):e012930.
401. Putter H, van der Hage J, de Bock GH, Elgalta R, van de Velde CJ. Estimation and prediction in a multi-state model for breast cancer. *Biom J.* 2006;48(3):366-80.
402. Commenges D. Multi-state models in epidemiology. *Lifetime Data Anal.* 1999;5(4):315-27.
403. Billingham LJ, Abrams KR, Jones DR. Methods for the analysis of quality-of-life and survival data in health technology assessment. *Health Technol Assess.* 1999;3(10):1-152.
404. Cook DJ, Guyatt GH, Juniper E, Griffith L, Mcllroy W, Willan A, Jaeschke R, Epstein R. Interviewer versus self-administered questionnaires in developing a disease-specific, health-related quality of life instrument for asthma. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(6):529-34.
405. van Leeuwen M, Husson O, Alberti P, Arraras JI, Chinot OL, Costantini A, Darlington AS, Dirven L, Eichler M, Hammerlid EB, et al. Understanding the quality of life (QOL) issues in survivors of cancer: towards the development of an EORTC QOL cancer survivorship questionnaire. *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16(1):114.

406. Koller M, Shamieh O, Hjermsstad MJ, Hornslien K, Young T, Chalk T, Ioannidis G, Harle A, Johnson CD, Tomaszewski KA, et al. Psychometric properties of the updated EORTC module for assessing quality of life in patients with lung cancer (QLQ-LC29): an international, observational field study. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):723-32.
407. Windeler J, Lauterberg J, Wieseler B, Sauerland S. Patientenregister für die Nutzenbewertung: Kein Ersatz für randomisierte Studien. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(16):A783-6.
408. King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Qual Life Res.* 1996;5(6):555-67.
409. Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol.* 2011;29(1):89-96.
410. Pilz LR, Abel U, Pritsch M. Biometrie. In: Wannenmacher M, Wenz F, Debus J, Hrsg. *Strahlentherapie.* 2. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer; 2013:353-70.
411. Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro G, Jr., Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer.* 2012;48(11):1713-21.
412. Brada M, Pope A, Baumann M. SABR in NSCLC--the beginning of the end or the end of the beginning? *Radiother Oncol.* 2015;114(2):135-7.
413. Chen H, Louie AV, Boldt RG, Rodrigues GB, Palma DA, Senan S. Quality of Life After Stereotactic Ablative Radiotherapy for Early-Stage Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer.* 2016;17(5):e141-9.
414. Baumann M, Krause M, Overgaard J, Debus J, Bentzen SM, Daartz J, Richter C, Zips D, Bortfeld T. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(4):234-49.
415. Baumann M, Ebert N, Kurth I, Bacchus C, Overgaard J. What will radiation oncology look like in 2050? A look at a changing professional landscape in Europe and beyond. *Mol Oncol.* 2020;14(7):1577-85.
416. Ebert N, Baumann M, Troost EG. Radiation-induced lung damage - Clinical risk profiles and predictive imaging on their way to risk-adapted individualized treatment planning? *Radiother Oncol.* 2015;117(1):1-3.
417. van Baardwijk A, Wanders S, Boersma L, Borger J, Ollers M, Dingemans AM, Bootsma G, Geraedts W, Pitz C, Lunde R, et al. Mature results of an individualized radiation dose prescription study based on normal tissue constraints in stages I to III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(8):1380-6.
418. Haslett K, Franks K, Hanna GG, Harden S, Hatton M, Harrow S, McDonald F, Ashcroft L, Falk S, Groom N, et al. Protocol for the isotoxic intensity modulated radiotherapy (IMRT) in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): a feasibility study. *BMJ Open.* 2016;6(4):e010457.
419. Shayne M, Culakova E, Milano MT, Dhakal S, Constine LS. The integration of cancer survivorship training in the curriculum of hematology/oncology fellows and radiation oncology residents. *J Cancer Surviv.* 2014;8(2):167-72.
420. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, Slatore CG, Unger M, Quadrelli S. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e437S-54S.
421. Yun YH, Shon EJ, Yang AJ, Kim SH, Kim YA, Chang YJ, Lee J, Kim MS, Lee HS, Zo JI, et al. Needs regarding care and factors associated with unmet needs in disease-free survivors of surgically treated lung cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(6):1552-9.
422. Maguire R, Papadopoulou C, Kotronoulas G, Simpson MF, McPhelim J, Irvine L. A systematic review of supportive care needs of people living with lung cancer. *Eur J Oncol Nurs.* 2013;17(4):449-64.
423. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Ziele des Nationalen Krebsplans [Internet]. 07/2020 [zitiert am 01.09.2020]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/handlungsfelder/ziele-des-nationalen-krebsplans.html#c3377>.
424. Mosher CE, Ott MA, Hanna N, Jalal SI, Champion VL. Development of a Symptom Management Intervention: Qualitative Feedback From Advanced Lung Cancer Patients and Their Family Caregivers. *Cancer Nurs.* 2017;40(1):66-75.
425. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen [Internet]. Langversion 1.3. 02/2020 [zitiert am 02.12.2020]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>.

426. Reinmuth N, Gröschel A, Schumann C, Sebastian M, Wiewrodt R, Reck M. Aktualisierte Therapieempfehlung metastasiertes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom. *Pneumologie*. 2018;72(02):138-54.
427. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Erweiterte S3 Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung* [Internet]. Langversion 2.2. 09/2019 [zitiert am 07.12.2020]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>.
428. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *Nationalen Krebsplans - Ziel 9: Psychoonkologische Versorgung* [Internet] 07/2020 [zitiert am 01.09.2020]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bisher-erreicht/ziel-9.html>.
429. Osborn RL, Demoncada AC, Feuerstein M. Psychosocial interventions for depression, anxiety, and quality of life in cancer survivors: meta-analyses. *Int J Psychiatry Med*. 2006;36(1):13-34.
430. Krebber AM, Jansen F, Witte BI, Cuijpers P, de Bree R, Becker-Commissaris A, Smit EF, van Straten A, Eekhout AM, Beekman AT, et al. Stepped care targeting psychological distress in head and neck cancer and lung cancer patients: a randomized, controlled trial. *Ann Oncol*. 2016;27(9):1754-60.
431. Duncan M, Moschopoulou E, Herrington E, Deane J, Roylance R, Jones L, Bourke L, Morgan A, Chalder T, Thaha MA, et al. Review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to improve quality of life in cancer survivors. *BMJ Open*. 2017;7(11):e015860.
432. Frey Nascimento A, Tondorf T, Rothschild SI, Koller MT, Rochlitz C, Kiss A, Schaefer RM, Meinschmidt GP, Hunziker S, Gaab J, et al. Oncologist recommendation matters!-Predictors of psycho-oncological service uptake in oncology outpatients. *Psychooncology*. 2019;28(2):351-7.
433. Zwahlen D, Tondorf T, Rothschild S, Koller MT, Rochlitz C, Kiss A. Understanding why cancer patients accept or turn down psycho-oncological support: a prospective observational study including patients' and clinicians' perspectives on communication about distress. *BMC Cancer*. 2017;17(1):385.
434. Bayer O, Billaudelle F, Alt J, Heß G, Specht M, Höfinghoff B, Riedel P, Wickert M, Hechtner M, Singer S. Was Männer davon abhält, ambulante Krebsberatungsstellen aufzusuchen. Eine qualitative Studie. *Onkologie (Berl)*. 2020;11(26):1047-55.
435. Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV). *Statistikband Rehabilitation 2018* [Internet]. 07/2019 [zitiert am 16.12.2019]. URL: https://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Statistiken-und-Berichte/statistikpublikationen/statistikband_rehabilitation_2018.html.
436. Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV). *Berufliche Rehabilitation* [Internet]. 2020 [zitiert am 01.09.2020]. URL: <https://www.deutsche-rentenversicherung.de/DRV/DE/Reha/Berufliche-Reha/berufliche-reha.html>.
437. Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV). *Rehabilitation 2014* [Internet]. 2015 [zitiert am 16.12.2019]. URL: http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiUvPratbrmAhUK3aQKHZf6AhYQFjAAegQIARAC&url=http%3A%2F%2Fforschung.deutsche-rentenversicherung.de%2FFdzPortalWeb%2FgetRessource.do%3Fkey%3Dsy-band_204.pdf&usq=AOvVaw2Cgw-gW5Vjhk7V8P96Y-p3.
438. Bütefisch T. *Häufigkeiten zur Rehabilitation und Erwerbsminderungsrente von Lungenkrebspatienten* [E-Mail-Korrespondenz]. Berlin: Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV); 2014.
439. Singer S, Roick J, Meixensberger J, Schiefke F, Briest S, Dietz A, Papsdorf K, Mossner J, Berg T, Stolzenburg JU, et al. The effects of multi-disciplinary psycho-social care on socio-economic problems in cancer patients: a cluster-randomized trial. *Support Care Cancer*. 2018;26(6):1851-9.
440. Karam-Hage M, Cinciripini PM, Gritz ER. Tobacco use and cessation for cancer survivors: an overview for clinicians. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(4):272-90.
441. Sitas F, Weber MF, Egger S, Yap S, Chiew M, O'Connell D. Smoking cessation after cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3593-5.
442. Kenzik K, Pisu M, Fouad MN, Martin MY. Are long-term cancer survivors and physicians discussing health promotion and healthy behaviors? *J Cancer Surviv*. 2016;10(2):271-9.
443. Netzwerk-OnkoAktiv. *Motivation für einen aktiven Alltag (Motiva) - Ein kostenfreies Motivationsmodul für onkologische Sportgruppen 2020* [Internet]. 2020 [zitiert am 01.09.2020]. URL: <https://netzwerk-onkoaktiv.de/motivation-fu%cc%88r-einen-aktiven-alltag-motiva/>.

444. Henshall C, Davey Z. Development of an app for lung cancer survivors (iEXHALE) to increase exercise activity and improve symptoms of fatigue, breathlessness and depression. *Psychooncology*. 2020;29(1):139-47.
445. movival GmbH. Movival® - Medical App für Krebsbetroffene [Internet] 2020 [zitiert am 01.09.2020]. URL: <https://movival.com/>.
446. Fosanis GmbH. Mika - Mein interaktiver Krebs-Assistent 2020 [Internet]. 2020 [zitiert am 01.09.2020]. URL: <https://www.mitmika.de/>.
447. Timmerman JG, Dekker-van Weering MGH, Stuijver MM, Groen WG, Wouters MWJM, Tönis TM, Hermens HJ, Vollenbroek-Hutten MMR. Ambulant monitoring and web-accessible home-based exercise program during outpatient follow-up for resected lung cancer survivors: actual use and feasibility in clinical practice. *J Cancer Surviv*. 2017;11(6):720-31.
448. Kuijpers W, Groen WG, Oldenburg HS, Wouters MW, Aaronson NK, van Harten WH. Development of MijnAVL, an Interactive Portal to Empower Breast and Lung Cancer Survivors: An Iterative, Multi-Stakeholder Approach. *JMIR Res Protoc*. 2015;4(1):e14.
449. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Ärzte sollen Apps verschreiben können - Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz - DVG) [Internet] 04/2020 [zitiert am 06.09.2020]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/digitale-versorgung-gesetz.html>.
450. Cowens-Alvarado R, Sharpe K, Pratt-Chapman M, Willis A, Gansler T, Ganz PA, Edge SB, McCabe MS, Stein K. Advancing survivorship care through the National Cancer Survivorship Resource Center: developing American Cancer Society guidelines for primary care providers. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(3):147-50.
451. McCabe MS, Bhatia S, Oeffinger KC, Reaman GH, Tyne C, Wollins DS, Hudson MM. American Society of Clinical Oncology statement: achieving high-quality cancer survivorship care. *J Clin Oncol*. 2013;31(5):631-40.
452. Meiklejohn JA, Mimery A, Martin JH, Bailie R, Garvey G, Walpole ET, Adams J, Williamson D, Valery PC. The role of the GP in follow-up cancer care: a systematic literature review. *J Cancer Surviv*. 2016;10(6):990-1011.
453. Gerlach FM, Szecsenyi J. Hausarztzentrierte Versorgung: Inhalte und Qualität sind entscheidend. *Dtsch Arztebl International*. 2011;108(18):A996-8.
454. Gerlach FM, Szecsenyi J. Warum sollten Disease-Management-Programme hausarztorientiert sein? Gründe, Grenzen und Herausforderungen [Internet]. 2002 [zitiert am 11.09.2020]. URL: <http://www.allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de/lit/DMP.pdf>.
455. Schilling G. Langzeitüberlebende nach Krebs: Geheilt, aber nicht richtig gesund. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(24):[4].
456. Chubak J, Aiello Bowles EJ, Tuzzio L, Ludman E, Rutter CM, Reid RJ, Wagner EH. Perspectives of cancer survivors on the role of different healthcare providers in an integrated delivery system. *J Cancer Surviv*. 2014;8(2):229-38.
457. van de Poll-Franse LV, Nicolaije KA, Ezendam NP. The impact of cancer survivorship care plans on patient and health care provider outcomes: a current perspective. *Acta Oncol*. 2017;56(2):134-8.
458. Damlaj M, El Fakih R, Hashmi SK. Evolution of survivorship in lymphoma, myeloma and leukemia: Metamorphosis of the field into long term follow-up care. *Blood Rev*. 2019;33:63-73.
459. Berman AT, DeCesaris CM, Simone CB, 2nd, Vachani C, DiLullo G, Hampshire MK, Metz J, Hill-Kayser C. Use of Survivorship Care Plans and Analysis of Patient-Reported Outcomes in Multinational Patients With Lung Cancer. *J Oncol Pract*. 2016;12(5):e527-35.
460. Mayer DK, Birken SA, Check DK, Chen RC. Summing it up: an integrative review of studies of cancer survivorship care plans (2006-2013). *Cancer*. 2015;121(7):978-96.
461. Brennan ME, Gormally JF, Butow P, Boyle FM, Spillane AJ. Survivorship care plans in cancer: a systematic review of care plan outcomes. *Br J Cancer*. 2014;111(10):1899-908.
462. Hill RE, Wakefield CE, Cohn RJ, Fardell JE, Brierley ME, Kothe E, Jacobsen PB, Hetherington K, Mercieca-Bebber R. Survivorship Care Plans in Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review of Care Plan Outcomes. *Oncologist*. 2020;25(2):e351-72.
463. Grunfeld E, Julian JA, Pond G, Maunsell E, Coyle D, Folkes A, Joy AA, Provencher L, Rayson D, Rheaume DE, et al. Evaluating survivorship care plans: results of a randomized, clinical trial of patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(36):4755-62.

464. Kvale EA, Huang CS, Meneses KM, Demark-Wahnefried W, Bae S, Azuero CB, Rocque GB, Bevis KS, Ritchie CS. Patient-centered support in the survivorship care transition: Outcomes from the Patient-Owned Survivorship Care Plan Intervention. *Cancer*. 2016;122(20):3232-42.
465. Chrischilles EA, McDowell BD, Rubenstein L, Charlton M, Pendergast J, Juarez GY, Arora NK. Survivorship care planning and its influence on long-term patient-reported outcomes among colorectal and lung cancer survivors: the CanCORS disease-free survivor follow-up study. *J Cancer Surviv*. 2015;9(2):269-78.
466. Hill-Kayser CE, Vachani CC, Hampshire MK, Di Lullo G, Jacobs LA, Metz JM. Impact of internet-based cancer survivorship care plans on health care and lifestyle behaviors. *Cancer*. 2013;119(21):3854-60.
467. Maher J, Petchey L, Greenfield D, Levitt G, Fraser M. Implementation of nationwide cancer survivorship plans: Experience from the UK. *J Cancer Policy*. 2018;15:76-81.
468. Oancea SC, Cheruvu VK. Psychological distress among adult cancer survivors: importance of survivorship care plan. *Support Care Cancer*. 2016;24(11):4523-31.
469. Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM), Wolf J. Das nNGM zentralisiert erstmals die molekulare Diagnostik für Lungenkrebs deutschlandweit [Internet]. 2020 [zitiert am 04.09.2020]. URL: <https://www.nngm.de/>.
470. Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Förderprojekte - Neue Versorgungsformen [Internet]. 2020 [zitiert am 04.09.2020]. URL: <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/neue-versorgungsformen/>.
471. Davies NJ, Batehup L. Towards a personalised approach to aftercare: a review of cancer follow-up in the UK. *J Cancer Surviv*. 2011;5(2):142-51.
472. Raz DJ, Sun V, Kim JY, Williams AC, Koczywas M, Cristea M, Reckamp K, Hayter J, Tiep B, Ferrell B. Long-Term Effect of an Interdisciplinary Supportive Care Intervention for Lung Cancer Survivors After Surgical Procedures. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(2):495-502.
473. Ferrell B, Sun V, Hurria A, Cristea M, Raz DJ, Kim JY, Reckamp K, Williams AC, Borneman T, Uman G, et al. Interdisciplinary Palliative Care for Patients With Lung Cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2015;50(6):758-67.
474. Nguyen HQ, Ruel N, Macias M, Borneman T, Alian M, Becher M, Lee K, Ferrell B. Translation and Evaluation of a Lung Cancer, Palliative Care Intervention for Community Practice. *J Pain Symptom Manage*. 2018;56(5):709-18.
475. Huang J, Logue AE, Ostroff JS, Park BJ, McCabe M, Jones DR, Bains MS, Rizk NP, Kris MG, Rusch VW. Comprehensive long-term care of patients with lung cancer: development of a novel thoracic survivorship program. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(3):955-61.
476. Moore S, Corner J, Haviland J, Wells M, Salmon E, Normand C, Brada M, O'Brien M, Smith I. Nurse led follow up and conventional medical follow up in management of patients with lung cancer: randomised trial. *BMJ*. 2002;325(7373):1145.
477. Rueda JR, Sola I, Pascual A, Subirana Casacuberta M. Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(9):Cd004282.
478. Thompson E, Sola I, Subirana M. Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer-a systematic review of the evidence. *Lung Cancer*. 2005;50(2):163-76.
479. Bundesamt für Justiz. Sozialgesetzbuch Fünftes Buch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 12 Wirtschaftlichkeitsgebot [Internet]. 2020 [zitiert am 05.09.2020]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_12.html.
480. Movsas B, Scott C, Sause W, Byhardt R, Komaki R, Cox J, Johnson D, Lawton C, Dar AR, Wasserman T, et al. The benefit of treatment intensification is age and histology-dependent in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a quality-adjusted survival analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) chemoradiation studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45(5):1143-9.
481. Lagergren P, Schandl A, Aaronson NK, Adami HO, de Lorenzo F, Denis L, Faithfull S, Liu L, Meunier F, Ulrich C. Cancer survivorship: an integral part of Europe's research agenda. *Mol Oncol*. 2019;13(3):624-35.
482. Berns A, Ringborg U, Celis JE, Heitor M, Aaronson NK, Abou-Zeid N, Adami HO, Apostolidis K, Baumann M, Bardelli A, et al. Towards a cancer mission in Horizon Europe: recommendations. *Mol Oncol*. 2020;14(8):1589-615.
483. Ryan D, Gallagher P, Wright S, Cassidy E. Methodological challenges in researching psychological distress and psychiatric morbidity among patients with advanced cancer: what does the literature (not) tell us? *Palliat Med*. 2012;26(2):162-77.

484. van der Weijst L, Surmont V, Schrauwen W, Lievens Y. Systematic literature review of health-related quality of life in locally-advanced non-small cell lung cancer: Has it yet become state-of-the-art? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;119:40-9.
485. Petersen MA, Aaronson NK, Arraras JI, Chie WC, Conroy T, Costantini A, Dirven L, Fayers P, Gamper EM, Giesinger JM, et al. The EORTC CAT Core-The computer adaptive version of the EORTC QLQ-C30 questionnaire. *Eur J Cancer*. 2018;100:8-16.
486. Petersen MA, Aaronson NK, Conroy T, Costantini A, Giesinger JM, Hammerlid E, Holzner B, Johnson CD, Kieffer JM, van Leeuwen M, et al. International validation of the EORTC CAT Core: a new adaptive instrument for measuring core quality of life domains in cancer. *Qual Life Res*. 2020;29(5):1405-17.
487. Cella D, Riley W, Stone A, Rothrock N, Reeve B, Yount S, Amtmann D, Bode R, Buysse D, Choi S, et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005-2008. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(11):1179-94.
488. Cella D, Yount S, Rothrock N, Gershon R, Cook K, Reeve B, Ader D, Fries JF, Bruce B, Rose M. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH Roadmap cooperative group during its first two years. *Med Care*. 2007;45(5 Suppl 1):S3-11.
489. Kempf E, Bogaerts J, Lacombe D, Liu L. 'Mind the gap' between the development of therapeutic innovations and the clinical practice in oncology: A proposal of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) to optimise cancer clinical research. *Eur J Cancer*. 2017;86:143-9.
490. Lu L, Deane J, Sharp L. Understanding survivors' needs and outcomes: the role of routinely collected data. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2018;12(3):254-60.
491. Griesinger F, Eberhardt W, Marschner N, Jänicke M, Spring L, Sahlmann J, Fleitz A, Karatas A, Hipper A, Sebastian M, et al. Großangelegtes Registerprojekt CRISP - Dokumentation eines rasanten Therapiewandels. *Forum*. 2017;32(2):157-9.
492. Griesinger F, Eberhardt WEE, Nusch A, Reiser M, Zahn MO, Marschner NW, Jänicke M, Fleitz A, Spring L, Sahlmann J, et al. Patients with metastatic non-small cell lung cancer and targetable molecular alterations in Germany. Treatment and first outcome data from the prospective German Registry Platform CRISP (AIO-TRK-0315). *Ann Oncol*. 2019;30:v639-40.
493. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), European Society for Radiology and Oncology (ESTRO). E²-RADlatE - The new Platform for radiotherapy [Internet]. 2020 [zitiert am 30.08.2020]. URL: <https://project.eortc.org/e2-radiate/>.
494. Liu L, Collette L, Lacombe D, Meunier F. A unique research infrastructure from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) to optimize long-term follow up of patients-the YOU (Your Outcome Update) protocol: Rationale, scope, design and research opportunities. *J Cancer Policy*. 2018;15:118-21.
495. Liu L, O'Donnell P, Sullivan R, Katalinic A, Moser L, de Boer A, Meunier F. Cancer in Europe: Death sentence or life sentence? *Eur J Cancer*. 2016;65:150-5.
496. Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Förderprojekte – Versorgungsforschung [Internet]. 2020 [zitiert am 04.09.2020]. URL: <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/versorgungsforschung/>.
497. Kapoor A, Nambisan P. Personal decision support for survivor engagement: formulation and feasibility evaluation of a conceptual framework for implementing online cancer survivorship care plans. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020;20(1):59.
498. Keilholz U, Pezzutto A, Budach V, Eggert A. Langfristige, strukturierte Nachsorge nach kurativer Krebsbehandlung essenziell. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(1-2):1-2.
499. Moore AR, Buchanan ND, Fairley TL, Lee Smith J. Public Health Action Model for Cancer Survivorship. *Am J Prev Med*. 2015;49(6, Supplement 5):S470-6.
500. Wintner LM, Sztankay M, Giesinger JM, Aaronson NK, Bottomley A, Velikova G, Verdonck de Leeuw I, van de Poll-Franse L, Groenvold M, Aagaard Petersen M, et al. Manual for the use of EORTC measures in daily clinical practice [Internet]. 2016 [zitiert am 16.08.2020]. URL: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/EORTC_QLQ_Clinical_Practice_User_Manual-1.0.pdf.
501. Reeve BB, Wyrwich KW, Wu AW, Velikova G, Terwee CB, Snyder CF, Schwartz C, Revicki DA, Moinpour CM, McLeod LD, et al. ISOQOL recommends minimum standards for patient-reported outcome measures used in patient-centered outcomes and comparative effectiveness research. *Qual Life Res*. 2013;22(8):1889-905.
502. Aaronson N, Elliott T, Greenhalgh J, Halyard M, Hess R, Miller D, Reeve B, Santana M, Snyder C. User's Guide to Implementing Patient-Reported Outcomes Assessment in Clinical Practice [Internet]. Version 2.

- 01/2015 [zitiert am 16.08.2020]. URL: <https://www.isoqol.org/wp-content/uploads/2019/09/2015UsersGuide-Version2.pdf>.
503. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Guidelines for assessing Quality of Life in EORTC clinical trials [Internet]. 2002 [zitiert am 16.08.2020]. URL: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/clinical_trials_guidelines_qol.pdf.
504. Brundage M, Blazeby J, Revicki D, Bass B, de Vet H, Duffy H, Efficace F, King M, Lam CL, Moher D, et al. Patient-reported outcomes in randomized clinical trials: development of ISOQOL reporting standards. *Qual Life Res.* 2013;22(6):1161-75.
505. Staquet M, Berzon R, Osoba D, Machin D. Guidelines for reporting results of quality of life assessments in clinical trials. *Qual Life Res.* 1996;5(5):496-502.
506. Musoro JZ, Bottomley A, Coens C, Eggermont AM, King MT, Cocks K, Sprangers MA, Groenvold M, Velikova G, Flechtner HH, et al. Interpreting European Organisation for Research and Treatment for Cancer Quality of life Questionnaire core 30 scores as minimally importantly different for patients with malignant melanoma. *Eur J Cancer.* 2018;104:169-81.
507. Musoro JZ, Coens C, Fiteni F, Katarzyna P, Cardoso F, Russell NS, King MT, Cocks K, Sprangers MA, Groenvold M, et al. Minimally Important Differences for Interpreting EORTC QLQ-C30 Scores in Patients With Advanced Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr.* 2019;3(3):pkz037.
508. Musoro JZ, Coens C, Singer S, Tribius S, Oosting SF, Groenvold M, Simon C, Machiels JP, Grégoire V, Velikova G, et al. Minimally important differences for interpreting European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 scores in patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2020;42(11):3141-52.
509. Musoro JZ, Sodergren SC, Coens C, Pochesci A, Terada M, King MT, Sprangers MA, Groenvold M, Cocks K, Velikova G, et al. Minimally important differences for interpreting the EORTC QLQ-C30 in advanced colorectal cancer patients treated with chemotherapy. *Colorectal Dis.* 2020;online ahead of print.
510. Wyrwich KW, Norquist JM, Lenderking WR, Acaster S. Methods for interpreting change over time in patient-reported outcome measures. *Qual Life Res.* 2013;22(3):475-83.
511. Stephens RJ, Hopwood P, Girling DJ. Defining and analysing symptom palliation in cancer clinical trials: a deceptively difficult exercise. *Br J Cancer.* 1999;79(3-4):538-44.
512. Schwarz J, Bruderer-Enzler H. Multiple Regressionsanalyse [Internet]. 08/2018 [zitiert am 22.02.2020]. URL: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/mreg.html.
513. University of California Los Angeles (UCLA) Statistical Consulting Group, Institute for Digital Research & Education. Introduction to Regression with SPSS Lesson 2: SPSS Regression Diagnostics [Internet]. 2020 [zitiert am 22.02.2020]. URL: <https://stats.idre.ucla.edu/spss/seminars/introduction-to-regression-with-spss/introreg-lesson2/>.
514. Schendera CFG. Regressionsanalyse mit SPSS. 1. Aufl. München: Oldenbourg; 2008.
515. Field A. Discovering Statistics Using SPSS. 3. Aufl. London Thousand Oaks u. a.: SAGE Publications; 2009.
516. Myers R. Classical and modern regression with applications. 2. Aufl. Bosten, MA: Duxbury; 1990.

Anhang

A.I Anhang Literaturdiskussion

Tabelle A 1: Guidelines zur Planung, Durchführung, Analyse, Bericht und Interpretation von Lebensqualitätsstudien

Bereich	Studientyp / Anwendungsbereich	Outcome	Guideline	Referenz
Planung & Durchführung	Klinische Praxis	LQ	Manual for the use of EORTC measures in daily clinical practice	Wintner 2016 (500)
	Vergleichende Studien	PRO	ISOQOL minimum standard recommendations	Reeve et al. 2013/2014 (123, 501)
	Klinische Praxis	PRO	ISOQOL Guide to Implementing PRO Assessment in Clinical Practice	Aaronson et al. 2015 (502)
	RCT	PRO	Use of patient reported outcome (PRO) measures in oncology studies	EMA 2014 (152)
	RCT	PRO	FDA Guidance for Industry: PRO Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims	FDA 2009 (100)
	RCT	LQ	Regulatory guidance for the use of QoL measures in the evaluation of medicinal products	EMA 2005 (151)
Analyse	RCT	LQ ¹	Guidelines for assessing QoL in EORTC clinical trials	EORTC 2002 (503)
	RCT	PRO	SISAQOL recommendations: International standards for the analysis of QoL and PRO endpoints in cancer randomised controlled trials	Coens 2020 (154)
Bericht	RCT	PRO	CONSORT PRO extension: Reporting of patient-reported outcomes in randomised trials	Calvert et al. 2013 (153)
	RCT	PRO	ISOQOL reporting standards	Brundage et al. 2013 (504)
	RCT	LQ	Guidelines for reporting results of quality of life assessments in clinical trials	Staquet et al. 1996 (505)
Interpretation	EORTC QLQ-C30	LQ ¹	Thresholds for clinical importance to improve interpretation of the EORTC QLQ-C30 in clinical practice and research	Giesinger 2020 (373)
	EORTC QLQ-C30	LQ ¹	Interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30	King 1996 (408)
	EORTC QLQ-C30	LQ ¹	Interpreting the significance of changes in QoL scores for the EORTC QLQ-C30	Osoba 1998 (374)

Längsschnittstudien	LQ ¹	Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the EORTC QLQ-C30	Cocks 2012 (411)
Querschnittstudien	LQ ¹	Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the EORTC QLQ-C30	Cocks 2011 (409)
Studien mit Melanom-, Brustkrebs-, Kopf-Hals- und Kolonkarzinom-Patienten	LQ ¹	Minimally important differences for interpreting the EORTC QLQ-C30 in patients with melanoma, breast cancer, head&neck cancer, and colorectal carcinomas	Musoro 2018-2020 (506-509)
Längsschnittstudien	PRO	Methods for interpreting change over time in patient-reported outcome measures	Wyrwich 2012 (510)

¹ gemessen mit dem EORTC QLQ-C30

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, EMA: Europäische Arzneimittelagentur, EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core Questionnaire, FDA: Food and Drug Administration, ISOQOL: International Society for Quality of Life Research LQ: Lebensqualität, PRO: patient-reported outcome, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SISAQOL: Setting International Standards in Analyzing Patient-Reported Outcomes and Quality of Life Endpoints Data, QoL: quality of life

Tabelle A 2: Studien zur Lebensqualität von Lungenkrebsüberlebenden ≥ 1 Jahr nach Diagnose, nicht-randomisiert

Autor Jahr	Basis Kohorte / Datenbank	Land	Ziel der Studie	Design	Follow-up / Studiedauer	N	Diagnosen	Zeit seit Diagnose [Jahre]	Stadien	Therapien	PRO-Instrument	Ergebnisse
Fevrier 2020 (164)	Initiative for Early Lung Cancer Research on Treatment (IELCART)	USA	LQ nach OP & Ausmaß der OP	Prospektive Kohorte	Prä-OP, 4, 6 und 12 Monate post-OP	201	NSCLC	≥ 1 (bei letztem FU)	IA	OP (sublobäre Resektion vs. Lobektomie)	FACT-LCS, SF-12, PHQ-4	<ul style="list-style-type: none"> • Körperliche LQ verbesserte sich nach 2 Monaten • Ängstlichkeit nahm innerhalb von 2 Monaten nach der Operation ab und stabilisierte sich für die verbleibenden Monate • Psychische LQ und Depressionen blieben durchgehend stabil <u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analyse): <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit sublobärer Resektion hatten ein Jahr nach OP bessere körperliche LQ als vor der OP. Bei Lobektomie-Patienten gab es keine signifikante Änderung • Frauen hatten signifikant schlechtere Werte bei den Lungenkrebsymptomen und hinsichtlich Ängstlichkeit
Yoo 2020 (165)	National Cancer Center, Goyang	Südkorea	Körperliche Aktivität & LQ	Querschnitt	k. A.	92	NSCLC	≥ 3	I-IV	OP, Chemo \pm andere	EORTC QLQ-C30	<u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analyse): <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte körperliche Aktivität war mit besserer Fitness und LQ assoziiert (globale LQ, körperliche Funktion, geringere Dyspnoe und Appetitverlust) • Überlebende, die Empfehlungen zur körperlichen Aktivität einhielten, hatten bessere LQ (globale LQ, körperliche Funktion, Rollenfunktion)

D'Silva 2018 (166)	Glans-Look Database	Kanada	Körperliche Aktivität, Zeit im Sitzen & LQ	Querschnitt	Diagnose zwischen 1999-2014	127	NSCLC, SCLC	$\bar{x} 6,4 \pm 3,9$	I-IV	OP, Chemo	FACT-L, TOI, Fatigue Scale, Actigraph	<p><u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analyse):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sitzende Zeit assoziiert mit: schlechterer LQ, mehr Fatigue, schlechterem körperlichem und funktionellem Wohlbefinden • Höhere körperliche Aktivität assoziiert mit: weniger Fatigue, (jedoch nicht assoziiert mit LQ, körperlichem und funktionellem Wohlbefinden)
Ran 2017 (167)	National Cancer Center / Cancer Hospital, Beijing	China	LQ & Prä-diktoren	Querschnitt	Behandlung zwischen 2006-2010	55	NSCLC, inoperabel	≥ 5	IIIA-IIIB	RT, Chemo	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13	<ul style="list-style-type: none"> • Globale LQ und Funktion: globale LQ (77 Punkte), körperliche Funktion (86), emotionale Funktion (90), Rollen-, soziale- und kognitive Funktion (>90) • Symptome: Fatigue (27 Punkte), Dyspnoe (25 im QLQ-C30; 18 im QLQ-LC13), Husten (23), finanzielle Schwierigkeiten (15), andere (<15) <p><u>Assoziierte Faktoren</u> (univariate Analysen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bessere globale LQ assoziiert mit: jüngerem Alter (≤ 60 Jahre), höherer körperlicher Aktivität, keine Komorbiditäten, Nie-Rauchen • Bessere körperliche, Rollen- und soziale Funktion assoziiert mit: jüngerem Alter (≤ 60 Jahre), höherer körperlicher Aktivität, keine Komorbiditäten • Schlechtere emotionale Funktion assoziiert mit: simultaner Radiochemotherapie • Höhere Fatigue-Last assoziiert mit: Gewichtsverlust und weniger körperlicher Aktivität • Höhere Dyspnoe-Last assoziiert mit: männlichem Geschlecht, ≥ 1 Komorbidität, Strahlenpneumonitis \geq Grad 2, Alter >60 Jahre
von Verschuer 2017 (168)	Tumorregister Lungenkarzinom (TLK)	Deutschland	LQ, Überleben & Wahl der systemischen Erst- und Zweitlinie, Anzahl Therapielinien	prospektive Kohorte	Start der Erstlinientherapie bis max. 3 Jahre	1239	NSCLC, inoperabel	≥ 3 (bei letztem FU)	III-IV	Systemische Therapie	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13	<ul style="list-style-type: none"> • Die Wahl des Platin-Wirkstoffs (Cisplatin/Carboplatin) hat keinen Einfluss auf die LQ • Symptome, die unabhängig vom Platin-Wirkstoff in der Nachsorge behandelt werden müssen: Fatigue, Übelkeit, Dyspnoe und Schmerzen • Patienten, die zielgerichtete Therapien mit TKIs erhielten, hatten eine deutlich bessere LQ

Rauma 2015 (160)	Helsinki University Central Hospital Tumor Registry	Finnland	LQ nach OP & Vergleich mit Allge- meinbevöl- kerung	Quer- schnitt	Behand- lung zwischen 2000- 2009	230	NSCLC	Ø 5,4 ±2,5 Median: 4,9 (2,0- 11,1)	IA- IIIB	OP	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, 15D	<ul style="list-style-type: none"> • Globale LQ und Funktion: globale LQ (66 Punkte), körperliche Funktion (67), Rollenfunktion (75), emotionale Funktion (84), soziale und kognitive Funktion (je 86) • Symptome: Dyspnoe (33 Punkte), Fatigue (28), Schmerzen (24), Übelkeit (4) <p><u>Vergleich mit finnischer Allgemeinbevölkerung</u> (alters- und geschlechtsgleich):</p> <ul style="list-style-type: none"> • NSCLC-Überlebende hatten schlechtere LQ (15D): insbes. bei Atmung und Mobilität, aber auch im Gesamtscore, den Alltagsaktivitäten, Depressivität, Distress und Vitalität • NSCLC-Überlebende hatten bessere LQ (15D): bei Sehen, Hören und mentaler Funktion <p><u>Vergleich mit deutscher Allgemeinbevölkerung</u> (alters- und geschlechtsgleich):</p> <ul style="list-style-type: none"> • NSCLC-Überlebende hatten schlechtere LQ (QLQ): Dyspnoe und körperliche Funktion <p><u>Vergleich mit multinationaler EORTC-Allgemeinbevölkerung</u> (nicht standardisiert):</p> <ul style="list-style-type: none"> • NSCLC-Überlebende hatten schlechtere LQ (QLQ): Dyspnoe und körperliche Funktion
Ilonen 2010 (169)			LQ nach OP	Prospek- tive Ko- horte	Prä-OP, 3, 12, 24 Monate post-OP; Behand- lung zwischen 2002- 2005	53		≥2 (bei letztem FU)	IA- IIIB	OP (Lo- bektomie vs. Bi- lobekto- mie; + z. T. Chemo oder RT)	15D	<ul style="list-style-type: none"> • Anhaltende LQ-Beeinträchtigung zwei Jahre nach OP <p><u>Assoziierte Faktoren</u> (univariate Analyse):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Korrelation zwischen präoperativer Lungenfunktion und postoperativer LQ • keine LQ-Unterschiede zwischen Patienten der Stadien I-II und III • Lobektomie und Bilobektomie sind mit signifikanter, anhaltender Verschlechterung insbes. der Atmung, Schlafes, Alltagsaktivitäten, mentalen Funktion, Vitalität, sexuellen Aktivität und Gesamt-LQ assoziiert
Ilonen 2007 (159)			LQ nach OP & Vergleich mit Allge- meinbevöl- kerung	Quer- schnitt	Behand- lung zwischen 1997- 2003	31		Median: 2,8 (0,7-7,2) (seit OP)	I-IV	OP + Chemo und/oder RT	15D, Base- line Dys- pnea Index	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen hatten mehr Dyspnoe • Kein Unterschied zwischen rechts- und linksseitiger Pneumonektomie, mit Ausnahme stärker ausgeprägter Dyspnoe bei Frauen mit rechtsseitiger Pneumonektomie <p><u>Vergleich mit finnischer Allgemeinbevölkerung</u> (alters- und geschlechtsgleich):</p> <ul style="list-style-type: none"> • LQ nach Pneumonektomie signifikant niedriger als in der Allgemeinbevölkerung
Leach 2015 (170)	Tom Baker Cancer Centre Calgary, Alberta	Kanada	LQ & körper- liche Aktivität	Quer- schnitt	Datener- hebung über 20 Monate	66	NSCLC, SCLC	Ø 2,6 ± 1,9 (0,3 - 11,5) Jahre	I-IV	OP, Chemo, RT	FACT-L, CRQ	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die eine Lungenoperation hatten, zogen es eher vor, während der adjuvanten Behandlung ein Übungsprogramm zu beginnen, als Patienten, die nicht operiert wurden • Körperliches Aktivitätsniveau nahm während und nach der Behandlung signifikant ab <p><u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analyse):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Aktivität nach der Behandlung war signifikanter individueller Prädiktor für Fatigue (CRQ) und globale LQ (CRQ) (jedoch nicht für LQ (FACT-L, FACT- LCS), Dyspnoe (CRQ), emotionale Funktion (CRQ) oder Bewältigung (CRQ))

Chang 2015 (171)	Taipei Veterans Hospital and Tri-Service General Hospital, Taipei	Taiwan	LQ & Prä-diktoren	Querschnitt	Rekrutierung von März bis Dezember 2012	231	Lungenkrebs	$\bar{Q} 2,1 \pm 2,3$	0-IIIa	OP	EORTC QLQ-C30, BDI-II	<ul style="list-style-type: none"> • Globale LQ und Funktion: globale LQ (70 Punkte), kognitive Funktion (83), emotionale Funktion (84), soziale Funktion (90), körperliche und Rollenfunktion (91) • Symptome: Schlaflosigkeit (29 Punkte), Fatigue (21), Dyspnoe (15), Schmerzen (14), Appetitverlust (10), Obstipation (9), finanzielle Probleme (8), Diarrhoe (6), Übelkeit (3) <p><u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analyse):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlechtsspezifischer Effekt auf LQ und LQ-bezogene Faktoren wie Familienstand, Religionszugehörigkeit, Raucherstatus, histologischer Typ, Symptome, Lungenfunktion, Depression und familiäre Unterstützung • Geschlecht ist assoziiert mit: körperlicher, emotionaler und kognitiver Funktion • Symptome, postoperative Lungenfunktion, Depression und familiäre Unterstützung assoziiert mit: funktioneller LQ
Wang 2015 (172)	Shanghai Cancer Rehabilitation Club (SCRC) database	China	Komorbiditäten, Körperliche Aktivität & LQ	Querschnitt	Rekrutierung von April bis Juli 2013	701	Lungenkrebs	<2 (24%), 2-5 (32%), 6-10 (25%), >10 (19%)	k. A.	alle	EORTC QLQ-C30, FACT-G	<ul style="list-style-type: none"> • Globale LQ und Funktion: globale LQ (52 Punkte), soziale Funktion (68), kognitive und körperliche Funktion (75), emotionale Funktion (81), Rollenfunktion (83) • Symptome: finanzielle Probleme (42), Fatigue (35), Dyspnoe (28), Schmerzen (24), Schlaflosigkeit (23), Appetitverlust (18), Obstipation (11), Diarrhoe (8), Übelkeit/Erbrechen (7) <p><u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analyse):</p> <ul style="list-style-type: none"> • chronische Komorbiditäten, insbes. kardiologische, respiratorische und Muskel-Skelett-Komorbiditäten (Hypertension, Diabetes und Erkrankungen des Verdauungssystems in geringerem Maße) assoziiert mit: geringerer LQ • körperliche Aktivität, $\geq 5x/Woche$ assoziiert mit: besserer LQ • Lungenkrebsüberlebende mit chronischer Komorbidität und körperlicher Aktivität haben ähnliche LQ wie Überlebende ohne Komorbiditäten und ohne körperliche Aktivität
Gralla 2014 (173)	NexCura Online-Resource	USA	LQ & Inhaltsvalidität von PRO-Instrumenten	Querschnitt (Onlinebefragung)	2007 (7 Tage)	660	NSCLC, SCLC, krankheitsfrei	<0.5 (25%), >2 (13%)	III-IV	alle	Wichtigkeit von 20 Items aus verschiedenen vorhandenen LQ Instrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Die fünf am wichtigsten bewerteten Themen waren: LQ, Erhaltung der Unabhängigkeit, Fähigkeit zur Ausübung normaler Aktivitäten, Fähigkeit zu Schlafen und keine Fatigue zu haben • Obwohl Symptome für die Lungenkrebsüberlebenden wichtig waren, standen sie nicht an erster Stelle; stattdessen wurden globale Aspekte, die die Auswirkungen der Symptome auf den Patienten verdeutlichen, wie z.B. LQ, Erhalt der Unabhängigkeit und Ausübung normaler Tätigkeiten, am höchsten eingestuft
Wintner 2013 (174)	Kufstein County Hospital database	Österreich	LQ nach palliativer Chemo	prospektive Kohorte	Diagnose bis ≥ 3 . palliative Chemo	187	NSCLC, SCLC	$\bar{Q} 0,1 \pm 0,1$ (bei 1. Chemo), $\bar{Q} 1,7 \pm 1,1$ (bei ≥ 3 . Chemo)	III-IV	Palliative Chemotherapie \pm OP	EORTC QLQ-C30	<ul style="list-style-type: none"> • Unabhängig von der Chemotherapielinie berichteten die Patienten während der Behandlung stabile LQ-Werte; keine der berechneten monatlichen Änderungsraten erreichte klinische Relevanz • Dritte oder höhere palliative Chemotherapielinie war mit den schlechtesten Werten der LQ assoziiert, wohingegen Patienten, die sich einer (neo-)adjuvanten oder palliativen Erstlinien-Chemotherapie unterzogen, vergleichbare LQ berichteten

Sterzi 2013 (175)	Katholische Universität Policlinico Gemelli, Rom	Italien	LQ & Prä- diktoren	Quer- schnitt	5 Jahre (Behand- lung zwischen 2004- 2006)	67	NSCLC, krank- heitsfrei, rezidiv- frei	≥5 (5-7)	I-III	OP ± an- dere The- rapien	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, HADS	<ul style="list-style-type: none"> • Globale LQ und Funktion: globale LQ (69 Punkte), emotio- nale Funktion (79), körperliche Funktion (81), Rollenfunktion (84), kognitive Funktion (84) • Symptome: Dyspnoe (25 Punkte), Fatigue (21), Schlaflosig- keit (19), Obstipation (12), Schmerzen (12), Appetitverlust und finanzielle Probleme (je 8), Übelkeit/Erbrechen (4) <p><u>Assoziierte Faktoren</u> (univariate Analysen)::</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht assoziiert mit: Rollenfunktion und Symptomen, wobei Männer häufiger über Fatigue und Schmerzen, Appetit- losigkeit, Husten und Hämoptysen berichteten • Geringere Bildung war mit assoziiert mit: besserer kognitiver Funktion • Alter: Symptome bei jüngeren Patienten schlechter • Komorbidität: Symptome bei Patienten mit schwerer Komor- bidität schlechter • Histologie geringfügig assoziiert mit: globaler Gesundheits- zustand und kognitiver Funktion • Komplementäre Therapie: Patienten mit komplementärer Therapie litten eher unter Fatigue und Schlaflosigkeit und in geringerem Maße unter Übelkeit und Erbrechen, Obstipation und finanziellen Schwierigkeiten • Höhere FEV1 und FVC Werte assoziiert mit: geringerer Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit; niedrige FEV1 und FVC Werte assoziiert mit: geringerer globaler Funktion, höherem Symptomschweregrad
Chan 2012 (176)	Prince of Wales Hos- pital, Hong Kong	China	Unterstüt- zungsbedarf, LQ & Prä- diktoren	Quer- schnitt	Erhebung zwischen 2010- 2011	48	Lungen- krebs, Behand- lungs- ende ≤1 Jahr	Median 1,0 (IQR 0,8 - 1,5)	I-IV	alle	FACT-G, SCNS- SF34	<ul style="list-style-type: none"> • Am häufigsten genannte Bereiche mit unerfüllten Bedarfen: Informationen zur Gesundheitsversorgung und Zugang zur Gesundheitsversorgung und zu unterstützenden Versor- gungsleistungen. • Überlebende hatten allgemein eine zufriedenstellende LQ <p><u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analyse):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geringere LQ assoziiert mit: geringerem Haushaltseinkom- men, ungedeckten körperlichen und psychischen Unterstüt- zungsbedarfen
Li 2002 (177)			LQ nach OP		Behand- lung zwischen 1994- 2000	51	NSCLC	Ø 3,0 ± 2,2 Median 2,4 (0,5- 6,7)	I-II	OP (Lo- bektomie: VATS vs. Thorako- tomie)	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, eigene Items	<ul style="list-style-type: none"> • Globale LQ und Funktion: globale LQ (61 Punkte), emotio- nale Funktion (80), kognitive Funktion (81), soziale Funktion (86), körperliche Funktion (87), Rollenfunktion (89) • Symptome: Husten (37 Punkte), Fatigue (27), Dyspnoe (24), Schlaflosigkeit (23), finanzielle Probleme (22), Schmerzen im Arm (21), andere Schmerzen (20), Obstipation (19), Schmer- zen (19), Schmerzen in der Brust (16), Diarrhoe (10), Appetit- verlust (9), Übelkeit/Erbrechen (6), Hämoptyse (3) • Beide Gruppen hatten gute LQ und hohes Maß an Funkti- onsfähigkeit trotz relativ hoher Inzidenz an Symptomen • Keine signifikanten Unterschiede zwischen VATS und Tho- rakotomie-Patienten

Möller 2012 (178)	Karolinska University Hospital	Schwe- den	LQ nach OP	prospek- tive Kohorte	Prä-OP. 6 Monate, 2 Jahre	166	Lungen- krebs	≥2 (bei letztem FU)	I-III	OP ± Chemo ± RT	SF-36	<ul style="list-style-type: none"> • Körperlicher Gesundheitszustand verschlechterte sich von Baseline bis 6-Monats-FU, blieb unverändert bis 2 Jahre • Mentaler Gesundheitszustand verbesserte sich nach 6 Monaten und nochmals nach 2 Jahren <p><u>Vergleich mit schwedischer Allgemeinbevölkerung</u> (alters- und geschlechtsgleich):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Jahre nach der OP war sowohl der körperliche als auch der mentale Gesundheitszustand geringer als der, der Allgemeinbevölkerung
Yun 2012 (161)	Samsung Medical Center (SMC) and National Cancer Center (NCC) data- bases	Südko- rea	LQ & Ver- gleich mit Allgemein- bevölkerung	Quer- schnitt	Behand- lung zwi- schen 2001- 2006	830 (und 1000 Kontrol- len)	NSCLC, SCLC, kurative Behand- lung, re- zidivfrei, krank- heitsfrei	Median 4,1 (1,0- 8,6)	0-III	OP ± Chemo ± RT	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13	<ul style="list-style-type: none"> • Globale LQ und Funktion: globale LQ (61 Punkte), körperliche Funktion (77), emotionale Funktion (78), kognitive Funktion (81), Rollenfunktion (85), soziale Funktion (89) • Symptome: Dyspnoe (C30: 33 Punkte; LC13: 24), Fatigue (28), Armschmerzen (25), finanzielle Probleme (22), Husten und periphere Neuropathie (20), Brustschmerzen (19), Schmerzen (18), wunde Mund und Alopezie (14), Schlaflosigkeit und Appetitverlust (13), andere Schmerzen (11), Diarrhoe (10), Obstipation (9), Übelkeit/Erbrechen (6), Dysphagie (5), Hämoptyse (2) <p><u>Vergleich mit südkoreanischer Allgemeinbevölkerung</u> (Propensity-Score-gematcht):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsfreie Lungenkrebsüberlebende haben klinisch relevant schlechtere Dyspnoe (C30 und LC13), Husten, Schmerzen in Brust und finanzielle Probleme als Allgemeinbevölkerung • Keine klinisch relevanten Unterschiede in Bezug auf Funktionsskalen und die meisten Symptomskalen. <p><u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analyse):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine klinisch relevanten Unterschiede in Bezug auf die Zeit seit Diagnose • Kombination aus Lungenresektion, Strahlen- und Chemotherapie im Vergleich zu alleiniger Lungenresektion assoziiert mit: klinisch relevant schlechtere Lebensqualität (körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion, Dyspnoe und finanzielle Probleme) • Respiratorische oder kardiologische Komorbidität assoziiert mit: klinisch relevant schlechtere soziale Funktion, Fatigue, Dyspnoe sowie finanzielle Probleme.

Kim 2014 (179)			LQ, Er- werbstätig- keit & Ver- gleich mit Allgemein- bevölkerung			829 (und 1000 Kontrol- len)						<ul style="list-style-type: none"> • Arbeitslosenquote nach Behandlung war bei Frauen höher als bei Männern. • <u>Vergleich mit südkoreanischer Allgemeinbevölkerung</u> (Propensity-Score-gematcht): • Erwerbstätigenquote der krankheitsfreien Lungenkrebsüberlebenden lag nach der Behandlung deutlich unter der der Allgemeinbevölkerung • Häufigste arbeitsbezogene Probleme von Lungenkrebspatienten, die arbeiten: Fatigue, geringeres Gehalt, reduzierte Fähigkeit, arbeitsbezogene Aufgaben ausführen; Bei Allgemeinbevölkerung, die arbeitet: geringes Gehalt, Fatigue, weniger Karrieremöglichkeiten • Häufigste arbeitsbezogene Probleme von Lungenkrebsüberlebenden, die arbeitslos, berentet oder zu Hause sind: körperliche Beeinträchtigungen, Fatigue und Angst vor Verschlechterung der Gesundheit. Bei Allgemeinbevölkerung, die arbeitslos, berentet oder zu Hause ist: Schwierigkeit Arbeit zu finden, andere, Fatigue • <u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analyse): • Arbeitslosigkeit von Überlebenden assoziiert mit: höherem Alter, Haushaltseinkommen, Anzahl der Komorbiditäten und schlechter sozialer Funktion.
Jung 2018 (180)			Fatigue, psy- chische Be- lastung & LQ			830		$\bar{X} 4,2 \pm 1,6$ (<1 - ≥ 5)		EORTC QLQ-C30, HADS, BFI	<ul style="list-style-type: none"> • Prävalenz moderate Fatigue: 42% • Prävalenz Depressivität: 39%; Ängstlichkeit: 21% • <u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analyse): • Fatigue (stark) assoziiert mit: globale LQ und alle 5 Funktionsskalen • Ängstlichkeit assoziiert mit: emotionalen Funktion • Depressivität (schwach) assoziiert mit: LQ und emotionaler Funktion 	
Lager- waard 2012 (181)	University Medical Center, Amsterdam	Nieder- lande	LQ nach SABR	Prospek- tive Kohorte	Baseline, 6, 12, 18, 24 Monate nach SABR	382	NSCLC	≥ 2 (bei letztem FU)	I	RT (SABR)	EORTC QLQ-C30	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die mit SABR behandelt werden, haben wesentlich schlechtere LQ-Ausgangswerte als die, die in der chirurgischen Literatur berichtet werden • Baseline-Symptomscores am höchsten bei Dyspnoe und Fatigue • Abgesehen von nicht signifikanter Abnahme der körperlichen Funktion um 2 bis 3 Punkte pro Jahr wurde zu keinem Zeitpunkt der Nachbeobachtung signifikante LQ-Verschlechterung beobachtet

Yang 2012 (182)	Epidemiology and Genetics of Lung Cancer Research Program' der Mayo-Klinik	USA	LQ, Symptomlast & Prädiktoren (Vergleich Kurzzeit- (<3 Jahre) vs. Langzeit- (≥5 Jahre) Überlebende)	Prospektive Kohorte	1997-2003; 6, 12 Monate, danach jährlich (hier: bis 7 Jahre)	447 (initiale Kohorte: 6252)	NSCLC, SCLC, ≥5 Jahre nach Diagnose, Rezidive zulässig	≥5	I-IV	alle	LCSS	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue und Dyspnoe generell am schlechtesten bewertet • Fatigue, Dyspnoe und Schmerzen: klinisch relevante Verschlechterung • Keine signifikante Änderung in globaler LQ über die Zeit • Globale LQ ist in den ersten 3 Jahren nach Diagnose vergleichbar mit gesunden Personen • 35% der Lungenkrebsüberlebenden hatten klinisch relevante Verschlechterung der globalen LQ über die Zeit; Symptome, die sich verschlechterten: Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Husten • 15% hatten Verbesserung; Symptome haben sich nicht geändert <p><u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analysen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchte Einflussfaktoren: Alter (<55, 55-75, ≥75), Geschlecht, Histologie, Progress/Rezidiv/Zweitumor, Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen (in linearer Regression zusätzlich Packungsjahre, OP, Chemotherapie) • Prädiktoren für schlechtere LQ bei Kurzzeitüberleben (<3 J.): Männl. Geschlecht, Plattenepithelhistologie, schlechte Fatigue und Schmerzscores (in linearer Regression: höheres Alter (≥75), ≥50 Packungsjahre, Plattenepithelhistologie, Chemotherapie, Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen) • Prädiktoren für schlechtere LQ bei Langzeitüberleben (>5 J.): höheres Alter (≥75), Progress/Rezidiv, schlechte Fatigue, Dyspnoe und Schmerzscores (in linearer Regression: höheres Alter (≥75), OP, Fatigue, Schmerzen) • Insgesamt ist LQ insbesondere durch Symptomlast beeinträchtigt
Solberg 2012 (183)			LQ & körperliche Aktivität			1937 (Sub-sample: 256)		Ø 4,2 ± 2,9 (1-12)			LASA	<ul style="list-style-type: none"> • Die meisten Überlebenden hatten sowohl bei Diagnose als auch 4 Jahre später eine bewegungsarme Lebensweise <p><u>Assoziierte Faktoren</u> (univariate Analysen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abnahme an körperlicher Aktivität assoziiert mit: geringere LQ (allgemein, mental, körperlich, emotional, sozial und spirituell), verminderte Symptomkontrolle (Schmerzen, trockener Husten, Husten mit Schleim, Kurzatmigkeit und Fatigue) • Zunahme an körperliche Aktivität assoziiert mit: besserer LQ und verminderter Symptomkontrolle (Schmerzen) • Diejenigen, die sich regelmäßig körperlich betätigen (≥30 Minuten/Tag, min. 5x pro Woche) hatte signifikant bessere LQ und Symptomkontrolle als bewegungsarme Überlebende <p><u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analyse):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globale LQ zum Zeitpunkt der Lungenkrebsdiagnose ist signifikanter und unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben von NSCLC-Patienten
Sloan 2012 (117)			LQ & Überleben		1997-2007	2442	NSCLC	≤10				<ul style="list-style-type: none"> • Globale LQ zum Zeitpunkt der Lungenkrebsdiagnose ist signifikanter und unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben von NSCLC-Patienten

Sloan 2012 (184)	LQ & Genetik		1299			<p><u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analysen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 SNPs im MGMT-Gen (rs3858300; rs10741191 und rs3852507) aus dem DNA-Reparaturweg waren mit der Gesamt-LQ assoziiert. • 3 SNPs (rs2287396, rs9524885 und rs2756109) aus dem Glutathion-Stoffwechselweg waren mit Fatigue und/oder Schmerzen assoziiert.
Rausch 2012 (185)	Schmerzen & Genetik	1997- 2003 6, 12 Mo- nate, danach jährlich	1149	NSCLC + SCLC, ≥5 Jahre nach Di- agnose, Rezidiv zulässig	<3 (38%), 3-5 (31%), ≥5 (31%)	SF-8 <u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analysen): • Von den 10 SNPs, die in LTA- und PTGS2-Genen untersucht wurden, waren 3 (rs5277 rs1799964 und rs5275) mit der Schmerzschwere, der sozialen Funktion und/oder der psychischen Gesundheit assoziiert
Rausch 2010 (186)	LQ, Symp- tomlast & Genetik					LCSS, SF-8 <u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analyse): • 21 SNPs in Zytokin-Genen waren mit der Symptomlast und/oder den LQ-Outcomes assoziiert.
Clark 2008 (187)	LQ & körperliche Aktivität		272		Ø 5 (≥5)	Stage of change for physical ac- tivity level, LASA- functioning • 37% der Befragten betätigten sich regelmäßig körperlich (≥30 Minuten/Tag, min. 5x pro Woche) • Diejenigen, die sich regelmäßig körperlich betätigten, hatten bessere LQ allgemein, in allen fünf Funktionsskalen (geistig, körperlich, sozial, emotional und spirituell) und weniger Symptome im Vergleich zu Lungenkrebsüberlebenden mit bewegungsarmen Lebensweise.
Svobod- nik 2004 (188)	LQ & Prädiktoren; Vergleich mit Referenz-po- pulation	1997- 2001	650		0,5-4,0	LCSS <u>Vergleich mit Stadium III-IV-NSCLC Patienten zu Baseline und 2,3 Monate nach Behandlung</u> (nicht standardisiert) • Lungenkrebsüberlebende haben geringe symptomatische Belastung als Referenzpopulation (sowohl ≤12 Monate nach Diagnose als auch >12 Monate nach Diagnose); keine Unterschiede in den anderen Dimensionen (Appetit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Hämoptyse, Schmerzen, Aktivitätsstatus und globale LQ) <u>Assoziierte Faktoren</u> (univariate Analysen): • Globale LQ assoziiert mit: männlichem Geschlecht, geringem Karnofsky, Gewichtsverlust, Histologie und Stadium III-IV • Aktivitäten-Beeinträchtigung assoziiert mit: Geschlecht, Karnofsky, Gewichtsverlust, Histologie und Stadium • Symptomatische Belastung assoziiert mit: Geschlecht, Karnofsky, Gewichtsverlust und Stadium • Dyspnoe assoziiert mit: Geschlecht, Karnofsky, Gewichtsverlust • Fatigue assoziiert mit: Karnofsky, Gewichtsverlust und Stadium • Schmerzen assoziiert mit: Karnofsky, Gewichtsverlust und Stadium • Hämoptysen assoziiert mit: höherem Alter und Histologie • Appetitverlust assoziiert mit: Alter, Karnofsky, Gewichtsverlust und Stadium • Keine Assoziation mit LQ: Familienstand

Garces 2004 (189)			LQ & Rau- chen		1999- 2002	1028		0,5-3,0					<ul style="list-style-type: none"> • 30% der Raucher, die zu Beginn der Studie rauchten, rauchten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung weiter • Ehemalige Raucher hatten mittlere LQ-Werte <u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analyse): <ul style="list-style-type: none"> • Raucher hatten signifikant und klinisch relevant schlechtere durchschnittliche Symptomlast, Appetit, Fatigue, Husten, Kurzatmigkeit, Lungenkrebs Symptome, Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten durch Erkrankung und globale QoL als Nie-Raucher • Keine Unterschiede: bei Schmerzen oder Hämoptyse • Es wurden keine Dosis-Wirkungs-Trends beobachtet
Widder 2011 (190)	University Medical Center Groningen	Nieder- lande	LQ nach SABR	prospek- tive Kohorte	3, 6, 12 Monate, danach jährlich bis Progres- sion	229	NSCLC, inopera- bel	≥1 (bei letztem FU)	IA-IB	RT (SABR vs. 3D- konfor- mal)	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13	<ul style="list-style-type: none"> • Globale LQ und körperliche Funktion waren nach SABR stabil • Dyspnoe nahm nach SABR zu, jedoch nicht klinisch relevant • Nach 1 Jahr nahm die körperliche Funktion nach 3D-CRT im Vergleich zu SABR ab 	
Ostroff 2011 (191)	Memorial Sloan- Kettering Cancer Center (MSKCC), New York	USA	Gesund- heitszustand & Prä- diktoren, Vergleich mit Kontroll- sample	Quer- schnitt	2005- 2007	359 (+699 Kontroll- len)	NSCLC	Ø 3,5 (1-6)	IA-IB	OP	SF-36, HADS, Baseline Dyspnea Index	<u>Vergleich mit Patienten aus Früherkennungsstudie</u> (demographisch-gematcht): <ul style="list-style-type: none"> • Lungenkrebsüberlebende hatten geringeren körperlichen Gesundheitszustand, unterschieden sich aber nicht im Hinblick auf psychischen Gesundheitszustand <u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Modelle): <ul style="list-style-type: none"> • Geringerer körperlicher Gesundheitszustand assoziiert mit: Dyspnoe (Baseline Dyspnea Index ≤9), höhere Anzahl an Komorbiditäten, Depressivität (HADS ≥8), Rente oder Erwerbsunfähigkeit (vs. erwerbstätig) • Geringerer psychischer Gesundheitszustand assoziiert mit: Depressivität (HADS ≥8), Ängstlichkeit (HADS ≥8), geringerem Alter und weiblichem Geschlecht • Keine Assoziation mit Gesundheitszustand: Zeit nach OP, Art der OP 	
Lowery 2014 (192)			Gesund- heitszustand & Symptom- last			183		Ø 2,9 ± 1,2 (1-6)			SF-36, HADS, Baseline Dyspnea Index, BPI, BFI	<ul style="list-style-type: none"> • 80% hatten Symptombelastung (31% ein klinisch signifikantes Symptom, 28% zwei und 21% ≥3) • Körperlicher Gesundheitszustand nahm mit zunehmendem Grad der Symptombelastung ab • Mentaler Gesundheitszustand war nur bei Personen mit ≥3 Symptomen reduziert <u>Assoziierte Faktoren</u> (univariate Analyse): <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von ≥2 gleichzeitigen Symptomen mit hoher Wahrscheinlichkeit assoziiert mit: Funktionsbeeinträchtigungen 	

Krebs 2012 (193)			Gesund- heitsverhal- ten									<ul style="list-style-type: none"> • 84% der NSCLC-Überlebenden hatten in der Vergangenheit geraucht, 65% hatten vor der Diagnose mit dem Rauchen aufgehört und 6% rauchten weiter • Empfehlungen zum Alkoholkonsum wurden von 5% der Männer und 17% der Frauen überschritten • In einer typischen Woche erfüllten 23% die Empfehlungen für körperliche Aktivität • 89% hielten sich an die Empfehlungen zur Darmkrebs-Früh-erkennung; bei den Frauen ließen sich 72% im Vorjahr eine Mammographie und 82% in den letzten 3 Jahren einen Pap-Test durchführen; bei den Männern ließen sich 87% im Vorjahr einen prostataspezifischen Antigentest durchführen • 97% hatten im Vorjahr einen Hausarzt aufgesucht
Fein- stein 2010 (194)			Dyspnoe & Prädiktoren		342		Ø 3,5			Baseline Dyspnea Index	<ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe war bei 60% der Personen vorhanden; 65% dieser Patienten hatten präoperativ keine Dyspnoe • <u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analyse): • Dyspnoe assoziiert mit: präoperativer Dyspnoe, präoperativer Diffusionskapazität, fehlender mäßiger bis anstrengender körperlicher Aktivität und Auftreten klinisch signifikanter Depressionssymptome 	
Coups 2009 (195)			Gesund- heitszustand & körperliche Aktivität		175		Ø 3,6 ± 1,2 (1-6)			SF-36, HADS, Baseline Dyspnea Index, BFI, Godin Lei- sure-time exercice gestion- naire	<ul style="list-style-type: none"> • Mäßige und anstrengende körperliche Aktivitäten waren in der Zeit nach der Behandlung im Vergleich zu vor der Diagnose und zum aktuellen Zeitpunkt geringer • Leichte körperliche Aktivitäten unterschieden sich zu den drei Zeitpunkten nicht • Fast zwei Drittel haben sich zu keinem der drei Zeitpunkte ausreichend bewegt, um die nationalen Empfehlungen für körperliche Aktivität zu erfüllen • <u>Assoziierte Faktoren</u> (univariat und/oder multivariabel): • Besserer Gesundheitszustand (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Dyspnoe, Fatigue, Depressivität) assoziiert mit: Einhalten der nationalen Empfehlungen zur körperlichen Aktivität • Keine Gesundheitszustand-Unterschiede hinsichtlich sozialer Funktion, mentaler Gesundheit, Rollenbeeinträchtigungen, Ängstlichkeit 	
Kepka 2011 (196)	M. Sklodow- ska-Curie Memorial Cancer Center Warsaw	Polen	LQ & kardio- pulmonale Morbidität nach post- operativer RT (PORT)	Prospek- tive Kohorte	1 Monat und 2 Jahre nach OP	291	NSCLC, krank- heitsfrei	Median: 2,1 (1,5-5,1)	II-III	OP ± postope- rativer RT	EORTC QLQ-C30	<ul style="list-style-type: none"> • Keine signifikanten Unterschiede in der LQ und der kardio-pulmonalen Funktion zwischen PORT- und nicht-PORT-Gruppe • FEV1 war in der PORT- und der nicht-PORT-Gruppe im Durchschnitt um 12% bzw. 1% besser (Studie wurde wegen schlechter Rekrutierung vorzeitig beendet)

van der Voort van Zyp 2010 (197)	Erasmus Medical Center Rotterdam	Niederlande	LQ nach RT	Prospektive Kohorte	Prä-RT, 3 Wochen, 2, 4, 6, 9, 12 Monate nach RT	39	NSCLC, inoperabel	≥2 (bei letztem FU)	I	RT (SABR)	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13	<ul style="list-style-type: none"> Emotionale Funktion verbessert sich signifikant nach der Behandlung Andere Funktionsscores und Lungensymptome wie Dyspnoe und Husten zeigten keine signifikanten Veränderungen
Grutters 2010 (158)	Maastricht University Medical Centre	Niederlande	Gesundheitszustand & Prädiktoren; Vergleich mit Allgemeinbevölkerung	Querschnitt	Behandlung zwischen 2004-2007	260	NSCLC, Rezidiv zulässig	Ø 2,6 ± 1,0 Jahre (0,8-4,8)	I-IV	alle	EQ-5D, EQ-VAS	<p><u>Vergleich mit britischer Allgemeinbevölkerung (altersgleich):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die mittlere Utility (0,7) war nur geringfügig unter dem Wert von Personen ähnlichen Alters (65-74) in der britischen Allgemeinbevölkerung <p><u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analysen):</p> <ul style="list-style-type: none"> Schlechterer Gesundheitszustand assoziiert mit: schweren Nebenwirkungen (Dyspnoe Grade >3), initiale Behandlung mit kombinierter Radiochemotherapie Kein Einfluss: Alter, Geschlecht, Rezidive, initiale Monotherapie mit OP, initiale Kombinationstherapie aus OP und Chemotherapie, Tumorstadium und Überlebenszeit
Ferguson 2009 (198)	University of Chicago database	USA	LQ, Stimmung, Alter, und klinische Faktoren nach OP	Querschnitt	Behandlung zwischen 1996-2006	124	NSCLC, min. 3 Monate nach OP	Ø 2,6 ± 1,5 (0,3 -4,6)	I-II	OP	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, DASS-21	<ul style="list-style-type: none"> Globale LQ und Funktion: globale LQ (78 Punkte), emotional (83), körperlich (84), Rolle (86), sozial und kognitiv (87) Symptome: Dyspnoe (C30: 28 Punkte; LC13: 24), Fatigue (21), Schmerzen (9), Schmerzen in der Brust (5) <p><u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analysen):</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter assoziiert mit: LQ-Funktion; Stimmung und Symptom scores zwischen älteren (≥70) und jüngeren (<70) NSCLC-Überlebenden ähnlich. Ältere hatten Tendenz zu schlechterer körperlicher Funktion, Fatigue und Dyspnoe Postoperative pulmonalen Komplikationen assoziiert mit: körperlicher Funktion und Dyspnoe FEV1 assoziiert mit: körperlicher Funktion, Rollenfunktion, Fatigue, Schmerz und Dyspnoe

Ozturk 2009 (199)	Uludag University, Bursa	Türkei	LQ, pulmonale Funktion & Prädiktoren	Querschnitt	Behandlung zwischen 1995-2004	28	NSCLC	Median: 3,8 (2,1-10,4)	IIB-IIIB	RT + z. T. OP und/oder Chemo	EORTC QLQ-C30	<ul style="list-style-type: none"> • Globale LQ und Funktion: globale LQ (64 Punkte), körperliche Funktion (74), emotionale Funktion (85), soziale Funktion (86), kognitive Funktion (87), Rollenfunktion (91) • Symptome: Fatigue (38 Punkte), Dyspnoe (30), Schmerzen (22), Schlaflosigkeit (21), finanzielle Probleme (20), Appetitverlust (17), Obstipation (12), Übelkeit/Erbrechen (11), Diarrhoe (4) <p><u>Assoziierte Faktoren</u> (univariate Analysen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe assoziiert mit: geringerer körperlicher Funktion, Rollenfunktion, kognitiver Funktion und emotionaler Funktion • Alter (höher) assoziiert mit: geringerer körperlicher Funktion • Bildung (höher) assoziiert mit: geringerer globaler LQ • Krankenversicherung assoziiert mit: geringerer Fatigue • Karnofsky (höherer Ausgangswert) assoziiert mit höherer kognitiver Funktion und geringerer Dyspnoe, (höherer derzeitiger Wert): assoziiert mit höherer körperlicher Funktion und geringerer Obstipation • Stadium (IIB) assoziiert mit: mehr Fatigue und Schmerzen • Chemotherapie assoziiert mit: Schlaflosigkeit • Komorbiditäten assoziiert mit: geringerer körperlicher Funktion • Passivrauchen assoziiert mit: Appetitverlust • keine Assoziation mit LQ: Lungenfunktion (FEV1, FVC und FEV1/FVC), Geschlecht, Familienstand, Erwerbsstatus, Einkommensniveau, histologischer Typ, Hämoglobinspiegel in der Zeit vor der Behandlung und zum Zeitpunkt der Befragung, Albumin-Spiegel vor Behandlung, Gewichtsverlust, sekundäre Malignome, lokale und/oder distante Rezidive, Art der Behandlung, RT-Dosis, Packungsjahre und BMI
Schulte 2009 (200)	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein	Deutschland	LQ nach OP & Ausmaß der OP	Prospektive Kohorte	Prä-OP, bei Entlassung, 3, 6, 12, 24 Monate post-OP	159	NSCLC	≥2 (bei letztem FU)	I-IV	OP (Bilobektomie/ Lobektomie vs. Pneumonektomie)	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Unterschied in Komplikationsrate zwischen Bilobektomie/Lobektomie- vs. Pneumonektomie-Patienten • Nach einer postoperativen Abnahme lagen die meisten LQ-Dimensionen bis zu 2 Jahre lang auf dem Niveau der Ausgangswerte, mit Ausnahme der körperlichen Funktion, der Schmerzen und der Dyspnoe, die weiterhin signifikant beeinträchtigt blieben • LQ war nach Bilobektomie/Lobektomie signifikant besser als nach Pneumonektomie: körperliche Funktion (nach 3 Monaten), soziale Funktion (nach 3 und 6 Monaten), Rollenfunktion (nach 3, 6 und 12 Monaten), globale LQ (nach 3 und 6 Monaten) und Schmerzen (nach 6 Monaten)

Schulte 2010 (201)			LQ nach OP & Alter; Vergleich mit Allgemeinbevölkerung			131				OP (Bilobektomie/ Lobektomie)		<ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt waren die meisten Bereiche der LQ, einschließlich körperliche Funktion, Schmerz und Dyspnoe, nach der Operation signifikant beeinträchtigt und blieben dies bis zu 2 Jahre lang • <u>Vergleich mit Allgemeinbevölkerung</u> (altersgleich): <ul style="list-style-type: none"> • Baseline-LQ geringer bei NSCLC-Überlebenden im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Auswahl): Rollenfunktion, soziale Funktion, globale LQ • ältere Patienten erreichen ein vergleichbares Niveau wie die Allgemeinbevölkerung, während jüngere Patienten selbst nach 2 Jahren nicht LQ der Allgemeinbevölkerung erreichten • <u>Assoziierte Faktoren</u> (univariate Analysen): <ul style="list-style-type: none"> • Jüngerer Alter assoziiert mit: geringerer sozialer und Rollenfunktion, besserer globaler LQ, mehr Schmerzen; LQ jüngerer Patienten kehrte signifikant schneller auf das präoperative Niveau zurück als die LQ älterer Patienten
Kenny 2008 (202)	Thoraxchirurgische Praxen, Sydney	Australien	LQ nach OP	Prospektive Kohorte	Prä-OP, bei Entlassung, 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24 Monate post-OP	163	NSCLC	≥2 (bei letztem FU)	I-II	OP	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13	<ul style="list-style-type: none"> • Durch Operation wurde die LQ in allen Dimensionen mit Ausnahme der emotionalen Funktion erheblich reduziert • Patienten ohne Rezidiv ≤2 Jahren: LQ verbesserte sich in den 2 Jahren nach der OP, obwohl etwa die Hälfte weiterhin Symptome und funktionelle Einschränkungen (Dyspnoe, Fatigue, körperliche und Rollenfunktion) aufwies • Patienten mit Rezidiv ≤2 Jahren: frühe postoperative Erholung der LQ mit anschließender Verschlechterung in den meisten Dimensionen
Gooneratne 2007 (203)	Universitätsklinik Pennsylvania	USA	LQ & Schlaf; Vergleich mit Kontrollgruppe ohne Krebs	Fall-Kontroll-Studie	-	76 (+78 Kontrollen)	Lungenkrebs	Ø 8,0 ± 2,1 (5-18)	-	OP only (89,5%), OP+ RT± Chemo (11,5%)	PSQI, eigene Frage zu LQ	<ul style="list-style-type: none"> • 57% hatten Schlafprobleme • 49% der Lungenkrebsüberlebenden, die vor der Diagnose keine Schlafstörungen hatten, entwickelten diese im Verlauf • <u>Vergleich mit Patienten ohne Krebs</u> (altersgleich): <ul style="list-style-type: none"> • Schlafprobleme waren bei Lungenkrebsüberlebenden signifikant häufiger im Vergleich zu Patienten ohne Krebs (57% vs. 30%) • Lungenkrebsüberlebende hatten signifikant schlechtere Schlaffeffizienz durch häufigeres nächtliches Aufwachen als Patienten ohne Krebs (78% vs. 90%) • <u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analysen): <ul style="list-style-type: none"> • Schlechtere LQ assoziiert mit: schlechter Schlafqualität
Aoki 2007 (204)	Niigata University	Japan	Gesundheitszustand nach OP	prospektive Kohorte	3, 12, 36 Monate post-OP	33	NSCLC, krankheitsfrei	≥3 (bei letztem FU)	I-III A	OP (VATS vs. Thorakotomie)	SF-36	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung des Gesundheitszustandes wurde von VATS-Patienten in mehr Dimensionen berichtet als von Thorakotomie-Patienten • In beiden Gruppen kam es innerhalb 3 Jahren nach OP zu signifikanter Verbesserung bei körperlichen Schmerzen • Insgesamt verlief Besserung des Gesundheitszustandes bei VATS-Patienten schneller als bei Thorakotomie-Patienten

Nonaka 2006 (205)	Showa Uni- versity School of Medicine, Tokyo	Japan	LQ & Prädiktoren	Quer- schnitt		60	NSCLC	Ø 7,3 ± 0,4 (3,2- 14,3)	-	OP	EORTC QLQ-C30, HADS	<ul style="list-style-type: none"> • Globale LQ und Funktion: globale LQ (73 Punkte), kognitive Funktion (80), Rollenfunktion (81), körperliche Funktion (84), emotionale Funktion (87), sozial Funktion (91) • <u>Assoziierte Faktoren</u> (k. A. ob univariate oder multivariable Analysen): • Postoperative Nachbeobachtungsdauer assoziiert mit: finanziellen Problemen • LQ assoziiert mit: Geschlecht, Histologie, Familienstand, Erwerbsstatus und akademische Laufbahn
Sarna 2010 (206)	University of California Los Angeles (UCLA)	USA	Gesund- heitszustand nach OP & Prädiktoren; Vergleich mit Allgemeinbe- völkerung	prospek- tive Kohorte	Baseline, 3, 6 Mo- nate	119	NSCLC, weiblich, krank- heitsfrei	Ø 2,2 ± 1,3 (0,5- 5,0)	I-III	OP (+andere)	SF-36, CES-D, Dyspnea Index	<ul style="list-style-type: none"> • Körperlicher und mentaler Gesundheitszustand änderten sich im Laufe der Zeit kaum • <u>Vergleich mit US-amerikanischer Allgemeinbevölkerung und US-amerikanischen Langzeit-NSCLC-Überlebenden</u> (unstandardisiert): • Körperlicher Gesundheitszustand war geringer als bei weiblicher Allgemeinbevölkerung, aber vergleichbar mit dem der älteren Bevölkerung (65-74 Jahre) sowie mit der von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen • Mentaler Gesundheitszustand war höher als bei Patienten mit Lungenerkrankungen, aber vergleichbar zu dem der weiblichen Allgemeinbevölkerung, der älteren Bevölkerung sowie zu der von Langzeit-NSCLC-Überlebenden • <u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Modelle): • Schlechterer körperlicher Gesundheitszustand assoziiert mit: Dyspnoe, Anzahl Komorbiditäten, Depressivität, Herzerkrankungen • Schlechterer mentaler Gesundheitszustand assoziiert mit: Depressivität, Anzahl Komorbiditäten, Herzerkrankungen, COPD, längerer Zeit seit Diagnose
Sarna 2002 (150)	University of California Los Angeles (UCLA) Tu- morregister und thor- axchirurg- ische Praxen		LQ, Gesund- heitszustand & Prä- diktoren	Quer- schnitt	Datener- hebung 1998- 2000	142	NSCLC, krank- heitsfrei, ≥5 Jahre nach Re- zidiv	Ø 10,4 ± 3,8 (5- 22)	I-III	alle (97% OP)	QOL-CS, SF-36, CES-D	<ul style="list-style-type: none"> • 60% hatten ≥1 Komorbidität • 50% hatten pulmonale Belastungen • 22% hatten psychische Belastung • 71% waren hoffnungsvoll und 50% sagten, dass der Krebs positiv zu einer Lebensänderung beigetragen hat • <u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Modelle): • Geringere globale LQ assoziiert mit: psychische Belastung, (Ethnie (weiß)¹) • Schlechterer körperlicher Gesundheitszustand assoziiert mit: psychische Belastung, mehr Komorbiditäten, höherem Alter, (längere Zeit seit Diagnose¹), (schlechte Lungenfunktion (FEV1<70% des Sollwerts)¹), (Alleinleben¹) • Schlechterer mentaler Gesundheitszustand assoziiert mit: psychische Belastung • Kein Einfluss: Geschlecht, Bildung, Rauchstatus

Sarna 2004 (207)	Gesund- heitszustand & respiratori- sche Symp- tome, Lun- genfunktion	SF-36, CES-D modified American Thoracic Society question- naire	<ul style="list-style-type: none"> • 66% hatten ≥ 1 respiratorisches Symptom: Husten, Schleim, Keuchen oder Atemnot • 21% hatten in den vergangenen 12 Monaten aufgrund von respiratorischen Symptomen die meiste Zeit des Tages im Bett verbracht • Bei 21% lag der FEV1 $< 50\%$ des Sollwertes und 36% hatten eine mittelschwere/schwere obstruktive und/oder restriktive Ventilationsstörung <p><u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analysen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktion assoziiert mit: Dyspnoe, Anzahl respiratorischer Symptome, Anzahl Komorbiditäten, Familienstand • Körperliche Rolleneinschränkungen assoziiert mit: Dyspnoe, Anzahl Komorbiditäten, Familienstand • Körperliche Schmerzen assoziiert mit: Schleim, Anzahl Komorbiditäten • Allgemeiner Gesundheitszustand assoziiert mit: Husten und Schleim, Anzahl respiratorische Symptome, Anzahl Komorbiditäten • Vitalität assoziiert mit: Anzahl respiratorischer Symptome, Anzahl Komorbiditäten • Soziale Funktion assoziiert mit: Dyspnoe, Anzahl Komorbiditäten • Mentaler Gesundheitszustand assoziiert mit: Anzahl Komorbiditäten • Keinen Einfluss: Bronchodilatoren, Keuchen • Insgesamt trug die respiratorische Symptombelastung und weniger die Ventilationsstörungen in mehreren Bereichen zu einem verminderten Gesundheitszustand bei.
Evan- gelisten 2003 (208)	Gesund- heitszustand & Gesund- heitsverhal- ten	SF-36	<ul style="list-style-type: none"> • 70% gaben ihren Gesundheitszustand als gut bis ausgezeichnet an • 81% hatten nach der Diagnose mit dem Rauchen aufgehört, 13% rauchten weiter und 28% sind Passivrauch ausgesetzt • 58% tranken Alkohol (16% hatten nach der Diagnose aufgehört) und 51% waren übergewichtig <p><u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analyse):</p> <ul style="list-style-type: none"> • schlechter wahrgenommener Gesundheitszustand assoziiert mit: Rauchen, Passivrauchen, Alkoholkonsum, Übergewicht

Maliski 2003 (209)			Gesundheitszustand, Erfahrung & psychische Belastung	Qualitativ		29 (Subsample)		Ø 10,6 ± 4,3			SF-36, CES-D	<ul style="list-style-type: none"> • 5 zentrale Themen, die sich herauskristallisierten, waren existentielle Fragen, Gesundheit und Selbstfürsorge, körperliche Fähigkeiten, Anpassung und Unterstützung • NSCLC-Überlebende mit erhöhter psychischer Belastung drücken positive und negative Aspekte unterschiedlich aus als solche ohne überschwellige psychische Belastung: diejenigen ohne überschwellige psychische Belastung sprachen positiver über ihre Erfahrungen in Bezug auf die fünf zentralen Themen • negativere Beurteilungen hinsichtlich respiratorischer Belastung waren nicht auf einen höheren Grad an respiratorischer Belastung zurückzuführen, wie die Lungenfunktionswerte zeigten
Myrdal 2003 (210)	Universitätsklinikum Uppsala	Schweden	Gesundheitszustand nach OP. Vergleich mit Bypass-operierten Patienten und Allgemeinbevölkerung	Querschnitt	Datenerhebung zwischen 1997-2000	112 (+121 Kontrollen)	primärer Lungenkrebs	Ø 1,9 ± 1,0, Median 1,9 (0,3-4)	I-III A	OP	SF-36, HADS	<p><u>Vergleich mit schwedischen Bypass-operierten Patienten:</u> (alters-, geschlechts- und Zeit seit Operation-gematcht)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitszustand: Lungenkrebsüberlebende hatten schlechtere körperliche Funktion, sonst vergleichbar • Psychische Belastung: kein Unterschied in der Ängstlichkeit, aber Bypass-Patienten litten häufiger an Depressivität <p><u>Vergleich mit schwedischer Allgemeinbevölkerung:</u> (alters- und geschlechtsgleich)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lungenkrebsüberlebende hatten schlechteren Gesundheitszustand in allen Dimensionen bis auf körperliche Schmerzen <p><u>Assoziierte Faktoren</u> (univariate Analysen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktuelles Rauchen (vs. ehemaliges und Nie-Rauchen) assoziiert mit: schlechtere psychische Gesundheit, Vitalität und mentaler Summenscore • Reduzierte Lungenfunktion assoziiert mit: körperlichem Summenscore • Pneumonektomie (vs. Lobektomie) assoziiert mit: geringer körperlicher Summenscore und emotionale Rollenfunktion • Kein Einfluss: Geschlecht, Alter, Tumorstadium, Zeit seit OP
Lan-gendijk 2001 (211)	Radiotherapeutisch Instituut Limburg	Niederlande	LQ & respiratorische Symptome nach RT	Prospektive Kohorte	vor RT, in der vierten Woche während RT, 2, 6 Wochen, 3, 6, 12 Monate nach RT	164	NSCLC, inoperabel	Median: 0,7 (95% KI 0,6-0,9)	I-III B	RT (60 Gy)	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13	<ul style="list-style-type: none"> • Ansprechraten der LQ (gemäß Stephens et al. (511)) waren hervorragend für Hämoptyse, gut für Brustschmerzen, Arm-/Schulter-Schmerzen und Appetitlosigkeit und gering für Dyspnoe, Husten und Fatigue • Ansprechraten für die fünf Funktionsskalen des QLQ-C30 variierten von gering bei körperlicher und Rollenfunktionen bis zu gut bei sozialer und kognitiver Funktionen • Ansprechrate für die globale LQ war gering • Während der Strahlentherapie wurde eine signifikante Zunahme der meisten allgemeinen Symptome und eine Verschlechterung der Funktionen und der LQ festgestellt <p><u>Assoziierte Faktoren</u> (univariate Analysen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumoransprechen assoziiert mit: Linderung von Brustschmerzen, Arm-/Schulter-Schmerzen und körperlicher Funktion

Trippoli 2001 (212)	15 Kranken- häuser in Italien	Italien	Gesund- heitszustand & Prä- diktoren; Vergleich mit Allgemeinbe- völkerung	Quer- schnitt	Ein- schluss 07-09/ 1999	95	NSCLC	Ø 0,8 ± 1,6	I-IV	alle	SF-36, EQ-5D	<u>Vergleich mit italienischer Allgemeinbevölkerung</u> (nicht standardisiert): <ul style="list-style-type: none"> • NSCLC-Überlebende haben klinisch relevant schlechteren Gesundheitszustand in allen SF-36 Dimensionen bis auf mentale Gesundheit; größte Unterschiede in: körperliche Rollenfunktion und emotionale Rollenfunktion, körperliche Funktionsfähigkeit <u>Vergleich mit britischer Allgemeinbevölkerung</u> (nicht standardisiert): <ul style="list-style-type: none"> • NSCLC-Überlebende haben klinisch relevant schlechtere Utility im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung <u>Assoziierte Faktoren</u> (multivariable Analyse): <ul style="list-style-type: none"> • Vorhandensein von Metastasen assoziiert mit: schlechterem Gesundheitszustand (körperliche Funktion, körperliche Schmerzen) und Utility
---------------------------	-------------------------------------	---------	--	------------------	-----------------------------------	----	-------	----------------	------	------	-----------------	--

Verbundene Zeilen markieren Studien, die aus der gleichen Forschungsgruppe, -standort oder Datenbasis stammen. ¹Autoren beschreiben Zusammenhang; dieser ist jedoch zum Niveau $\alpha=0,05$ nicht signifikant ($0,09 > p > 0,05$).

15D: 15-dimensional health-related quality of life measure, ATS: American Thoracic Society, BDI-II: Beck Depression Inventory-Second Edition, BDI: Baseline Dyspnea Index, BFI: Brief Fatigue Inventory, BPI: Brief Pain Inventory, CES-D: Center for Epidemiologic Survey Depression, Chemo: Chemotherapie, CRQ: Chronic Respiratory Disease Questionnaire, DASS-21: Depression Anxiety Stress Scales Short Form, EORTC QLQ-C30 / QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core Questionnaire / Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module, EQ-5D / VAS: EuroQoL 5 Dimension Descriptive System / visual analogue scale, FACT-G / FACT-L / FACT-LCS: Functional Assessment of Cancer Therapy-General / -Lung Cancer / -Lung Cancer Subscale, FU: Follow-up, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, IQR: Interquartilsabstand, k. A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, LASA: Linear Analog Self-assessment, LCSS: Lung Cancer Symptom Scale, LQ: Lebensqualität, NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, OP: Operation, PHQ-4: Patient Health Questionnaire-4 items, PRO: patient-reported outcome, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, QOL-CS: Quality of Life-Cancer Survivors, RT: Strahlentherapie, SABR: stereotaktische ablative Radiotherapie, SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom, SCNS-SF34: 34-item Supportive Care Needs Survey-Short Form, SF-36 / SF-12 / SF-8: 36-item / 12-item / 8-item Short-Form Health Survey, TOI: Trial Outcome Index, VATS: video-assistierte Thoraxoperation, z. T.: zum Teil

Tabelle A 3: Studien mit hyperfraktioniert und/oder akzelerierter Strahlentherapie bei NSCLC-Patienten mit Lebensqualitätserhebung

Autor	Studienname	Ziel der Studie	Design	Follow-up	Land	N	Diagnosen	Stadien	Therapien	PRO-Instrument	Ergebnisse PRO
Bütof 2017 (245)	PORTAF	LQ nach akzelerierter PORT vs. CF PORT	RCT, zweiarmig	Baseline, am Ende der Therapie und bei jedem FU bis 3 Jahre	Deutschland	38	NSCLC	Post-OP: >pN1 und/oder R1 und M0	<ul style="list-style-type: none"> • OP dann akzelerierte RT • OP dann CF RT 	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13	<i>Noch keine Publikation der Ergebnisse gefunden (Stand 11/2020)</i>
Ramaekers 2013 (246)	MAR-LC Markov Modell	Kosten-Effektivität von verschiedenen modifizierten RT-Schemata vs. CF RT	probabilistisches Markov Modell	lebenslanger Zeithorizont mit Zykluszeit von 1 Monat	Niederlande	>2000	NSCLC, nicht rezeziert	I-IV, davon 83% III	<ul style="list-style-type: none"> • CF RT • Stark akzelerierte RT • Moderat akzelerierte RT • HF RT mit identischer GD • HF RT mit höherer GD 	EQ-5D (Daten von Grutters et al. (158))	<ul style="list-style-type: none"> • HF RT mit identischer GD und HF RT mit höherer GD erzielten weniger QALYs und Kosten als die akzelerierten Schemata
Hallqvist 2012 (247)	RAKET + SATELLITE	LQ nach Induktionsschemo + verschiedenen Radiochemoprotokollen	RCT, dreiarmig, Phase II, gepoolt	Baseline, vor RT, 1, 1,5 und 3 Monate nach RT	Schweden	154	NSCLC, inoperabel	III	<ul style="list-style-type: none"> • Induktionsschemo+ • Akzelerierte RT + gleichzeitig Chemo • CF RT + täglich Chemo • CF RT+ wöchentlich Chemo 	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC14	<ul style="list-style-type: none"> • Signifikanter Rückgang in den meisten Funktionsskalen im Laufe der Zeit • Dyspnoe und Fatigue verschlechterten sich allmählich ohne Erholung nach Behandlungsende • RT-bedingte Ösophagitis erholte sich nach 3 Monaten noch nicht vollständig, während CT-bedingte Symptome nur vorübergehend verschlechtert waren • Körperliche Funktion zu Baseline war ein unabhängiger Prädiktor für Überleben • Globale LQ und Fatigue: bessere Erholung bei Stadium IIIA vs. IIIB, besser bei Patienten mit WHO-Performance-Status 0 vs. 1, schlechter bei gleichzeitiger Chemo • Dyspnoe: bessere Erholung bei Stadium IIIA vs. IIIB • Dysphagie: schlechter bei gleichzeitiger Chemo
Nyman 2009 (248)	RAKET	LQ nach Induktionsschemo + verschiedenen Radiochemoprotokollen	RCT, dreiarmig, Phase II	Vor RT, 1, 4 Monate nach RT		151			<ul style="list-style-type: none"> • Induktionsschemo+ • Akzelerierte RT + gleichzeitig Chemo • CF RT + täglich Chemo • CF RT + wöchentlich Chemo 		<ul style="list-style-type: none"> • Vorläufige Analyse zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen hinsichtlich der primären LQ-Skalen Dyspnoe, Dysphagie und globaler LQ. <i>Gesamte LQ-Ergebnisse siehe Hallqvist et al. (247)</i>

Hatton 2011 (55)	INCH	LQ nach CHART ± In- duktionschemo	RCT, zweiarmig	vor der RT, nach RT: monatlich bis 6 Monate, danach alle 3 Monate bis zu 2 Jahren, alle 6 Mo- nate bis 3 Jahre, danach jährlich bis zum Tod	UK	46	NSCLC, inopera- bel	I-III	• Induktionschemo + CHART • CHART	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC14, EQ-5D	<i>Ergebnisse nicht berichtet, da laut der Auto- ren nicht genügend Patienten die LQ- Fragebögen ausfüllten, um eine Analyse aus- sagekräftig zu machen</i>
Sarna 2008 (249)	RTOG 98- 01	LQ nach Induk- tionschemo und Radiochemo ± Amifostin	RTC, zweiarmig	vor Radiochemo, Woche 6, 6 Wo- chen nach Behand- lung	USA	138	NSCLC	II-III B	Induktionschemo, dann • Chemo + HF RT + Amifostin • Chemo + HF RT	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13	<ul style="list-style-type: none"> • derzeitiges/kürzlich aufgehörtes Rauchen assoziiert mit: höheren Schmerzscores • Alkoholkonsum assoziiert mit: weniger Dyspnoe und wundem Mund • Männliches Geschlecht assoziiert mit: höheren Hämoptysescores • Patienten mit Amifostin, hatten signifikant größere Schmerzreduktion nach Chemo, weniger Schluckbeschwerden während Chemo und geringere Gewichtsabnahme als Patienten ohne Amifostin • keine anderen signifikanten Veränderungen der LQ oder Symptome in Abhängigkeit von Behandlungsarm, Raucherstatus, Alkoholkonsum oder Geschlecht.
Schuma- cher 2004 (250)	GLCCG	LQ nach Induk- tionschemo und adjuvanter vs. postoperativer Radiochemo	RTC, zweiarmig	Baseline, nach In- duktionschemo, nach Radiochemo bzw. OP+RT, nach Behandlungsende alle 3 Monate für 2 Jahre, alle 6 Mo- nate bis Jahre und 1x jährlich danach ¹	Deutsch- land	54	NSCLC	III	Induktionschemo • HF RT + gleich- zeitig Chemo, dann OP • OP, dann CF RT	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13	<ul style="list-style-type: none"> • Schlechtere LQ zum Ende der Behandlung im Vergleich zu Baseline hinsichtlich körperlicher Funktion, Dyspnoe, Fatigue und Schmerzen (in beiden Armen), Dyspnoe und periphere Neuropathie (in Arm A) sowie soziale Funktion, Übelkeit/Erbrechen, Appetitverlust, finanzielle Probleme (in Arm B) • Kein signifikanter LQ-Unterschied zwischen den Armen <p><i>Keine Publikation der Langzeit-LQ- Ergebnisse gefunden (Stand 11/2020)</i></p>
Auchter 2001 (251)	ECOG 4593	LQ nach HF RT	Phase II Studie, einarmig	Baseline, letzter Tag der RT, 4 Wochen nach RT	USA	30	NSCLC, inopera- bel	IIIA-III B	• CHART: 57,6 Gy / 3x Tag	FACT-L, TOI	<ul style="list-style-type: none"> • Körperliches und funktionelles Wohlbefinden: Verschlechterung der LQ nach Abschluss der Behandlung im Vergleich zu Baseline • Emotionales Wohlbefinden: Verbesserung der LQ nach Abschluss der Behandlung + 4 Wochen danach • Körperliche und funktionelle Scores: Erholung der LQ nach 4 Wochen auf Ausgangsniveau • Kein Zusammenhang zwischen TOI und klinischem Ansprechen auf die Behandlung, Toxizitätsgrad und Überlebenszeit

Bailey 1998 (252)	CHART	Symptome & psychische Belastung nach CHART vs. CF	RCT	Baseline, 3, 4 6 Wochen, 3, 6, 12, 18, 24, 30 Monate	UK	356	NSCLC	I-III	<ul style="list-style-type: none"> • CHART: 1.5 Gy / 3x Tag (GD 54 Gy, 12 konsekutive Tage) • CF RT: 2,0 Gy / 1x Tag (GD: 60 Gy, 6 Wo- chen) 	RSCL, HADS	<ul style="list-style-type: none"> • Am häufigsten berichtete Symptome zu Beginn der Behandlung: Husten, Kurzatmigkeit, Fatigue-Symptome (Müdigkeit, Energielosigkeit), psychische Belastung (Besorgnis, Ängstlichkeit, Ruhelosigkeit) und Schlaflosigkeit • Symptome, die nach 2 Jahren am meisten beeinträchtigt waren: insgesamt wenig Änderungen, aber Abnahme hinsichtlich Husten, Kurzatmigkeit, Müdigkeit und Besorgnis. Wenig Änderung hinsichtlich Energielosigkeit, Ängstlichkeit, Unruhe, Schlaflosigkeit und Schmerzen • Wenig Unterschiede zwischen den Therapiearmen: nach 3 Wochen vorübergehend mehr Schmerzen beim Schlucken und Sodbrennen unter CHART, nach einem Jahr stärkere Schmerzbeeinträchtigung und nach 2 Jahren stärkere Beeinträchtigung durch Kurzatmigkeit unter CHART. Ansonsten keine Unterschiede zwischen den Schemata
Berberich 1993 (66)	k. A.	LQ nach HF RT	RCT, Phase II Studie	k. A.	Deutsch- land	68	NSCLC	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> • CF RT: 2.0 Gy / 1x Tag (GD: 65 Gy, 6 Wochen) • HF RT: 1,3 Gy / 2x Tag (GD 65 Gy, 5 Wochen) 	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der LQ nach der Behandlung zeigte besseren Verlauf nach dem hyperfraktionierten Schema, ohne jedoch ein Signifikanzniveau zu erreichen

Verbundene Zeilen markieren Studien, die aus der gleichen Forschungsgruppe, -standort oder Datenbasis stammen. ¹keine Angabe zum Ende des FU.

CF: konventionell fraktioniert, CHART: continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy, Chemo: Chemotherapie, EORTC QLQ-C30 / QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core Questionnaire / Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module, EQ-5D / VAS: EuroQoL 5 Dimension Descriptive System / visual analogue scale, FACT-L: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung Cancer, FU: Follow-up, GLCCG: German Lung Cancer Cooperative Group, GD: Gesamtdosis, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, HF: hyperfraktioniert, k. A.: keine Angabe, LQ: Lebensqualität, NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, OP: Operation, PORT: postoperative Strahlentherapie, PRO: patient-reported outcome, QALY: qualitätskorrigiertes Lebensjahr, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RSCL: Rotterdam Symptom Checklist, RT: Strahlentherapie, TOI: Trial Outcome Index

A.II Anhang Methodik

Tabelle A 4: Diagnostische Maßnahmen zur Überprüfung der Modellgüte / -legitimation (512-516)

Modellvoraussetzung	Überprüfung mittels	Entscheidungskriterien
Linearität und Additivität	Streudiagramm: ZRESID*ZPRED	Bei Abweichungen von Linearität: U-Form oder umgedrehte U-Form
Varianzhomogene Residuen / keine Heteroskedastizität	Streudiagramm: ZRESID*ZPRED	Kein trichterförmiges Muster von Abwei- chungen von links nach rechts erkennbar (z. B. Trichter mit Öffnung nach links)
Normalverteilung der Residuen	Q-Q-Plot: ZRESID	Normalverteilung ¹
Unabhängigkeit / Unkorreliert- heit der Residuen	Durbin Watson Sta- tistik	Akzeptabel: 1,5-2,5
Keine Multikollinearität	Varianzinflations- faktor	VIF ² : <10

¹ Falls nicht normalverteilt, wurde eine Box-Cox Transformation vorgenommen. Sofern damit auch keine Normalverteilung erreicht werden konnte, wurde eine nichtparametrische ANOVA gerechnet.

ZPRED: standardisierte geschätzte (prädiktive) Werte, ZRESID: standardisierte Residuen, ² bei kategorialen Variablen: ausgenommen der Kategorie „unbekannt“

A.III Anhang Ergebnisse

Tabelle A 5: Lebensqualitätsunterschiede des LARIS-NSCLC-Gesamtkollektivs und Strata nach Zeit seit letzter Behandlung und Behandlung mit Strahlentherapie im Vergleich zu jeweils alters- und geschlechtsstandardisierten Referenzwerten der Allgemeinbevölkerung in Deutschland

	Zeit seit letzter Behandlung ¹						Strahlentherapie ²						Gesamt		
	in Behandlung / <1 Monat seit letzter Behandlung			≥12 Monate seit letzter Behandlung			Behandlung mit Strahlentherapie			Behandlung ohne Strahlentherapie					
	St.MW Bev. ³	MD ⁴	p-Wert	St.MW Bev. ³	MD ⁴	p-Wert	St.MW Bev. ³	MD ⁴	p-Wert	St.MW Bev. ³	MD ⁴	p-Wert	St.MW Bev. ³	MD ⁴	p-Wert
EORTC QLQ-C30															
Globale Lebensqualität	69,3	-16,0	<0,001	67,2	-8,3	<0,001	68,5	-14,5	<0,001	67,0	-7,4	<0,001	67,6	-10,3	<0,001
Körperliche Funktion	88,0	-30,5	<0,001	85,9	-21,0	<0,001	87,4	-26,8	<0,001	85,6	-20,9	<0,001	86,3	-23,6	<0,001
Rollenfunktion	86,3	-40,5	<0,001	84,3	-30,0	<0,001	85,8	-37,9	<0,001	84,0	-30,0	<0,001	84,6	-33,2	<0,001
Emotionale Funktion	82,6	-23,6	<0,001	82,2	-16,6	<0,001	82,6	-20,7	<0,001	82,2	-17,2	<0,001	82,4	-18,7	<0,001
Kognitive Funktion	91,3	-14,6	<0,001	89,9	-14,4	<0,001	90,9	-16,5	<0,001	89,7	-14,1	<0,001	90,2	-15,2	<0,001
Soziale Funktion	91,5	-32,5	<0,001	90,4	-23,5	<0,001	91,2	-29,8	<0,001	90,3	-24,4	<0,001	90,7	-26,5	<0,001
Fatigue	19,6	35,7	<0,001	21,8	24,3	<0,001	20,2	31,6	<0,001	22,0	24,1	<0,001	21,3	27,2	<0,001
Übelkeit/ Erbrechen	2,5	7,8	<0,001	2,8	4,6	<0,001	2,6	4,4	<0,001	2,8	5,9	<0,001	2,8	5,5	<0,001
Schmerzen	23,1	10,7	0,001	25,7	3,9	0,008	24,1	11,8	<0,001	25,9	1,6	0,298	25,2	5,8	<0,001
Dyspnoe	11,6	33,8	<0,001	14,2	40,9	<0,001	12,7	45,4	<0,001	14,4	37,8	<0,001	13,7	40,9	<0,001
Schlaflosigkeit	16,0	25,9	<0,001	17,0	19,9	<0,001	16,2	23,4	<0,001	17,1	19,2	<0,001	16,8	21,1	<0,001
Appetitverlust	4,4	24,3	<0,001	5,0	11,0	<0,001	4,6	15,8	<0,001	5,1	13,6	<0,001	4,9	14,4	<0,001
Obstipation	2,8	21,0	<0,001	2,8	11,7	<0,001	2,6	13,7	<0,001	2,9	14,4	<0,001	2,8	14,5	<0,001
Diarrhoe	2,5	23,0	<0,001	2,8	9,3	<0,001	2,7	8,2	<0,001	2,8	13,0	<0,001	2,7	11,3	<0,001
Finanz. Schwierigkeiten	6,1	24,9	<0,001	7,0	18,0	<0,001	6,4	22,6	<0,001	7,1	17,8	<0,001	6,8	19,7	<0,001

¹Patienten mit einer Zeit seit der letzten Behandlung zwischen 1 und 12 Monaten (n=50) und Patienten mit unbekannter Zeit seit der letzten Behandlung (n=18) nicht dargestellt,

²Patienten, bei denen nicht bekannt ist, ob sie im Zuge ihrer bisherigen Lungenkrebsbehandlung eine Strahlentherapie erhalten haben (n=14) nicht dargestellt, ³für Gesamtkollektiv oder jeweilige Subgruppe alters- und geschlechtsstandardisierte Mittelwerte der deutschen Allgemeinbevölkerung, ⁴jeweiliger LARIS-Lebensqualitätsmittelwert minus alters- und geschlechtsstandardisierte Mittelwerte der deutschen Allgemeinbevölkerung.

MD: Mittelwertsdifferenzen, St.MW Bev.: Standardisierter Mittelwert der Allgemeinbevölkerung

Tabelle A 6: Lebensqualitätsunterschiede des LARIS-NSCLC-Gesamtkollektivs und Strata nach Zeit seit letzter Behandlung und Behandlung mit Strahlentherapie im Vergleich zu jeweils altersstandardisierten Referenzwerten von Lungenkrebspatienten zu Beginn einer Akutbehandlung

	Zeit seit letzter Behandlung ¹						Strahlentherapie ²						Gesamt		
	in Behandlung / <1 Monat seit letzter Behandlung			≥12 Monate seit letzter Behandlung			Behandlung mit Strahlentherapie			Behandlung ohne Strahlentherapie					
	St.MW LC ³	MD ⁴	p-Wert	St.MW LC ³	MD ⁴	p-Wert	St.MW LC ³	MD ⁴	p-Wert	St.MW LC ³	MD ⁴	p-Wert	St.MW LC ³	MD ⁴	p-Wert
EORTC QLQ-C30															
Globale Lebensqualität	56,1	-2,8	0,203	55,7	3,2	0,004	56,0	-1,9	0,197	55,6	4,0	0,002	55,7	1,5	0,111
Körperliche Funktion	70,7	-13,2	<0,001	69,9	-5,0	<0,001	70,3	-9,7	<0,001	69,8	-5,1	<0,001	70,0	-7,3	<0,001
Rollenfunktion	61,3	-15,5	<0,001	61,2	-7,0	<0,001	61,2	-13,3	<0,001	61,3	-7,3	<0,001	61,2	-9,8	<0,001
Emotionale Funktion	69,9	-10,9	<0,001	70,9	-5,2	<0,001	70,4	-8,4	<0,001	70,9	-5,9	<0,001	70,7	-7,1	<0,001
Kognitive Funktion	81,8	-5,1	0,029	81,3	-5,9	<0,001	81,7	-7,3	<0,001	81,3	-5,6	<0,001	81,4	-6,5	<0,001
Soziale Funktion	72,2	-13,1	<0,001	73,1	-6,1	<0,001	72,6	-11,2	<0,001	73,2	-7,3	<0,001	73,0	-8,9	<0,001
Fatigue	41,5	13,8	<0,001	41,9	4,1	0,002	41,7	10,1	<0,001	42,0	4,1	0,006	41,9	6,6	<0,001
Übelkeit/ Erbrechen	10,6	-0,2	0,906	10,4	-3,0	<0,001	10,5	-3,4	<0,001	10,3	-1,6	0,097	10,4	-2,1	0,002
Schmerzen	28,7	5,1	0,122	27,8	1,8	0,219	28,4	7,5	<0,001	27,7	-0,1	0,935	28,0	3,1	0,018
Dyspnoe	38,9	6,5	0,077	40,0	15,1	<0,001	39,4	18,7	<0,001	40,2	12,0	<0,001	39,9	14,7	<0,001
Schlaflosigkeit	30,7	11,1	<0,001	30,0	6,9	<0,001	30,3	9,3	<0,001	30,0	6,3	<0,001	30,1	7,8	<0,001
Appetitverlust	28,5	0,3	0,938	28,9	-12,9	<0,001	28,8	-8,4	<0,001	29,0	-10,3	<0,001	28,9	-9,6	<0,001
Obstipation	20,7	3,2	0,350	22,1	-7,6	<0,001	21,3	-4,9	0,007	22,3	-5,0	<0,001	21,9	-4,6	<0,001
Diarrhoe	7,2	18,3	<0,001	7,1	5,0	<0,001	7,2	3,6	0,010	7,0	8,8	<0,001	7,1	6,9	<0,001
Finanz. Schwierigkeiten	15,4	15,6	<0,001	13,4	11,6	<0,001	14,6	14,4	<0,001	13,2	11,7	<0,001	13,7	12,9	<0,001
EORTC QLQ-LC13															
Dyspnoe	30,0	9,7	<0,001	30,6	10,1	<0,001	30,2	15,0	<0,001	30,7	8,4	<0,001	30,5	11,2	<0,001
Husten	37,6	-2,2	0,436	37,8	2,3	0,086	37,8	9,6	<0,001	37,8	-1,7	0,262	37,8	2,7	0,019
Hämoptyse	6,1	-4,4	<0,001	6,5	-4,9	<0,001	6,2	-4,2	<0,001	6,5	-5,1	<0,001	6,4	-4,7	<0,001
Wunder Mund	5,4	7,0	0,004	5,5	1,2	0,174	5,5	3,2	0,025	5,5	2,1	0,036	5,5	2,7	<0,001
Dysphagie	7,8	4,2	0,105	7,9	1,8	0,086	7,8	6,1	<0,001	7,9	1,2	0,291	7,9	3,5	<0,001
Periphere Neuropathie	10,9	27,3	<0,001	10,4	19,2	<0,001	10,8	20,3	<0,001	10,4	21,2	<0,001	10,5	21,3	<0,001
Alopezie	14,1	17,5	<0,001	12,8	1,3	0,298	13,6	3,7	0,071	12,7	6,1	<0,001	13,0	5,4	<0,001
Schmerzen in der Brust	18,9	-2,9	0,257	18,5	5,4	<0,001	18,7	6,7	<0,001	18,5	3,4	0,022	18,6	4,9	<0,001
Schmerzen im Arm	18,1	7,0	0,042	17,5	10,0	<0,001	17,9	9,1	<0,001	17,5	10,2	<0,001	17,6	10,2	<0,001
Andere Schmerzen	19,2	18,2	<0,001	18,1	18,1	<0,001	18,9	20,0	<0,001	18,0	16,3	<0,001	18,3	17,9	<0,001

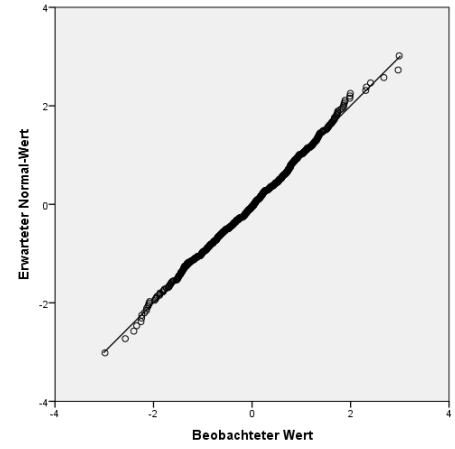
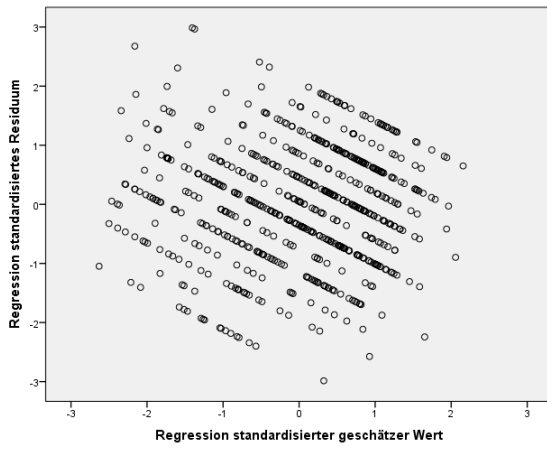
¹Patienten mit einer Zeit seit der letzten Behandlung zwischen 1 und 12 Monaten (n=50) und Patienten mit unbekannter Zeit seit der letzten Behandlung (n=18) nicht dargestellt, ²Patienten bei denen nicht bekannt ist, ob sie im Zuge ihrer bisherigen Lungenkrebsbehandlung eine Strahlentherapie erhalten haben (n=14) nicht dargestellt, ³für Gesamtkollektiv oder jeweilige Subgruppe altersstandardisierte Mittelwerte von Lungenkrebspatienten zu Beginn einer Akutbehandlung, ⁴jeweiliger LARIS-Lebensqualitätsmittelwert minus altersstandardisierte Mittelwerte von Lungenkrebspatienten zu Beginn einer Akutbehandlung.

MD: Mittelwertsdifferenzen, St.MW LC: Standardisierter Mittelwert von Lungenkrebspatienten zu Beginn einer Akutbehandlung

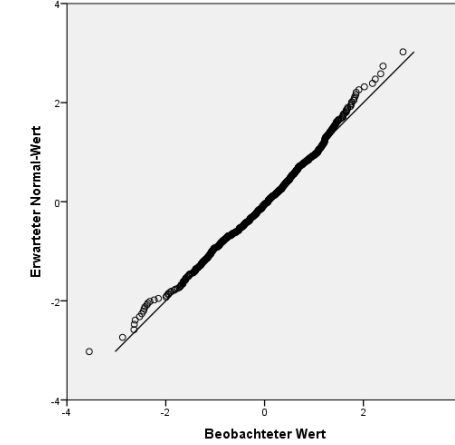
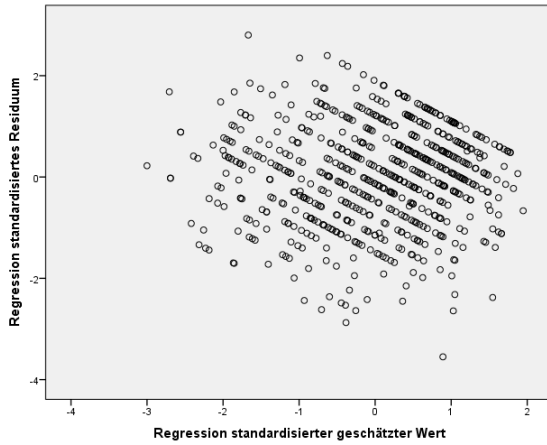
Streudiagramme ZRESID*ZPRED
(Prüfung der Linearitätsannahme und Prüfung der Varianzhomogenitätsannahme)

Q-Q Plots ZRESID
(Prüfung der Normalverteilungsannahme der Residuen)

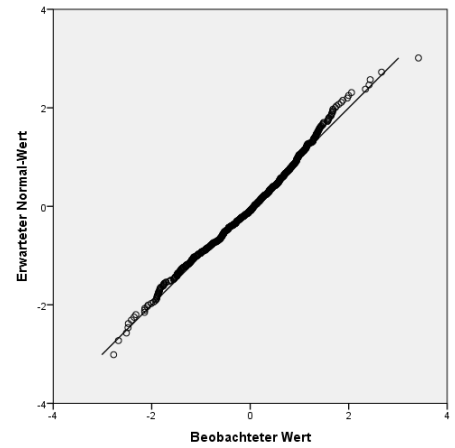
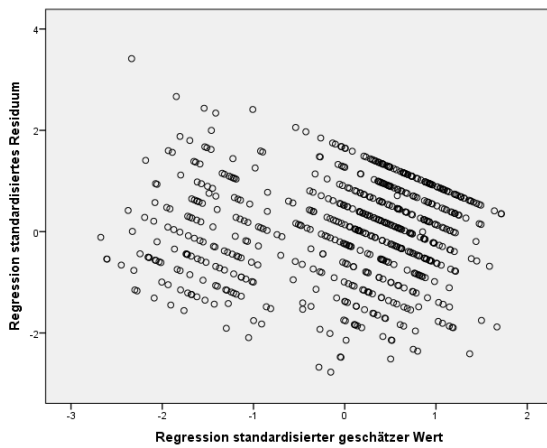
Globale Lebensqualität:



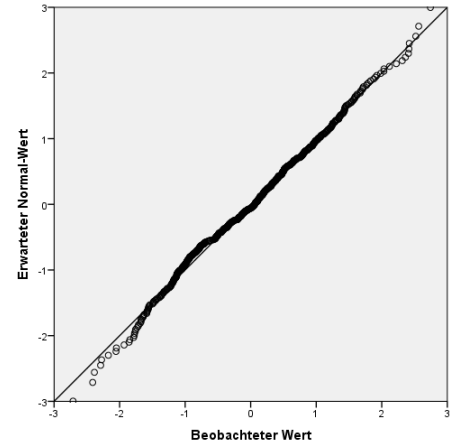
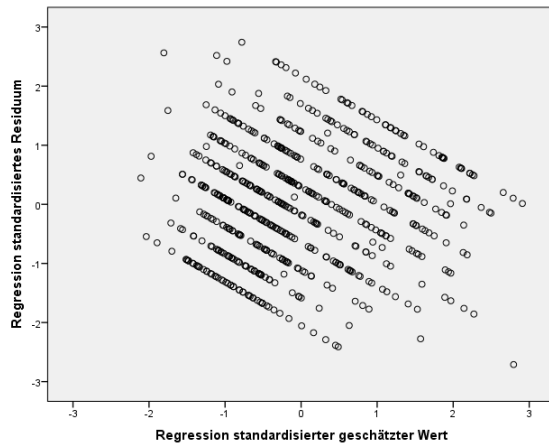
Körperliche Funktion:



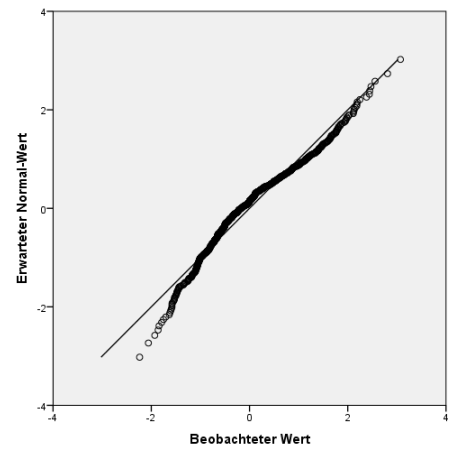
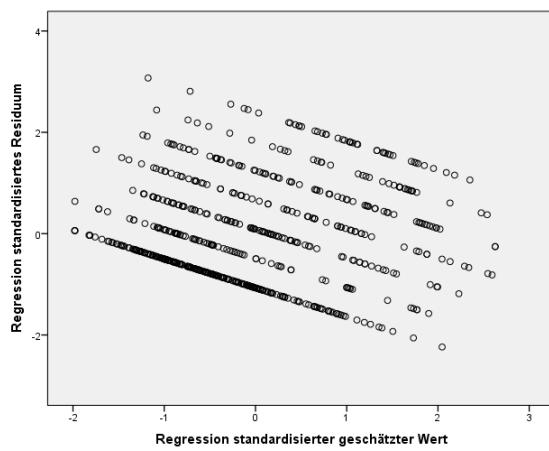
Emotionale Funktion:



Fatigue:



Schmerzen:



Dyspnoe (LC13):

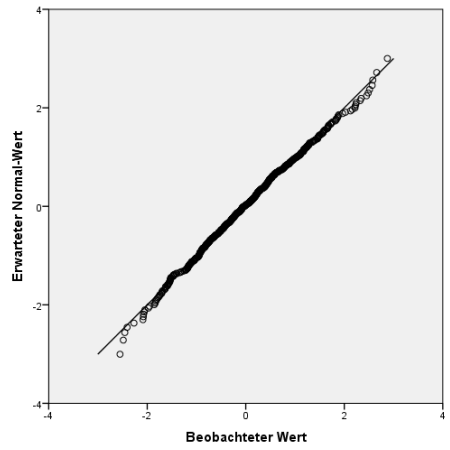
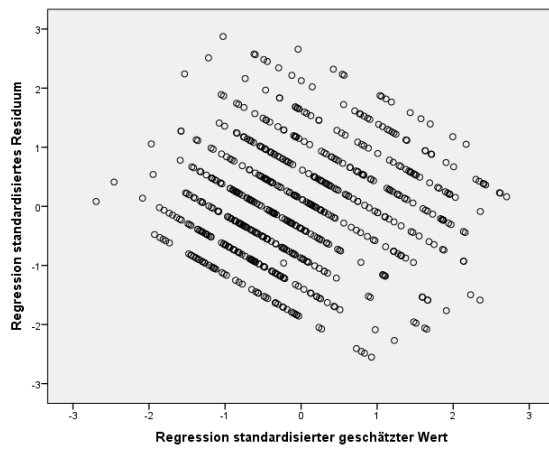


Abbildung A 1: Ergebnisse der Modellgütediagnostik mittels Streudiagrammen ZRESID*ZPRED und Q-Q-Plots ZRESID der finalen Modelle der sechs primären Lebensqualitätsskalen der LARIS-Studie

ZPRED: standardisierte geschätzte Werte, ZRESID: standardisierte Residuen

Tabelle A 7: Sensitivitätsanalyse: Assoziationen^{a,b} von Patienten-, Krankheits- und Behandlungsfaktoren mit den primären Lebensqualitätsskalen im LARIS-NSCLC-Kollektiv mit Lebensqualitätserhebung in allen sechs primären Skalen – Complete-Cases-Analyse (n=381)

	Globale Lebensqualität ^c			Körperliche Funktion ^c			Emotionale Funktion ^c			Fatigue ^d			Schmerzen ^d			Dyspnoe (LC13) ^d		
	β	[95% KI]	p-Wert	β	[95% KI]	p-Wert	β	[95% KI]	p-Wert	β	[95% KI]	p-Wert	β	[95% KI]	p-Wert	β	[95% KI]	p-Wert
Geschlecht																		
weiblich vs. männlich	3,3	[-1,1; 7,7]	0,136	3,0	[-1,2; 7,3]	0,166	-0,6	[-5,3; 4,2]	0,816	-2,5	[-7,7; 2,7]	0,347	-2,8	[-8,9; 3,3]	0,365	-5,9	[-10,8; -0,9]	0,020
Alter bei Fragebogenerhebung [Jahre]																		
≥75	1,5	[-4,0; 7,0]	0,600	-9,2	[-16,3; -2,0]	0,012	6,7	[0,5; 12,9]	0,035	3,5	[-5,4; 12,4]	0,439	-3,9	[-11,8; 4,0]	0,327	-0,7	[-9,1; 7,7]	0,867
65-74	1,0	[-3,9; 5,9]	0,692	-5,6	[-12,3; 1,0]	0,096	4,6	[-0,9; 10,1]	0,104	0,4	[-7,9; 8,6]	0,929	-2,0	[-9,0; 5,0]	0,575	0,8	[-6,9; 8,6]	0,835
<65	0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}		
Zeit seit Diagnose [Jahre]																		
≥5	‡			‡			‡						‡					
3<5										6,3	[0,4; 12,2]	0,038				4,4	[-1,3; 10,0]	0,129
1<3										2,1	[-3,6; 7,9]	0,465				-2,7	[-8,1; 2,8]	0,339
										0 ^{Ref}						0 ^{Ref}		
UICC-Stadium bei Diagnose																		
I	0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}		
II	-3,1	[-9,5; 3,4]	0,352	-1,7	[-7,1; 3,6]	0,520	4,1	[-3,0; 11,2]	0,257	4,0	[-3,6; 11,5]	0,301	3,1	[-6,1; 12,4]	0,509	6,2	[-0,9; 13,4]	0,089
IIIA	-7,2	[-14,9; 0,5]	0,068	-2,8	[-8,7; 3,0]	0,338	-1,5	[-10,0; 6,9]	0,721	5,0	[-3,9; 13,9]	0,272	0,5	[-10,5; 11,6]	0,924	14,4	[5,9; 22,9]	<0,001
IIIB	-2,2	[-11,4; 7,0]	0,642	-3,0	[-9,7; 3,7]	0,380	1,0	[-9,2; 11,2]	0,842	5,2	[-5,5; 15,9]	0,341	2,9	[-10,4; 16,1]	0,670	13,1	[2,9; 23,3]	0,012
IV	2,5	[-6,7; 11,7]	0,591	7,6	[0,7; 14,6]	0,031	2,4	[-7,8; 12,6]	0,645	-8,7	[-19,4; 2,1]	0,112	-1,3	[-14,6; 11,9]	0,843	-2,4	[-12,6; 7,7]	0,638

Höchster Bildungsabschluss	‡																	
Allgemeine Hochschulreife / (Fach-)Abitur																		
Realschule / Mittlere Reife																		
≤Hauptschule / Volksschule																		
Erwerbstätigkeitsstatus	‡					‡						‡						
Altersrente / Vorruhestand																		
Erwerbsminderungsrente																		
keine Erwerbstätigkeit																		
erwerbstätig																		
Nettoäquivalenzeinkommen																		
hoch	7,2	[-0,4; 14,8]	0,065	7,2	[-0,1; 14,5]	0,053	6,4	[-2,2; 15,1]	0,145	-10,9	[-19,8; -1,9]	0,017	-16,8	[-28,1; -5,5]	0,004	-10,8	[-19,3; -2,3]	0,013
mittel	1,2	[-3,0; 5,4]	0,580	1,7	[-2,4; 5,8]	0,424	2,0	[-2,7; 6,7]	0,405	-3,0	[-8,0; 2,1]	0,247	-1,6	[-7,7; 4,5]	0,601	-1,2	[-6,0; 3,5]	0,612
gering	0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}		
Modellgüte	R ² _{adjustiert} : 0,310, AIC: 2276, Durbin-Watson: 1,823, VIF ≤3,008			R ² _{adjustiert} : 0,415, AIC: 2242, Durbin-Watson: 1,915, VIF ≤3,972			R ² _{adjustiert} : 0,353, AIC: 2357, Durbin-Watson: 1,885, VIF ≤3,000			R ² _{adjustiert} : 0,363, AIC: 2395, Durbin-Watson: 1,822, VIF ≤4,145			R ² _{adjustiert} : 0,219, AIC: 2557, Durbin-Watson: 1,848, VIF ≤2,979			R ² _{adjustiert} : 0,353, AIC: 2356, Durbin-Watson: 2,020, VIF ≤4,145		

^abasierend auf Patienten mit vollständigen Kovariableninformationen, ^bVariable 'Histologie' wurde für keine der sechs Lebensqualitätsskalen im Zuge der Backward Selektion auf der Basis des Gesamtanalysekollektivs ausgewählt (zur Schranke $\alpha=0,1$) und ist daher nicht in den finalen Modellen enthalten, ^cskaliert von 0 bis 100: hohe Werte zeigen eine gute Lebensqualität, ^dskaliert von 0 bis 100: hohe Werte zeigen eine schlechte Lebensqualität

[‡]Variable nicht im Zuge der Backward Selektion auf der Basis des Gesamtanalysekollektivs ausgewählt (zur Schranke $\alpha=0,1$) und ist daher nicht in dem jeweiligen Modell enthalten.

AIC: Akaike Information Criterion, β : Parameterschätzer (Regressionskoeffizient), KI: Konfidenzintervall, OP: Operation, R²_{adjustiert}: korrigiertes Bestimmtheitsmaß, Ref: Referenzkategorie, RT: Radiotherapie (Thorax), ST: Systemische Therapie (Chemotherapie, Zielgerichtete, Immuntherapie), VIF: Varianzinflationsfaktor

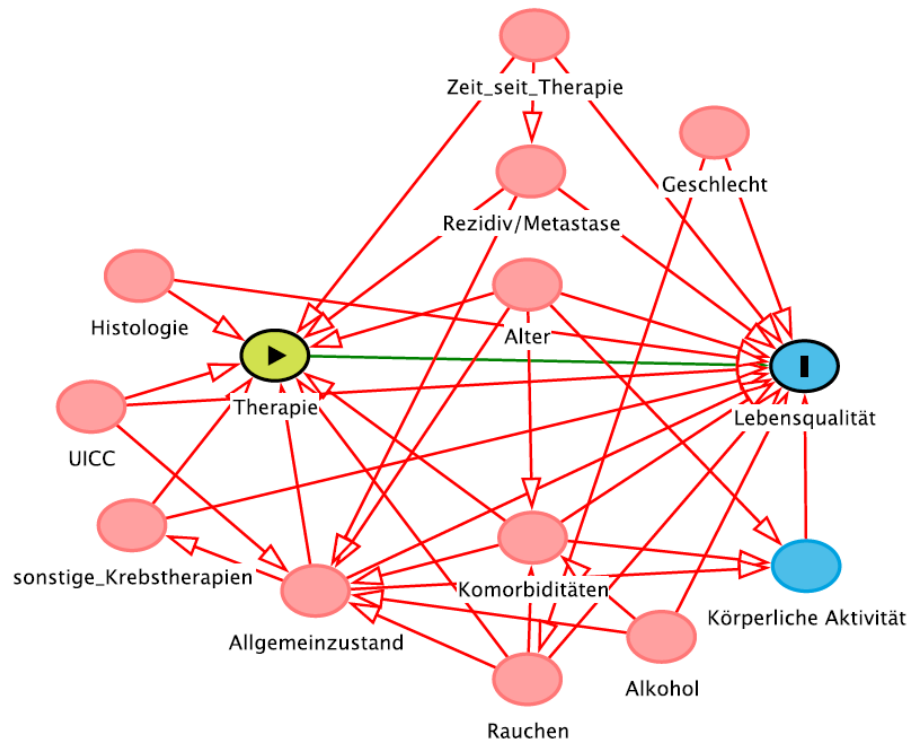


Abbildung A 2: Orientierender directed acyclic graph (DAG) zur Assoziation von Lungenkrebsbehandlung und Lebensqualität

OP, ja vs. nein	5,2	[-10,6; 20,9]	0,518	9,1	[-6,3; 24,5]	0,248	0,002	[-17,9; 17,9]	1,000	-7,8	[-26,6; 11,0]	0,415	2,2	[-19,3; 23,6]	0,842	-4,9	[-22,0; 12,3]	0,577
CT, ja vs. nein	-0,3	[-15,5; 14,8]	0,965	8,3	[-6,5; 23,2]	0,269	-16,6	[-33,8; 0,6]	0,058	0,8	[-17,3; 18,8]	0,935	5,0	[-15,5; 25,6]	0,630	-9,1	[-25,5; 7,3]	0,278
ZT/IT, ja vs. nein	-11,9	[-30,3; 6,4]	0,202	6,2	[-11,8; 24,2]	0,498	-12,2	[-33,0; 8,7]	0,253	-0,7	[-22,6; 21,3]	0,953	0,3	[-24,7; 25,3]	0,979	-11,4	[-31,4; 8,5]	0,261
RT, ja vs. nein	-7,4	[-21,1; 6,2]	0,285	1,9	[-11,5; 15,3]	0,783	2,4	[-13,1; 17,9]	0,759	-5,6	[-22,0; 10,7]	0,498	-2,7	[-21,3; 15,9]	0,775	2,2	[-12,6; 17,1]	0,768
OP*RT	0,4	[-11,3; 12,2]	0,942	-2,9	[-14,4; 8,6]	0,624	-5,9	[-19,3; 7,4]	0,381	9,2	[-4,9; 23,2]	0,200	15,9	[-0,1; 31,9]	0,051	0,5	[-12,3; 13,2]	0,944
OP*CT	-1,6	[-15,1; 12,0]	0,822	-5,1	[-18,4; 8,2]	0,448	6,1	[-9,3; 21,5]	0,437	2,3	[-13,9; 18,6]	0,777	-7,0	[-25,5; 11,4]	0,456	3,5	[-11,2; 18,3]	0,640
RT*CT	5,6	[-4,7; 15,8]	0,288	-1,9	[-12,0; 8,2]	0,711	4,7	[-7,0; 16,4]	0,428	-0,6	[-12,8; 11,7]	0,930	-5,3	[-19,3; 8,6]	0,453	-0,1	[-11,2; 11,1]	0,991
CT*ZT/IT	6,3	[-9,8; 22,4]	0,444	-7,9	[-23,7; 7,9]	0,328	12,6	[-5,7; 30,9]	0,178	2,0	[-17,3; 21,2]	0,840	-0,6	[-22,5; 21,4]	0,960	12,5	[-5,0; 30,0]	0,162
OP*ZT/IT	-7,3	[-19,6; 5,0]	0,246	-7,9	[-19,9; 4,2]	0,199	-8,3	[-22,3; 5,7]	0,244	4,6	[-10,1; 19,3]	0,541	6,7	[-10,1; 23,4]	0,434	9,4	[-3,9; 22,8]	0,166
RT*ZT/IT	4,4	[-7,6; 16,5]	0,471	4,6	[-7,2; 16,4]	0,443	-0,4	[-14,1; 13,2]	0,949	4,3	[-10,1; 18,7]	0,559	8,5	[-7,9; 24,8]	0,311	-9,3	[-22,3; 3,8]	0,165

**Modell mit kate-
gorialer Thera-
pievariable und
spezifischem Ad-
justierungsset³**

Lungenkrebs-
behandlungen

OP + RT + ST	-5,1	[-12,5; 2,3]	0,175	-0,9	[-8,2; 6,3]	0,799	-9,9	[-18,3; -1,6]	0,020	7,9	[-0,9; 16,6]	0,078	8,1	[-2,0; 18,1]	0,115	-2,9	[-10,9; 5,2]	0,481
RT + ST	-10,1	[-18,7; -1,5]	0,021	-2,0	[-10,4; 6,4]	0,644	-9,3	[-19,0; 0,4]	0,060	6,6	[-3,6; 16,8]	0,204	-1,6	[-13,2; 10,1]	0,791	-2,8	[-12,2; 6,6]	0,555
OP + ST	-5,9	[-12,3; 0,4]	0,067	0,1	[-6,1; 6,3]	0,975	-12,1	[-19,3; -4,9]	<0,001	5,4	[-2,2; 12,9]	0,163	-0,1	[-8,7; 8,5]	0,985	-3,2	[-10,1; 3,7]	0,366
ST mono	-5,3	[-16,3; 5,7]	0,348	0,4	[-10,3; 11,2]	0,937	-11,9	[-24,3; 0,5]	0,059	6,6	[-6,4; 19,7]	0,318	-5,5	[-20,4; 9,4]	0,471	-4,3	[-16,3; 7,7]	0,479

OP + RT	-10,5	[-20,2; -0,7]	0,036	-3,3	[-12,9; 6,2]	0,494	-4,8	[-15,8; 6,2]	0,392	7,6	[-4,0; 19,1]	0,198	14,8	[1,6; 28,0]	0,028	4,3	[-6,4; 14,9]	0,430
RT mono	-7,1	[-20,1; 5,8]	0,280	-3,4	[-16,1; 9,3]	0,601	3,8	[-10,8; 18,4]	0,611	-2,7	[-18,0; 12,7]	0,733	-7,7	[-25,3; 9,8]	0,387	4,3	[-9,8; 18,4]	0,553
OP mono	0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}		

¹Kovariablenset: entsprechend der jeweiligen Hauptmodelle ²Kovariablenset: alle vorausgewählten Variablen (vor Rückwärtsselektion) ³Kovariablenset: Alter, Histologie, UICC-Stadium, Chemotherapie für andere Krebserkrankung, Strahlentherapie des Hirns (+Interaktion mit Chemotherapie), Strahlentherapie andere Areale (+Interaktion mit Chemotherapie), Zeit seit letzter Therapie, Rezidive / Metastasen, Kardiovaskuläre Komorbidität, respiratorische Komorbidität, onkologische Komorbidität, nephrologische Komorbidität, diabetologische Komorbidität, Zeit seit letzter Therapie, Rezidive/Metastasen, Rauchstatus. CAVE: nicht adjustiert für latente Variable Allgemeinzustand

β: Parameterschätzer (Regressionskoeffizient), CT: Chemotherapie, KI: Konfidenzintervall, OP: Operation, Ref: Referenzkategorie, RT: Radiotherapie (Thorax), ST: Systemische Therapie (Chemotherapie, Zielgerichtete, Immuntherapie), VIF: Varianzinflationsfaktor, ZG/IT: Zielgerichtete oder Immuntherapie

Tabelle A 9: Subgruppenanalyse: Assoziationen^{a,b} von Patienten-, Krankheits- und Behandlungsfaktoren mit den primären Lebensqualitätsskalen in der LARIS-Subgruppe von NSCLC-Patienten ≥12 Monate seit letzter Behandlung und Lebensqualitätserhebung in allen sechs primären Skalen (n=474)

	Globale Lebensqualität ^c			Körperliche Funktion ^c			Emotionale Funktion ^c			Fatigue ^d			Schmerzen ^d			Dyspnoe (LC13) ^d		
	β	[95% KI]	p-Wert	β	[95% KI]	p-Wert	β	[95% KI]	p-Wert	β	[95% KI]	p-Wert	β	[95% KI]	p-Wert	β	[95% KI]	p-Wert
Geschlecht																		
weiblich vs. männlich	3,1	[-1,2; 7,4]	0,156	0,5	[-3,4; 4,4]	0,813	-3,7	[-8,1; 0,7]	0,100	-1,5	[-6,5; 3,6]	0,566	-0,4	[-6,2; 5,3]	0,878	-5,2	[-9,9; -0,6]	0,027
Alter bei Fragebo- generhebung [Jahre]																		
≥75	-0,8	[-6,3; 4,6]	0,762	-10,2	[-16,7; -3,7]	0,002	3,1	[-2,8; 8,9]	0,306	10,2	[1,8; 18,6]	0,018	-1,0	[-8,4; 6,4]	0,799	6,3	[-1,5; 14,0]	0,115
65-74	1,2	[-3,5; 5,9]	0,615	-3,0	[-9,0; 3,0]	0,328	6,2	[1,2; 11,3]	0,016	3,3	[-4,4; 10,9]	0,403	-4,7	[-11,2; 1,8]	0,153	2,4	[-4,7; 9,5]	0,502
<65	0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}		
Zeit seit Diagnose [Jahre]	‡			‡			‡						‡					
≥5										2,3	[-3,3; 8,0]	0,420				4,0	[-1,3; 9,2]	0,139

3<5										1,6	[-4,1; 7,4]	0,580				0,2	[-5,1; 5,6]	0,936
1<3										0 ^{Ref}						0 ^{Ref}		
UICC bei Diag- nose																		
I	0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}		
II	-2,5	[-8,2; 3,2]	0,390	-2,0	[-6,7; 2,6]	0,386	4,6	[-1,5; 10,7]	0,136	1,7	[-5,1; 8,4]	0,626	0,9	[-7,0; 8,9]	0,818	5,0	[-1,3; 11,3]	0,122
IIIA	-7,4	[-14,5; -0,3]	0,041	-6,7	[-11,9; -1,6]	0,010	-0,4	[-8,0; 7,2]	0,910	3,1	[-5,2; 11,4]	0,464	6,0	[-3,9; 16,0]	0,234	11,0	[3,3; 18,8]	0,005
IIIB	-0,1	[-9,0; 8,9]	0,986	-3,4	[-9,6; 2,9]	0,293	0,01	[-9,5; 9,6]	0,998	1,1	[-9,4; 11,6]	0,842	9,1	[-3,4; 21,6]	0,151	12,3	[2,5; 22,2]	0,014
IV	5,2	[-4,4; 14,8]	0,289	3,2	[-4,5; 10,9]	0,414	2,2	[-8,0; 12,5]	0,667	-5,4	[-16,7; 5,9]	0,348	0,6	[-12,8; 14,0]	0,925	1,3	[-9,2; 11,8]	0,811
Lungenkrebs- behandlungen				‡														
OP + RT + ST	-2,6	[-10,0; 4,9]	0,501				-9,6	[-17,5; -1,6]	0,019	6,9	[-1,8; 15,6]	0,118	4,1	[-6,3; 14,5]	0,435	-4,7	[-12,8; 3,4]	0,257
RT + ST	-4,0	[-13,1; 5,2]	0,398				0,3	[-9,7; 10,2]	0,956	-2,8	[-13,7; 8,1]	0,613	-12,1	[-25,0; 0,9]	0,067	-8,0	[-18,2; 2,1]	0,119
OP + ST	-0,6	[-6,8; 5,6]	0,839				-6,9	[-13,5; -0,3]	0,041	0,03	[-7,2; 7,2]	0,993	-3,2	[-11,8; 5,4]	0,467	-7,6	[-14,3; -0,8]	0,028
ST mono	-11,6	[-28,6; 5,5]	0,183				-12,9	[-31,2; 5,3]	0,165	14,3	[-5,7; 34,2]	0,162	-5,8	[-29,6; 17,9]	0,631	-10,4	[-28,9; 8,2]	0,272
OP + RT	-4,9	[-14,4; 4,6]	0,313				-1,4	[-11,6; 8,8]	0,784	4,2	[-6,9; 15,3]	0,455	14,1	[0,8; 27,4]	0,038	-2,7	[-13,1; 7,6]	0,604
RT mono	-6,8	[-19,2; 5,7]	0,286				9,0	[-4,4; 22,3]	0,187	-4,8	[-19,4; 9,8]	0,520	-11,1	[-28,5; 6,2]	0,208	0,2	[-13,4; 13,8]	0,976
OP mono	Ref						0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}		
Rezidiv oder (weitere) Fern- metastasen nach Erstdiagnose ja vs. nein	‡			‡			-1,6	[-7,2; 4,1]	0,589	‡			0,2	[-7,1; 7,6]	0,948	‡		

Komorbidity, kardiovaskulär ja vs. nein	-2,6	[-6,8; 1,6]	0,229	-5,6	[-9,6; -1,7]	0,005	-3,8	[-8,4; 0,7]	0,100	2,5	[-2,5; 7,5]	0,324	‡		3,8	[-0,9; 8,5]	0,109	
Komorbidity, respiratorisch ja vs. nein	-5,4	[-9,5; -1,3]	0,011	-5,2	[-9,0; -1,4]	0,007	‡			6,8	[2,0; 11,7]	0,006	‡		5,9	[1,4; 10,5]	0,010	
Komorbidity, onkologisch ja vs. nein	-2,9	[-7,3; 1,6]	0,209	‡			-3,2	[-8,0; 1,7]	0,196	4,0	[-1,3; 9,3]	0,136	‡		‡			
Psychische Belastung [PHQ-4] ja vs. nein	-20,2	[-25,0; -15,5]	<0,001	-18,5	[-22,9; -14,1]	<0,001	-30,0	[-35,0; -25,0]	<0,001	26,1	[20,5; 31,6]	<0,001	27,5	[21,0; 34,0]	<0,001	23,8	[18,6; 29,0]	<0,001
Rauchstatus	‡						‡						‡					
aktuell Raucher				-6,3	[-14,4; 1,8]	0,126				7,3	[-2,9; 17,5]	0,159			8,4	[-1,1; 17,9]	0,082	
ehemals Raucher				-4,7	[-11,2; 1,8]	0,159				2,3	[-6,0; 10,5]	0,587			5,9	[-1,8; 13,6]	0,131	
niemals Raucher				0 ^{Ref}						0 ^{Ref}					0 ^{Ref}			
Körperliche Aktivität																		
≥4 Stunden/ Woche	9,1	[3,2; 14,9]	0,002	20,2	[14,8; 25,6]	<0,001	2,3	[-4,0; 8,5]	0,478	-13,3	[-20,1; -6,4]	<0,001	-5,2	[-13,4; 2,9]	0,207	-11,8	[-18,1; -5,4]	<0,001
<4 Stunden/ Woche	8,1	[2,1; 14,2]	0,009	16,6	[11,0; 22,2]	<0,001	2,9	[-3,6; 9,3]	0,381	-10,4	[-17,4; -3,3]	0,004	-3,7	[-12,1; 4,7]	0,383	-7,9	[-14,5; -1,3]	0,019
keine (nicht regelmäßig)	0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}		0 ^{Ref}			
Feste Partnersch schaft ja vs. nein	7,1	[1,8; 12,5]	0,009	‡			‡			‡			‡		‡			

Höchster Bildungsabschluss	‡																	
Allgemeine Hochschulreife / (Fach-)Abitur				4,0	[-1,8; 9,9]	0,173								-5,3	[-13,0; 2,3]	0,169		
Realschule / Mittlere Reife				4,6	[-1,2; 10,5]	0,117								1,6	[-6,0; 9,2]	0,681		
≤Hauptschule / Volksschule				0 ^{Ref}										0 ^{Ref}				
Erwerbstätigkeitsstatus	‡																	
Altersrente / Vorruhestand				0,5	[-7,1; 8,1]	0,894								-4,7	[-14,3; 5,0]	0,341		
Erwerbsminderungsrente				-11,3	[-19,4; -3,3]	0,006								11,1	[1,0; 21,2]	0,031		
Keine Erwerbstätigkeit				-1,1	[-12,0; 9,8]	0,839								2,0	[-11,9; 15,8]	0,781		
erwerbstätig				0 ^{Ref}										0 ^{Ref}				
Nettoäquivalenzeinkommen																		
hoch	12,2	[4,2; 20,1]	0,003	8,7	[1,4; 16,0]	0,020	8,6	[-0,1; 17,3]	0,052	-17,0	[-26,3; -7,6]	<0,001	-14,7	[-26,0; -3,4]	0,011	-13,4	[-22,1; -4,7]	0,003
mittel	3,9	[-0,7; 8,5]	0,100	4,2	[-0,1; 8,5]	0,054	3,7	[-1,3; 8,8]	0,143	-4,8	[-10,3; 0,7]	0,084	-2,9	[-9,4; 3,7]	0,394	-2,7	[-7,8; 2,5]	0,308
gering	0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}		
Modellgüte	R ² _{adjustiert} : 0,268, AIC: 2902, Durbin-Watson: 1,878, VIF ^e ≤2,333			R ² _{adjustiert} : 0,354, AIC: 2829, Durbin-Watson: 1,887, VIF ^e ≤4,612			R ² _{adjustiert} : 0,305, AIC: 2969, Durbin-Watson: 1,902, VIF ^e ≤2,329			R ² _{adjustiert} : 0,288, AIC: 3052, Durbin-Watson: 1,890, VIF ^e ≤4,703			R ² _{adjustiert} : 0,190, AIC: 3221, Durbin-Watson: 1,903, VIF ^e ≤2,302			R ² _{adjustiert} : 0,288, AIC: 2987, Durbin-Watson: 2,025, VIF ^e ≤4,685		

^aKategorien "unbekannt" nicht dargestellt, ^bVariable 'Histologie' wurde für keine der sechs Lebensqualitätsskalen im Zuge der Backward Selektion auf der Basis des Gesamtanalysekollektivs ausgewählt (zur Schranke $\alpha=0,1$) und ist daher nicht in den finalen Modellen enthalten, ^cskaliert von 0 bis 100: hohe Werte zeigen eine gute Lebensqualität, ^dskaliert von 0 bis 100: hohe Werte zeigen eine schlechte Lebensqualität, ^ebei kategorialen Variablen: ausgenommen Kategorie „unbekannt“

[‡]Variable nicht im Zuge der Backward Selektion auf der Basis des Gesamtanalysekollektivs ausgewählt (zur Schranke $\alpha=0,1$) und ist daher nicht in dem jeweiligen Modell enthalten.

AIC: Akaike Information Criterion, β : Parameterschätzer (Regressionskoeffizient), KI: Konfidenzintervall, OP: Operation, R²_{adjustiert}: korrigiertes Bestimmtheitsmaß, Ref: Referenzkategorie, RT: Radiotherapie (Thorax), ST: Systemische Therapie (Chemotherapie, Zielgerichtete, Immuntherapie), VIF: Varianzinflationsfaktor

Tabelle A 10: Subgruppenanalyse: Assoziationen^{a,b} von Patienten-, Krankheits- und Behandlungsfaktoren mit den primären Lebensqualitätsskalen in der LARIS-Subgruppe von NSCLC-Patienten mit Strahlentherapie und Lebensqualitätserhebung in allen sechs primären Skalen (n=236)

	Globale Lebensqualität ^c			Körperliche Funktion ^c			Emotionale Funktion ^c			Fatigue ^d			Schmerzen ^d			Dyspnoe (LC13) ^d		
	β	[95% KI]	p-Wert	β	[95% KI]	p-Wert	β	[95% KI]	p-Wert	β	[95% KI]	p-Wert	β	[95% KI]	p-Wert	β	[95% KI]	p-Wert
Geschlecht																		
weiblich vs. männlich	2,1	[-3,6; 7,9]	0,470	2,5	[-3,1; 8,1]	0,383	-3,8	[-10,6; 2,9]	0,264	-3,2	[-10,4; 4,0]	0,382	-7,3	[-15,6; 1,0]	0,086	-7,9	[-14,6; -1,2]	0,021
Alter bei Fragebogenerhebung [Jahre]																		
≥75	-2,9	[-10,6; 4,9]	0,467	-6,0	[-14,7; 2,6]	0,172	3,8	[-5,6; 13,1]	0,427	2,4	[-9,2; 13,9]	0,684	-3,7	[-14,8; 7,3]	0,507	-1,4	[-12,0; 9,2]	0,789
65-74	3,3	[-2,9; 9,6]	0,295	-2,3	[-10,1; 5,4]	0,557	6,8	[-1,0; 14,6]	0,088	-7,6	[-17,9; 2,6]	0,144	-6,8	[-16,3; 2,6]	0,155	0,3	[-9,0; 9,7]	0,944
<65	0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}		
Zeit seit Diagnose [Jahre]																		
≥5	‡			‡			‡						‡					
										4,9	[-3,7; 13,5]	0,265				5,4	[-2,6; 13,5]	0,186
3<5										4,1	[-3,8; 12,0]	0,307				0,9	[-6,5; 8,2]	0,816
1<3										0 ^{Ref}						0 ^{Ref}		
UICC bei Diagnose																		
I	0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}		
II	3,3	[-7,6; 14,2]	0,548	-3,6	[-13,5; 6,4]	0,478	7,5	[-5,6; 20,6]	0,260	1,9	[-11,7; 15,4]	0,788	-	[-28,4; 3,8]	0,133	4,3	[-8,1; 16,8]	0,493
IIIA	-0,4	[-10,7; 9,9]	0,941	-3,6	[-12,3; 5,1]	0,412	4,1	[-8,4; 16,7]	0,518	-5,1	[-18,1; 7,9]	0,442	-6,7	[-22,3; 8,8]	0,395	7,3	[-4,8; 19,4]	0,236
IIIB	6,9	[-3,8; 17,6]	0,207	-1,8	[-10,7; 7,2]	0,700	8,0	[-5,1; 21,1]	0,229	-2,3	[-15,7; 11,2]	0,741	-5,1	[-21,2; 11,1]	0,539	8,2	[-4,3; 20,7]	0,196
IV	11,9	[-1,1; 24,9]	0,073	9,0	[-2,5; 20,5]	0,125	16,6	[0,9; 32,3]	0,038	-	[-27,3; 5,3]	0,183	-	[-35,1; 3,7]	0,112	-	[-26,9; 3,2]	0,123

Psychische Belastung [PHQ-4]																		
ja vs. nein	-14,6	[-20,7; -8,4]	<0,001	-13,3	[-19,3; -7,4]	<0,001	-31,3	[-38,6; -23,9]	<0,001	15,3	[7,7; 22,9]	0,001	20,2	[11,1; 29,2]	<0,001	18,9	[11,8; 26,0]	<0,001
Rauchstatus	‡						‡						‡					
aktuell Raucher				-0,7	[-13,2; 11,8]	0,913				-2,4	[-18,6; 13,9]	0,772				2,7	[-12,5; 17,9]	0,726
ehemals Raucher				-0,6	[-10,9; 9,6]	0,903				-1,1	[-14,3; 12,1]	0,871				7,3	[-5,0; 19,6]	0,244
niemals Raucher				0 ^{Ref}						0 ^{Ref}						0 ^{Ref}		
Körperliche Aktivität																		
≥4 Stunden/Woche	15,3	[7,5; 23,1]	<0,001	20,4	[12,8; 28,1]	<0,001	2,7	[-6,8; 12,2]	0,579	-21,6	[-31,5; -11,8]	<0,001	-17,8	[-29,4; -6,2]	0,003	-16,5	[-25,8; -7,3]	<0,001
<4 Stunden/Woche	10,9	[3,2; 18,5]	0,005	15,3	[7,8; 22,8]	<0,001	5,6	[-3,7; 15,0]	0,237	-14,2	[-23,9; -4,6]	0,004	-18,1	[-29,6; -6,5]	0,002	-13,8	[-22,8; -4,8]	0,003
keine (nicht regelmäßig)	0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}		
Feste Partnerschaft				‡			‡			‡			‡			‡		
ja vs. nein	1,1	[-6,8; 9,0]	0,792															
Höchster Bildungsabschluss	‡			‡						‡						‡		
Allgemeine Hochschulreife / (Fach-) Abitur							6,6	[-3,0; 16,1]	0,175				-1,2	[-13,1; 10,6]	0,841			
Realschule / Mittlere Reife							4,3	[-4,0; 12,7]	0,309				11,9	[1,5; 22,3]	0,025			
≤Hauptschule / Volksschule							0 ^{Ref}						0 ^{Ref}					
Erwerbstätigkeitsstatus	‡						‡						‡					
Altersrente / Vorruhestand				1,7	[-8,3; 11,7]	0,739				-1,1	[-14,0; 11,8]	0,869				-0,01	[-12,1; 12,1]	0,998

Erwerbsminderungsrente				-8,3	[-18,9; 2,3]	0,124				-1,3	[-15,0; 12,4]	0,851			5,0	[-7,8; 17,8]	0,441	
Keine Erwerbstätigkeit				-0,5	[-16,2; 15,1]	0,949				-1,7	[-21,7; 18,4]	0,870			-2,0	[-20,7; 16,7]	0,834	
erwerbstätig				0 ^{Ref}						0 ^{Ref}					0 ^{Ref}			
Nettoäquivalenzeinkommen																		
hoch	7,9	[-4,3; 20,0]	0,204	8,4	[-3,3; 20,1]	0,158	7,1	[-7,6; 21,7]	0,343	-10,1	[-25,2; 4,9]	0,186	-21,1	[-39,2; -3,0]	0,023	-12,9	[-26,9; 1,1]	0,070
mittel	1,7	[-4,6; 7,9]	0,596	0,9	[-5,4; 7,2]	0,773	2,9	[-4,7; 10,5]	0,450	-7,9	[-16,0; 0,2]	0,054	-4,8	[-14,1; 4,6]	0,313	-1,4	[-9,0; 6,1]	0,704
gering	0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}			0 ^{Ref}		
Modellgüte	R ² _{adjustiert} : 0,272, AIC: 1429, Durbin-Watson: 2,185, VIF ^e ≤ 3,828			R ² _{adjustiert} : 0,346, AIC: 1416, Durbin-Watson: 2,111, VIF ^e ≤ 4,224			R ² _{adjustiert} : 0,285, AIC: 1518, Durbin-Watson: 1,963, VIF ^e ≤ 3,893			R ² _{adjustiert} : 0,217, AIC: 1535, Durbin-Watson: 1,912, VIF ^e ≤ 4,357			R ² _{adjustiert} : 0,176, AIC: 1621, Durbin-Watson: 1,848, VIF ^e ≤ 3,817			R ² _{adjustiert} : 0,269, AIC: 1502, Durbin-Watson: 2,246, VIF ^e ≤ 4,350		

^aKategorien "unbekannt" nicht dargestellt, ^bVariable 'Histologie' wurde für keine der sechs Lebensqualitätsskalen im Zuge der Backward Selektion auf der Basis des Gesamtanalysekollektivs ausgewählt (zur Schranke $\alpha=0,1$) und ist daher nicht in den finalen Modellen enthalten, ^cskaliert von 0 bis 100: hohe Werte zeigen eine gute Lebensqualität, ^dskaliert von 0 bis 100: hohe Werte zeigen eine schlechte Lebensqualität, ^ebei kategorialen Variablen: ausgenommen Kategorie „unbekannt“

[‡]Variable nicht im Zuge der Backward Selektion auf der Basis des Gesamtanalysekollektivs ausgewählt (zur Schranke $\alpha=0,1$) und ist daher nicht in dem jeweiligen Modell enthalten.

AIC: Akaike Information Criterion, β : Parameterschätzer (Regressionskoeffizient), KI: Konfidenzintervall, OP: Operation, R²_{adjustiert}: korrigiertes Bestimmtheitsmaß, Ref: Referenzkategorie, RT: Radiotherapie (Thorax), ST: Systemische Therapie (Chemotherapie, Zielgerichtete, Immuntherapie), VIF: Varianzinflationsfaktor

Tabelle A 11: Lebensqualität im Verlauf der CHARTWEL-Studie: Gesamtkollektiv und nach Therapiearmen

	Gesamt (n=160)																										
	t0			t1			t2			t3			t4			t5			t6			t7					
	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD			
EORTC QLQ-C30																											
Globale Lebensqualität	147	57,1	20,4	123	52,6	21,9	103	51,4	25,0	58	57,0	25,4	28	53,3	25,2	18	56,9	22,9	9	53,7	20,9	4	58,3	28,1			
Körperliche Funktion	147	91,9	6,7	124	89,7	8,5	103	88,9	8,5	60	89,6	8,7	29	86,8	10,0	19	87,7	11,4	10	83,7	13,4	4	83,3	11,5			
Rollenfunktion	150	69,9	29,5	122	57,5	32,5	103	54,5	33,9	60	58,1	32,8	29	52,3	27,4	19	52,6	34,4	10	63,3	25,8	4	70,8	47,9			
Emotionale Funktion	150	68,4	25,7	124	67,6	25,7	102	72,9	24,7	59	75,9	21,2	28	66,7	28,5	19	71,9	28,8	9	68,5	25,6	4	70,8	42,2			
Kognitive Funktion	150	85,6	20,0	124	83,7	20,2	103	79,8	26,5	59	82,2	22,5	28	75,6	25,5	19	72,8	30,5	9	79,6	21,7	4	66,7	23,6			
Soziale Funktion	150	80,8	25,2	124	76,5	26,6	102	79,7	26,4	59	81,4	25,9	28	75,0	28,9	19	80,7	29,5	9	87,0	16,2	3	94,4	9,6			

Fatigue	150	35,0	25,0	124	46,2	26,9	102	45,2	28,1	59	39,3	29,5	29	43,9	29,0	19	47,4	26,7	10	43,9	28,3	4	38,9	34,5
Übelkeit/ Erbrechen	150	4,3	12,1	124	10,2	21,5	102	8,3	19,2	60	5,3	13,5	29	6,9	13,0	19	5,3	13,7	10	13,3	27,0	4	12,5	25,0
Schmerzen	150	20,2	28,0	124	25,7	30,6	103	30,1	32,4	60	21,4	29,3	29	35,1	35,7	19	24,6	31,6	10	21,7	29,4	4	33,3	45,1
Dyspnoe	149	35,1	32,8	122	41,3	34,0	103	54,4	35,5	59	49,2	33,0	28	53,6	36,7	18	59,3	35,3	10	63,3	24,6	4	33,3	27,2
Schlaflosigkeit	150	29,3	31,6	121	27,8	33,2	102	35,9	34,0	58	27,6	32,5	29	34,5	27,4	18	33,3	32,3	10	30,0	42,9	4	33,3	27,2
Appetitverlust	149	17,7	26,7	122	33,6	34,4	100	24,0	35,5	57	17,5	28,2	29	17,2	29,0	18	24,1	33,9	10	20,0	35,8	4	16,7	33,3
Obstipation	150	8,0	21,0	123	24,1	33,7	102	12,4	24,8	59	3,4	13,4	28	11,9	24,4	19	19,3	30,1	9	18,5	24,2	3	22,2	38,5
Diarrhoe	148	7,2	17,6	121	5,5	17,9	99	4,7	13,5	57	5,3	17,6	28	10,7	20,4	19	7,0	14,0	9	7,4	14,7	4	8,3	16,7
Finanzielle Schwierigkeiten	150	11,1	23,4	124	8,6	19,4	102	11,1	20,6	58	10,9	20,1	28	10,7	18,3	19	12,3	27,7	9	0,0	0,0	3	22,2	19,2
Summenscore	144	80,1	13,1	113	74,8	16,3	96	74,5	17,3	53	78,9	15,8	27	72,4	18,4	17	75,1	18,7	9	72,6	20,9	2	87,3	0,0
EORTC QLQ-LC13																								
Dyspnoe	150	22,0	19,7	123	26,1	21,8	103	33,8	25,4	59	32,6	26,6	29	38,1	28,2	19	36,3	27,4	9	43,2	27,5	3	37,0	25,7
Husten	148	35,6	23,9	123	39,8	26,5	103	44,7	23,6	59	41,8	22,0	29	43,7	25,4	18	48,1	26,1	9	40,7	32,4	3	33,3	33,3
Hämoptyse	149	8,9	16,7	124	7,0	20,5	102	2,6	10,2	59	1,7	7,4	28	0,0	0,0	19	0,0	0,0	9	3,7	11,1	3	11,1	19,2
Wunder Mund	150	3,6	13,5	120	3,3	12,5	102	2,9	14,2	59	1,7	9,6	29	4,6	11,7	19	0,0	0,0	9	3,7	11,1	3	0,0	0,0
Dysphagie	150	3,8	12,5	123	35,2	33,4	101	13,5	22,7	59	10,2	17,8	29	11,5	27,1	19	10,5	22,4	9	18,5	24,2	3	0,0	0,0
Periphere Neuropathie	149	12,1	22,0	122	16,7	25,8	102	14,4	22,7	59	15,3	21,7	29	18,4	21,1	19	14,0	20,2	9	22,2	23,6	3	22,2	19,2
Alopezie	149	11,4	28,4	123	5,4	17,8	101	4,6	17,0	58	9,2	22,3	27	8,6	21,9	19	0,0	0,0	9	0,0	0,0	3	11,1	19,2
Schmerzen in der Brust	148	14,2	23,0	121	19,3	25,4	102	21,6	28,4	57	17,0	26,1	26	16,7	28,7	19	21,1	22,8	9	22,2	33,3	3	22,2	19,2
Schmerzen im Arm	149	16,3	25,3	123	13,3	23,3	99	15,5	22,0	58	17,8	25,1	29	20,7	22,6	19	12,3	19,9	9	18,5	29,4	3	0,0	0,0
andere Schmerzen	135	13,6	24,9	116	12,6	25,5	90	14,8	28,3	50	18,0	32,4	26	25,6	30,3	17	17,6	35,6	7	14,3	26,2	3	11,1	19,2

(Fortsetzung)

	Konventionell Fraktioniert (n=79)																							
	t0			t1			t2			t3			t4			t5			t6			t7		
	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD
EORTC QLQ-C30																								
Globale Lebensqualität	73	57,3	20,6	62	50,4	21,8	47	47,5	25,2	28	57,4	24,1	13	46,8	29,6	6	59,7	20,0	2	58,3	11,8	1	91,7	-
Körperliche Funktion	72	91,4	7,0	62	88,9	8,9	47	88,1	8,1	28	89,3	7,8	13	84,6	10,3	6	82,2	13,1	3	91,1	7,7	1	93,3	-
Rollenfunktion	74	70,3	28,6	61	56,3	32,8	47	52,8	31,1	28	53,6	34,4	13	43,6	19,9	6	50,0	40,8	3	77,8	25,5	1	100,0	-
Emotionale Funktion	74	64,3	28,0	62	60,9	25,0	47	70,0	28,3	28	71,6	21,0	13	60,3	30,3	6	55,6	36,4	2	58,3	35,4	1	100,0	-
Kognitive Funktion	74	82,2	23,0	62	82,3	20,0	47	80,1	24,7	28	81,0	22,6	13	64,1	30,3	6	69,4	35,6	2	91,7	11,8	1	83,3	-
Soziale Funktion	74	75,7	26,6	62	75,0	29,4	47	79,4	28,1	28	81,5	25,8	13	67,9	31,5	6	75,0	39,1	2	83,3	23,6	1	100,0	-

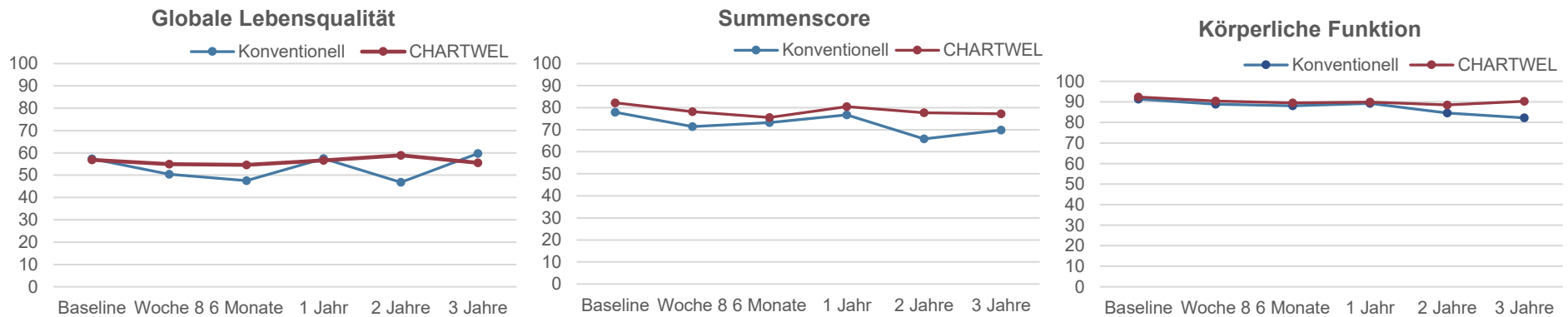
Fatigue	74	37,0	25,7	62	50,2	28,9	46	48,9	25,3	28	41,9	28,6	13	49,6	27,1	6	61,1	20,8	3	27,8	34,7	1	11,1	-
Übelkeit/ Erbrechen	74	4,7	10,9	62	15,1	25,9	47	7,8	16,2	28	5,4	14,4	13	11,5	17,2	6	2,8	6,8	3	11,1	19,2	1	0,0	-
Schmerzen	74	20,0	27,2	62	24,7	29,4	47	29,4	32,1	28	21,4	29,0	13	51,3	40,5	6	47,2	41,4	3	16,7	28,9	1	0,0	-
Dyspnoe	73	35,2	30,9	62	45,7	37,3	47	63,8	30,2	27	55,6	29,2	12	61,1	39,8	5	73,3	43,5	3	55,6	38,5	1	33,3	-
Schlaflosigkeit	74	36,9	33,8	62	30,6	32,7	47	39,7	37,8	26	34,6	38,3	13	43,6	28,5	5	46,7	38,0	3	22,2	38,5	1	0,0	-
Appetitverlust	73	20,5	28,1	60	45,6	36,3	45	23,7	35,3	26	21,8	28,2	13	25,6	38,9	6	27,8	44,3	3	11,1	19,2	1	0,0	-
Obstipation	74	8,1	21,9	61	20,2	31,8	47	12,1	24,5	28	2,4	12,6	13	12,8	21,7	6	33,3	42,2	2	16,7	23,6	0	-	-
Diarrhoe	74	7,2	18,5	59	6,8	21,2	45	5,9	16,3	26	7,7	23,7	13	12,8	21,7	6	5,6	13,6	2	16,7	23,6	1	33,3	-
Finanzielle Schwierigkeiten	74	14,4	27,1	62	9,7	22,1	47	12,1	22,4	27	11,1	20,7	13	15,4	22,0	6	22,2	40,4	2	0,0	0,0	1	33,3	-
Summenscore	71	77,9	13,1	56	71,4	17,9	44	73,2	17,7	23	76,8	16,2	12	65,8	20,2	5	69,9	22,5	2	74,6	29,0	0	-	-
EORTC QLQ-LC13																								
Dyspnoe	74	22,5	19,9	62	31,1	22,9	47	41,3	24,3	28	36,3	27,7	13	44,4	30,4	6	50,0	25,1	3	37,0	28,0	1	22,2	-
Husten	72	35,2	23,7	61	47,0	29,4	47	48,9	22,9	28	45,2	20,7	13	51,3	29,2	6	61,1	25,1	3	44,4	19,2	1	0,0	-
Hämoptyse	74	10,4	17,4	62	8,6	21,7	47	5,0	13,9	28	2,4	8,7	12	0,0	0,0	6	0,0	0,0	3	11,1	19,2	1	0,0	-
Wunder Mund	74	4,5	15,9	58	6,3	17,1	46	2,9	11,8	28	1,2	6,3	13	7,7	14,6	6	0,0	0,0	3	11,1	19,2	1	0,0	-
Dysphagie	74	5,9	16,0	62	37,1	33,1	46	13,8	20,6	28	9,5	15,3	13	12,8	29,0	6	11,1	27,2	3	0,0	0,0	1	0,0	-
Periphere Neuropathie	74	14,9	24,8	61	18,0	29,5	46	15,2	25,0	28	13,1	22,8	13	10,3	21,0	6	11,1	17,2	3	11,1	19,2	1	0,0	-
Alopezie	74	13,5	30,7	61	3,8	13,7	46	7,2	23,2	27	11,1	24,5	13	10,3	28,5	6	0,0	0,0	3	0,0	0,0	1	0,0	-
Schmerzen in der Brust	74	15,3	22,9	60	18,3	24,9	47	23,4	29,4	27	14,8	28,2	13	23,1	34,4	6	33,3	29,8	3	11,1	19,2	1	0,0	-
Schmerzen im Arm	74	18,5	27,7	61	13,7	23,9	44	13,6	21,9	28	14,3	23,0	13	20,5	21,7	6	16,7	27,9	3	22,2	38,5	1	0,0	-
andere Schmerzen	65	14,9	26,4	60	12,8	25,4	40	14,2	27,1	24	12,5	25,7	11	36,4	31,5	6	44,4	50,2	2	33,3	47,1	1	0,0	-

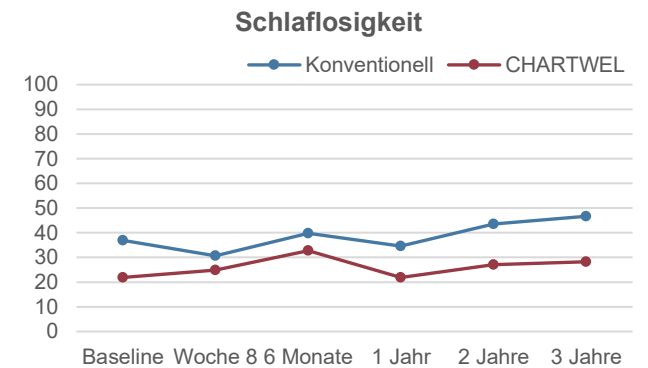
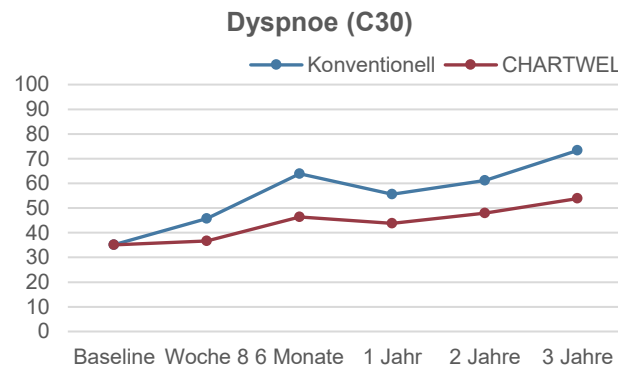
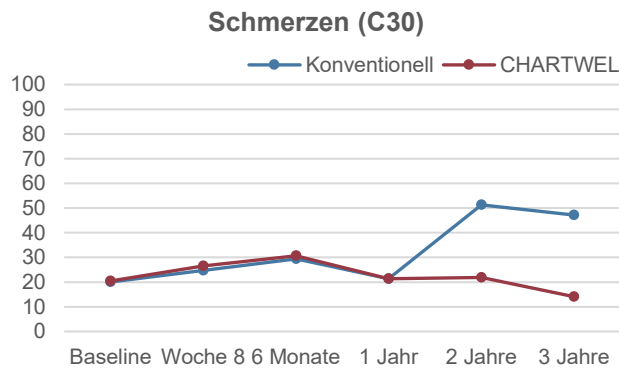
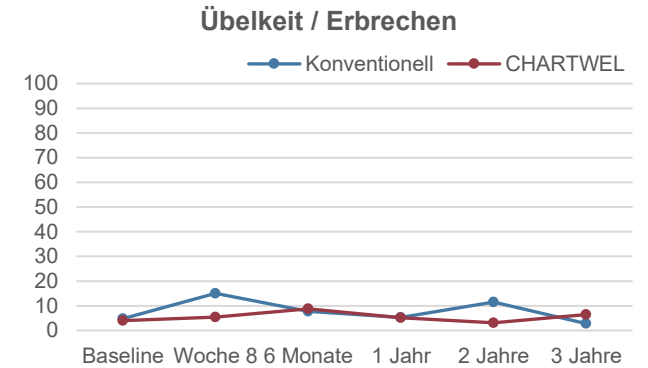
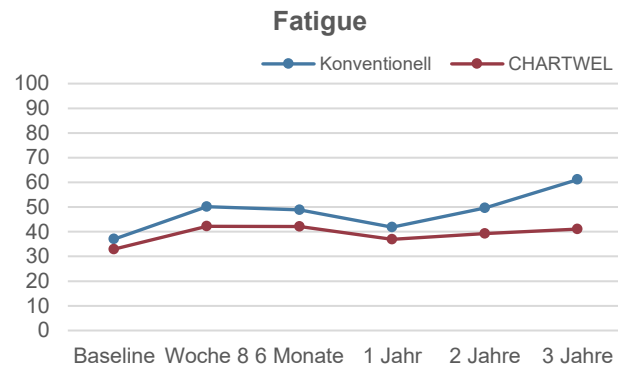
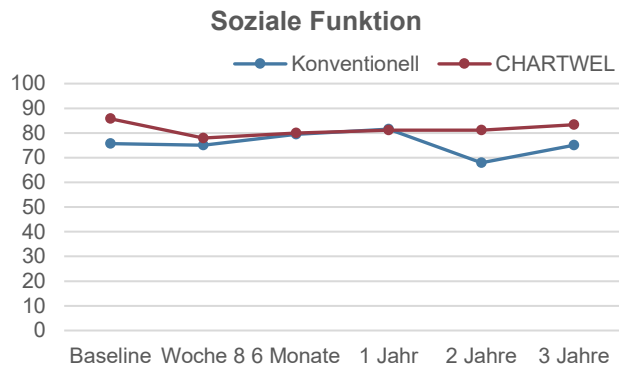
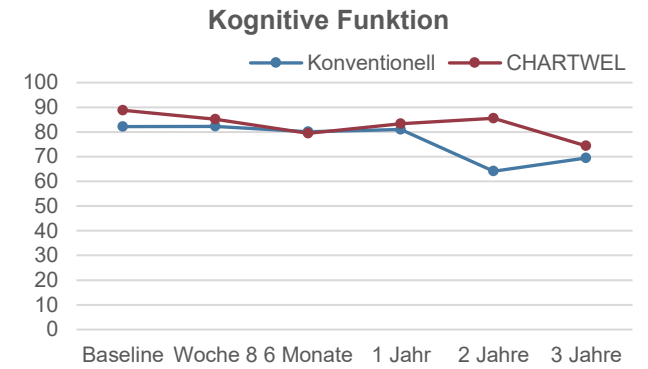
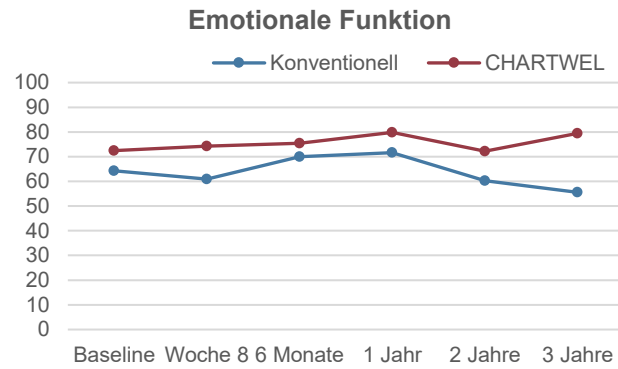
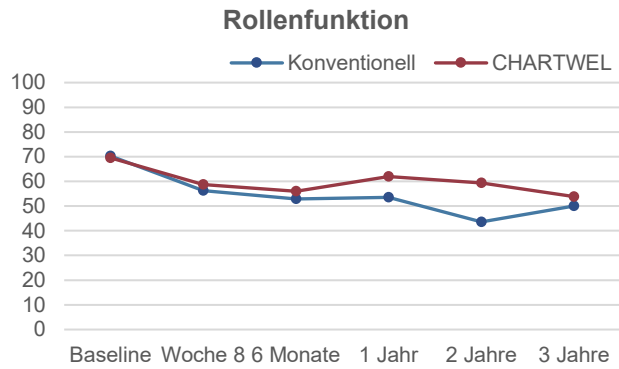
(Fortsetzung)

	CHARTWEL (n=81)																							
	t0			t1			t2			t3			t4			t5			t6			t7		
	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD
EORTC QLQ-C30																								
Globale Lebensqualität	74	56,9	20,4	61	54,9	22,0	56	54,6	24,6	30	56,7	26,8	15	58,9	20,0	12	55,6	25,0	7	52,4	23,4	3	47,2	21,0
Körperliche Funktion	75	92,4	6,3	62	90,4	8,1	56	89,5	8,8	32	89,9	9,6	16	88,5	9,7	13	90,3	10,0	7	80,5	14,5	3	80,0	11,5
Rollenfunktion	76	69,5	30,5	61	58,7	32,4	56	56,0	36,3	32	62,0	31,5	16	59,4	31,0	13	53,8	32,7	7	57,1	25,2	3	61,1	53,6
Emotionale Funktion	76	72,5	22,7	62	74,3	24,8	55	75,4	21,0	31	79,8	20,9	15	72,2	26,7	13	79,5	22,2	7	71,4	24,9	3	61,1	45,9
Kognitive Funktion	76	88,8	16,2	62	85,2	20,5	56	79,5	28,1	31	83,3	22,8	15	85,6	15,3	13	74,4	29,4	7	76,2	23,3	3	61,1	25,5
Soziale Funktion	76	85,7	22,7	62	78,0	23,7	55	80,0	25,1	31	81,2	26,4	15	81,1	25,9	13	83,3	25,5	7	88,1	15,9	2	91,7	11,8

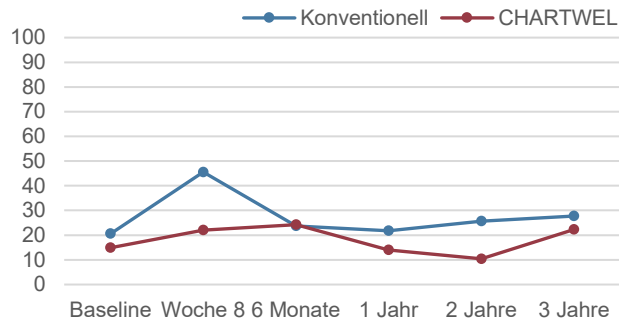
Fatigue	76	33,0	24,5	62	42,2	24,4	56	42,1	30,1	31	36,9	30,6	16	39,2	30,6	13	41,0	27,4	7	50,8	24,7	3	48,1	35,7	
Übelkeit/ Erbrechen	76	3,9	13,3	62	5,4	14,7	55	8,8	21,5	32	5,2	13,0	16	3,1	6,7	13	6,4	16,0	7	14,3	31,1	3	16,7	28,9	
Schmerzen	76	20,4	29,0	62	26,6	32,0	56	30,7	33,0	32	21,4	30,0	16	21,9	25,6	13	14,1	20,2	7	23,8	31,7	3	44,4	48,1	
Dyspnoe	76	35,1	34,8	60	36,7	29,9	56	46,4	38,0	32	43,8	35,4	16	47,9	34,4	13	53,8	32,0	7	66,7	19,2	3	33,3	33,3	
Schlaflosigkeit	76	21,9	27,5	59	24,9	33,7	55	32,7	30,4	32	21,9	26,2	16	27,1	25,0	13	28,2	30,0	7	33,3	47,1	3	44,4	19,2	
Appetitverlust	76	14,9	25,2	62	22,0	28,3	55	24,2	36,0	31	14,0	28,3	16	10,4	16,0	12	22,2	29,6	7	23,8	41,8	3	22,2	38,5	
Obstipation	76	7,9	20,3	62	28,0	35,3	55	12,7	25,2	31	4,3	14,3	15	11,1	27,2	13	12,8	21,7	7	19,0	26,2	3	22,2	38,5	
Diarrhoe	74	7,2	16,8	62	4,3	14,1	54	3,7	10,6	31	3,2	10,0	15	8,9	19,8	13	7,7	14,6	7	4,8	12,6	3	0,0	0,0	
Finanzielle Schwierigkeiten	76	7,9	18,8	62	7,5	16,4	55	10,3	19,1	31	10,8	20,0	15	6,7	13,8	13	7,7	20,0	7	0,0	0,0	2	16,7	23,6	
Summenscore	73	82,2	12,7	57	78,2	14,0	52	75,5	17,0	30	80,5	15,6	15	77,7	15,5	12	77,2	17,5	7	72,1	21,1	2	87,3	0,0	
EORTC QLQ-LC13																									
Dyspnoe	76	21,5	19,6	61	20,9	19,5	56	27,6	24,9	31	29,2	25,7	16	33,0	26,2	13	29,9	27,0	6	46,3	29,3	2	44,4	31,4	
Husten	76	36,0	24,2	62	32,8	21,3	56	41,1	23,8	31	38,7	22,9	16	37,5	20,6	12	41,7	25,1	6	38,9	39,0	2	50,0	23,6	
Hämoptyse	75	7,6	16,0	62	5,4	19,3	55	0,6	4,5	31	1,1	6,0	16	0,0	0,0	13	0,0	0,0	6	0,0	0,0	2	16,7	23,6	
Wunder Mund	76	2,6	10,6	62	0,5	4,2	56	3,0	15,9	31	2,2	12,0	16	2,1	8,3	13	0,0	0,0	6	0,0	0,0	2	0,0	0,0	
Dysphagie	76	1,8	7,5	61	33,3	33,9	55	13,3	24,5	31	10,8	20,0	16	10,4	26,4	13	10,3	21,0	6	27,8	25,1	2	0,0	0,0	
Periphere Neuropathie	75	9,3	18,6	61	15,3	21,6	56	13,7	20,9	31	17,2	20,9	16	25,0	19,2	13	15,4	22,0	6	27,8	25,1	2	33,3	0,0	
Alopezie	75	9,3	26,0	62	7,0	21,0	55	2,4	8,7	31	7,5	20,6	14	7,1	14,2	13	0,0	0,0	6	0,0	0,0	2	16,7	23,6	
Schmerzen in der Brust	74	13,1	23,3	61	20,2	26,0	55	20,0	27,7	30	18,9	24,3	13	10,3	21,0	13	15,4	17,3	6	27,8	39,0	2	33,3	0,0	
Schmerzen im Arm	75	14,2	22,7	62	12,9	22,9	55	17,0	22,1	30	21,1	27,0	16	20,8	24,0	13	10,3	16,0	6	16,7	27,9	2	0,0	0,0	
andere Schmerzen	70	12,4	23,5	56	12,5	25,9	50	15,3	29,5	26	23,1	37,4	15	17,8	27,8	11	3,0	10,1	5	6,7	14,9	2	16,7	23,6	

MW: Mittelwert, n: Anzahl, SD: Standardabweichung

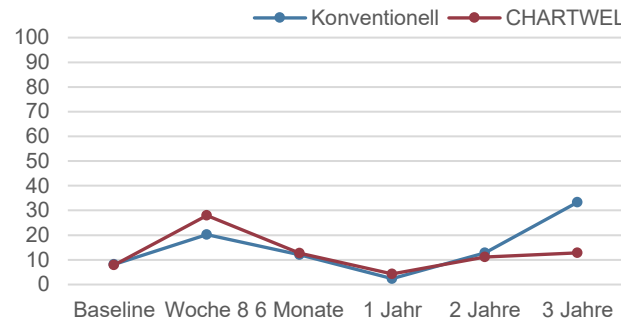




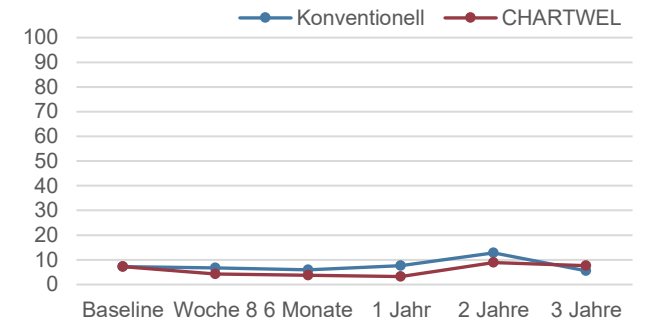
Appetitverlust



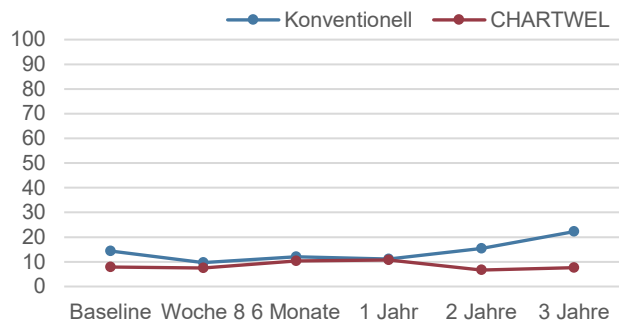
Obstipation



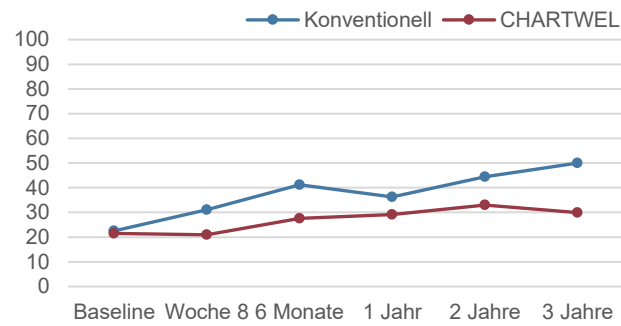
Diarrhoe



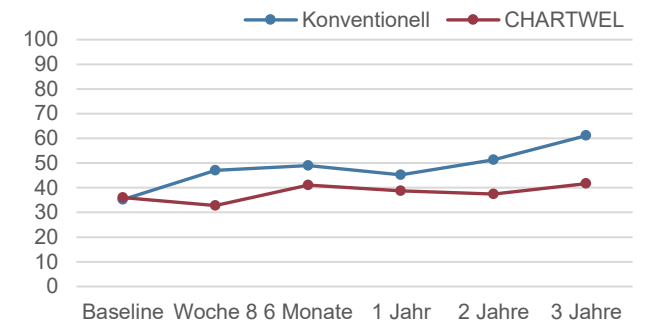
Finanzielle Probleme



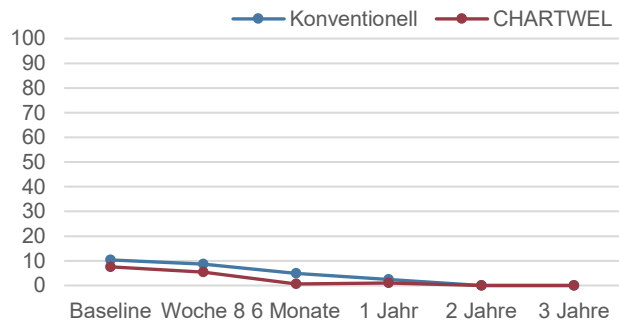
Dyspnoe (LC13)



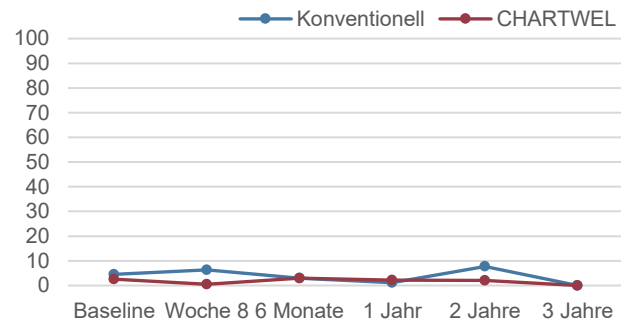
Husten



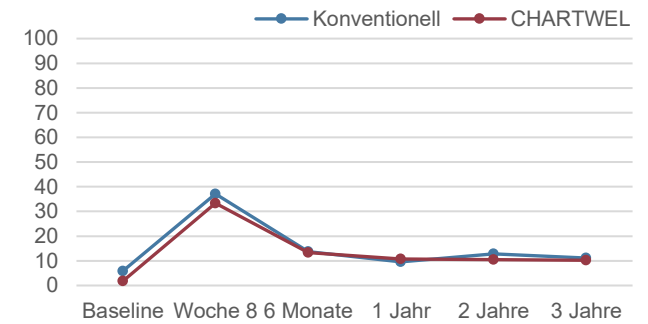
Hämoptyse



Wunder Mund



Dysphagie



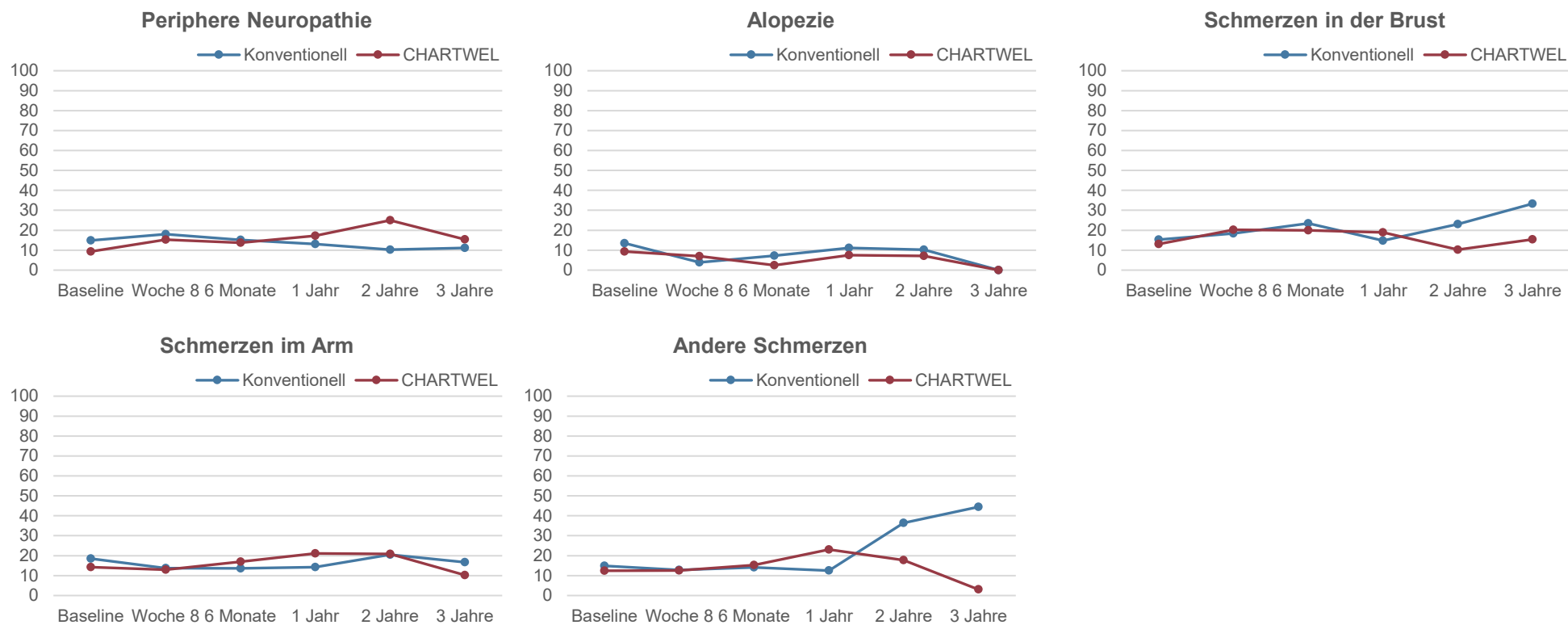


Abbildung A 3: Lebensqualitätsmittelwerte bei NSCLC-Patienten der CHARTWEL-Studie über den Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren nach Strahlentherapie stratifiziert nach Behandlungsarm

Tabelle A 12: Analyse der sekundären Lebensqualitätsendpunkte: Effekt von konventionell fraktionierter Strahlentherapie vs. CHARTWEL auf die EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 Lebensqualitätsskalen über drei Jahre und zu einzelnen Erhebungszeitpunkten (n=160)

	Konventionelle Fraktionierung vs. CHARTWEL						
	Durchschnittlicher Behandlungseffekt über drei Jahre				Behandlungseffekte zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten		
	δ	[95% KI]	p-Wert	AIC	β	[95% KI]	p-Wert
EORTC QLQ-C30							
Globale Lebensqualität ^{a,1}	-5,4	[-13,6; 2,8]	0,193	4189			
Baseline					0,6	[-6,0; 7,3]	0,855
Woche 8					-4,0	[-11,6; 3,5]	0,290
6 Monate					-6,9	[-16,4; 2,6]	0,155
1 Jahr					-2,7	[-14,0; 8,7]	0,642
2 Jahre					-16,4	[-31,9; -0,8]	0,040
3 Jahre					2,9	[-12,1; 17,9]	0,696
Körperliche Funktion ^a	-3,4	[-6,9; -0,00004]	0,050	3227			
Baseline					-1,1	[-3,2; 1,1]	0,326
Woche 8					-0,8	[-3,6; 2,1]	0,595
6 Monate					-1,2	[-4,3; 1,9]	0,460
1 Jahr					-1,4	[-5,4; 2,6]	0,482
2 Jahre					-6,0	[-11,6; -0,4]	0,035
3 Jahre					-7,8	[-16,4; 0,7]	0,070
Rollenfunktion ^a	-8,1	[-18,5; 2,2]	0,121	4543			
Baseline					1,3	[-8,2; 10,7]	0,794
Woche 8					-0,03	[-11,3; 11,3]	0,996
6 Monate					-1,6	[-14,3; 11,2]	0,806
1 Jahr					-6,1	[-19,9; 7,8]	0,385
2 Jahre					-24,0	[-38,4; -9,7]	0,002
3 Jahre					-9,0	[-35,4; 17,5]	0,491
Emotionale Funktion ^a	-13,1	[-21,6; -4,6]	0,003	4261			
Baseline					-7,3	[-15,5; 0,9]	0,079
Woche 8					-11,7	[-20,2; -3,3]	0,007
6 Monate					-3,4	[-12,3; 5,4]	0,446
1 Jahr					-7,8	[-17,4; 1,9]	0,113
2 Jahre					-17,2	[-30,0; -4,4]	0,009
3 Jahre					-25,5	[-46,5; -4,5]	0,019
Kognitive Funktion ^a	-6,1	[-14,7; 2,6]	0,165	4185			
Baseline					-6,1	[-12,4; 0,2]	0,059
Woche 8					-1,9	[-8,7; 4,9]	0,575
6 Monate					2,5	[-7,3; 12,4]	0,610
1 Jahr					-4,7	[-14,9; 5,6]	0,369
2 Jahre					-23,0	[-35,3; -10,7]	<0,001
3 Jahre					-3,2	[-25,8; 19,3]	0,769
Soziale Funktion ^a	-6,1	[-14,6; 2,4]	0,153	4394			
Baseline					-9,8	[-17,8; -1,9]	0,016
Woche 8					-2,9	[-12,0; 6,3]	0,534
6 Monate					-1,7	[-11,7; 8,3]	0,742

1 Jahr					3,3	[-9,4; 16,1]	0,605
2 Jahre					-25,3	[-40,1; -10,4]	0,001
3 Jahre					-4,0	[-37,2; 29,2]	0,799
Fatigue ^b	11,9	[2,8; 21,0]	0,011	4371			
Baseline					4,0	[-4,0; 12,0]	0,328
Woche 8					7,0	[-2,2; 16,2]	0,134
6 Monate					5,2	[-5,1; 15,5]	0,318
1 Jahr					5,6	[-7,5; 18,7]	0,396
2 Jahre					15,1	[0,9; 29,3]	0,037
3 Jahre					26,4	[9,4; 43,4]	0,004
Übelkeit / Erbrechen ^b	2,5	[-10,9; 15,8]	0,522	3998			
Baseline					0,7	[-3,2; 4,6]	0,723
Woche 8					8,8	[1,4; 16,3]	0,020
6 Monate					0,1	[-7,3; 7,6]	0,975
1 Jahr					1,1	[-6,0; 8,2]	0,764
2 Jahre					9,7	[-0,4; 19,8]	0,059
3 Jahre					-7,5	[-26,1; 11,2]	0,370
Schmerzen ^b	13,4	[3,5; 23,3]	0,009	4555			
Baseline					-0,8	[-9,8; 8,2]	0,857
Woche 8					-2,5	[-13,1; 8,1]	0,639
6 Monate					0,1	[-12,2; 12,5]	0,984
1 Jahr					0,7	[-12,8; 14,1]	0,924
2 Jahre					26,5	[2,5; 50,5]	0,032
3 Jahre					42,4	[18,9; 65,9]	0,001
Dyspnoe ^b	9,4	[-2,8; 21,6]	0,128	4572			
Baseline					0,5	[-10,1; -11,1]	0,925
Woche 8					7,0	[-4,7; 18,6]	0,239
6 Monate					11,5	[-1,3; 24,3]	0,077
1 Jahr					6,2	[-9,0; 21,4]	0,421
2 Jahre					17,9	[-4,2; 39,9]	0,109
3 Jahre					4,6	[-15,2; 24,4]	0,641
Schlaflosig- keit ^{b,1}	8,7	[-1,0; 18,3]	0,077	4496			
Baseline					15,3	[5,5; 25,1]	0,002
Woche 8					9,4	[-1,8; 20,7]	0,099
6 Monate					6,3	[-6,6; 19,1]	0,334
1 Jahr					20,6	[6,5; 34,7]	0,005
2 Jahre					12,8	[-4,0; 29,6]	0,131
3 Jahre					-5,6	[-26,1; 14,8]	0,577
Appetitver- lust ^b	8,0	[-1,9; 17,9]	0,111	4501			
Baseline					5,9	[-2,7; 14,5]	0,177
Woche 8					23,0	[11,5; 34,5]	<0,001
6 Monate					-1,8	[-15,3; 11,8]	0,797
1 Jahr					5,4	[-8,8; 19,6]	0,448
2 Jahre					14,1	[-7,2; 35,4]	0,186
3 Jahre					-0,8	[-38,4; 36,9]	0,966
Obstipation ^b	-1,8	[-12,4; 8,9]	0,741	4276			
Baseline					-0,5	[-7,2; 6,3]	0,890
Woche 8					-8,1	[-20,1; 3,9]	0,186
6 Monate					0,6	[-8,7; 10,0]	0,897
1 Jahr					-3,9	[-10,5; 2,6]	0,232
2 Jahre					-2,0	[-19,0; 14,9]	0,800
3 Jahre					4,5	[-22,0; 31,0]	0,735

Diarrhoe ^{b,1}	2,2	[-3,5; 8,0]	0,437	3910			
Baseline					0,6	[-5,2; 6,3]	0,848
Woche 8					2,1	[-3,9; 8,1]	0,488
6 Monate					2,3	[-3,1; 7,7]	0,404
1 Jahr					3,7	[-5,5; 12,8]	0,425
2 Jahre					8,5	[-6,2; 23,2]	0,248
3 Jahre					-5,3	[-17,9; 7,2]	0,384
Finanzielle Probleme ^b	9,0	[-0,1; 18,0]	0,052	4146			
Baseline					5,5	[-2,0; 12,9]	0,148
Woche 8					1,2	[-5,4; 7,7]	0,722
6 Monate					1,8	[-5,8; 9,5]	0,640
1 Jahr					3,5	[-6,7; 13,8]	0,493
2 Jahre					13,1	[0,002; 26,1]	0,050
3 Jahre					25,2	[-1,9; 52,3]	0,067
EORTC QLQ-LC13							
Dyspnoe ^b	10,5	[1,3; 19,6]	0,025	4207			
Baseline					0,9	[-5,5; 7,3]	0,782
Woche 8					8,4	[1,1; 15,8]	0,025
6 Monate					12,0	[3,0; 21,1]	0,010
1 Jahr					5,8	[-6,7; 18,2]	0,360
2 Jahre					16,5	[1,6; 31,3]	0,030
3 Jahre					9,6	[-6,2; 25,4]	0,222
Husten ^b	14,1	[5,9; 22,2]	0,001	4343			
Baseline					-0,9	[-8,6; 6,9]	0,828
Woche 8					14,3	[5,3; 23,4]	0,002
6 Monate					8,5	[-0,6; 17,5]	0,066
1 Jahr					7,2	[-4,1; 18,5]	0,208
2 Jahre					12,8	[-3,4; 29,0]	0,118
3 Jahre					27,6	[6,4; 48,8]	0,013
Hämoptysen ^b	1,8	[-2,5; 6,1]	0,416	3914			
Baseline					2,8	[-2,0; 7,6]	0,254
Woche 8					3,2	[-2,1; 8,5]	0,232
6 Monate					4,4	[-1,5; 10,2]	0,144
1 Jahr					1,3	[-6,4; 9,0]	0,739
2 Jahre					0,0	[-11,3; 11,3]	1,000
3 Jahre					0,0	[-14,6; 14,6]	1,000
Wunder Mund ^b	2,1	[-1,5; 5,6]	0,255	3732			
Baseline					1,9	[-2,2; 5,9]	0,362
Woche 8					5,8	[1,3; 10,3]	0,012
6 Monate					-0,1	[-5,0; 4,8]	0,975
1 Jahr					-1,0	[-7,4; 5,5]	0,770
2 Jahre					5,6	[-3,6; 14,8]	0,233
3 Jahre					0,0	[-12,2; 12,2]	1,000
Dysphagie ^b	5,2	[-2,7; 13,0]	0,190	4183			
Baseline					4,0	[0,01; 8,0]	0,049
Woche 8					6,6	[-5,2; 18,4]	0,269
6 Monate					4,3	[-4,5; 13,0]	0,339
1 Jahr					0,9	[-8,1; 9,9]	0,843
2 Jahre					4,7	[-14,8; 24,2]	0,629
3 Jahre					9,5	[-7,3; 26,2]	0,255

Periphere Neuropathie ^b	-1,3	[-9,3; 6,8]	0,756	4212		
Baseline					5,6	[-1,4; 12,5]
Woche 8					1,4	[-7,2; 10,0]
6 Monate					3,0	[-5,6; 11,6]
1 Jahr					-0,9	[-11,9; 10,0]
2 Jahre					-2,7	[-16,6; 11,1]
3 Jahre					-7,0	[-23,9; 10,0]
Alopezie ^{b,1}	1,7	[-4,7; 8,0]	0,604	4239		
Baseline					4,2	[-2,9; 11,3]
Woche 8					-3,2	[-11,0; 4,7]
6 Monate					4,8	[-3,8; 13,5]
1 Jahr					3,6	[-7,8; 15,0]
2 Jahre					3,1	[-13,6; 19,8]
3 Jahre					0,0	[-21,4; 21,4]
Schmerzen in der Brust ^b	4,1	[-4,2; 12,4]	0,331	4246		
Baseline					1,9	[-5,5; 9,3]
Woche 8					-2,7	[-11,6; 6,1]
6 Monate					2,7	[-8,1; 13,6]
1 Jahr					-3,8	[-15,7; 8,1]
2 Jahre					19,6	[1,3; 38,0]
3 Jahre					4,6	[-11,1; 20,4]
Schmerzen im Arm ^b	1,2	[-5,9; 8,3]	0,738	4251		
Baseline					4,2	[-3,9; 12,2]
Woche 8					0,4	[-7,7; 8,6]
6 Monate					-1,9	[-10,3; 6,5]
1 Jahr					-3,0	[-14,8; 8,7]
2 Jahre					1,9	[-14,6; 18,4]
3 Jahre					8,6	[-7,5; 24,6]
Andere Schmerzen ^{b,2}	9,1	[-0,6; 18,8]	0,067	4004		
Baseline					3,5	[-4,8; 11,9]
Woche 8					-0,8	[-9,9; 8,2]
6 Monate					-0,9	[-12,7; 10,8]
1 Jahr					-6,7	[-23,6; 10,2]
2 Jahre					12,2	[-7,9; 32,2]
3 Jahre					41,7	[16,0; 67,4]

^askaliert von 0 bis 100: hohe Werte zeigen eine gute Lebensqualität, ^bskaliert von 0 bis 100: hohe Werte zeigen eine schlechte Lebensqualität.

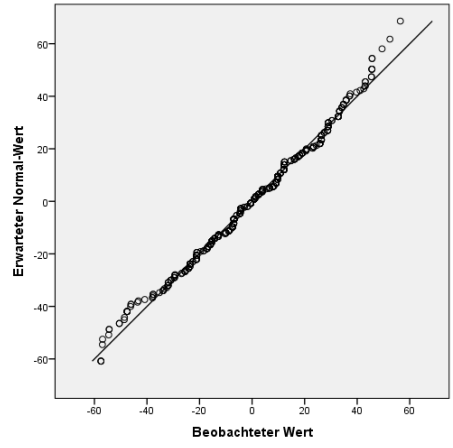
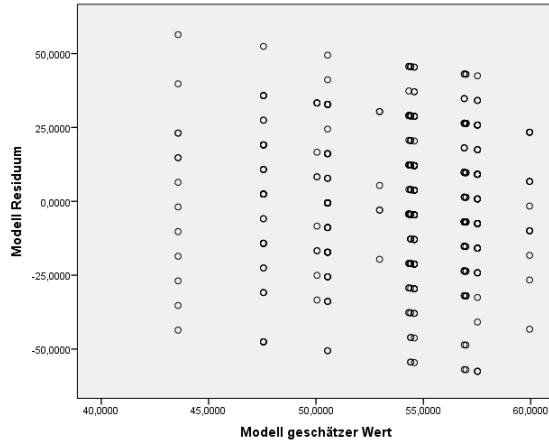
¹basierend auf 159 Patienten. ²basierend auf 158 Patienten.

AIC: Akaike Information Criterion, δ : Parameterschätzer über drei Jahre (Mittel der Behandlungsunterschiede über die einzelnen Lebensqualitätserhebungen), β : Parameterschätzer zu einzelnen Zeitpunkten (mittlere Differenzen), CHARTWEL: continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend-less, KI: Konfidenzintervall

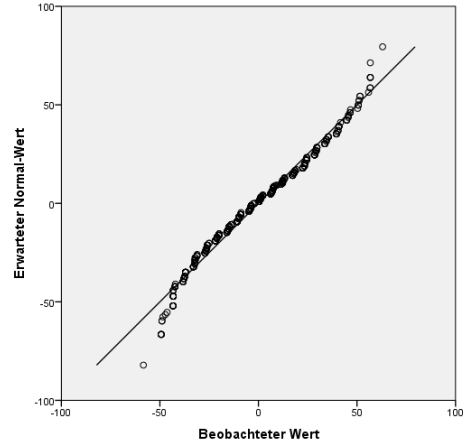
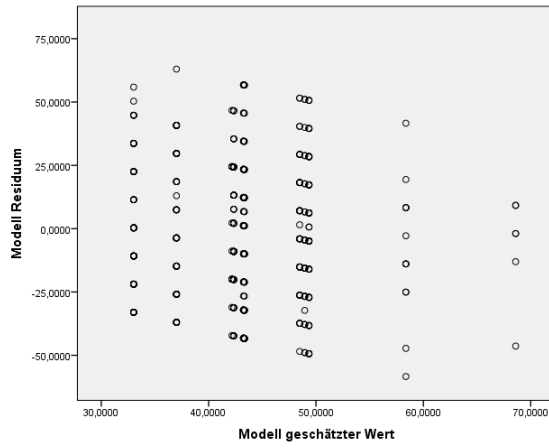
Streudiagramme RESID*PRED
(Prüfung der Linearitätsannahme und Prüfung der Varianzhomogenitätsannahme)

Q-Q Plots RESID
(Prüfung der Normalverteilungsannahme der Residuen)

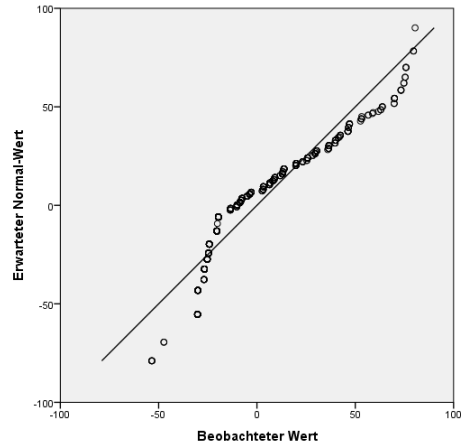
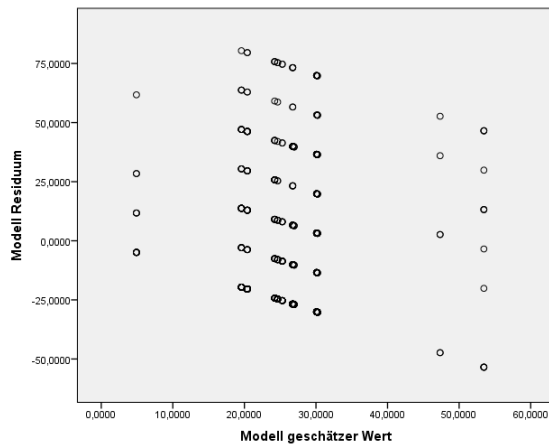
Globale Lebensqualität:



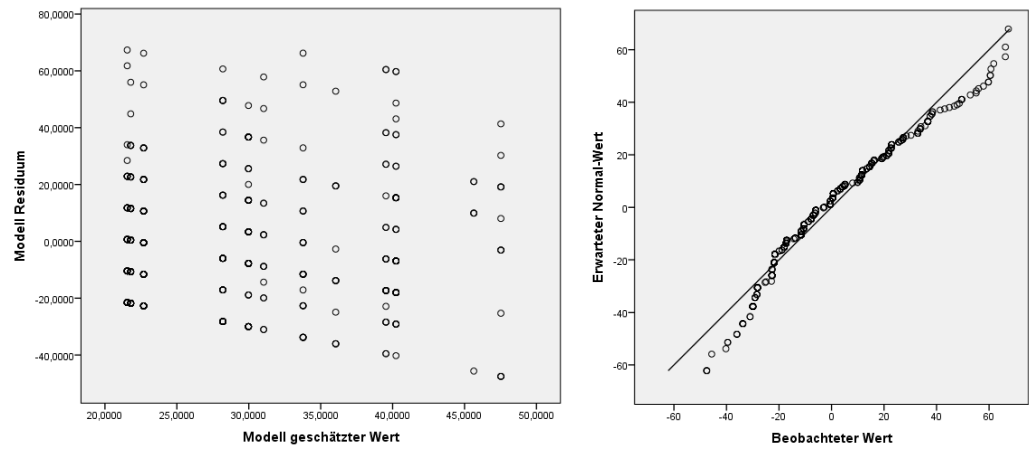
Fatigue:



Schmerzen:



Dyspnoe
(LC13):



Dysphagie:

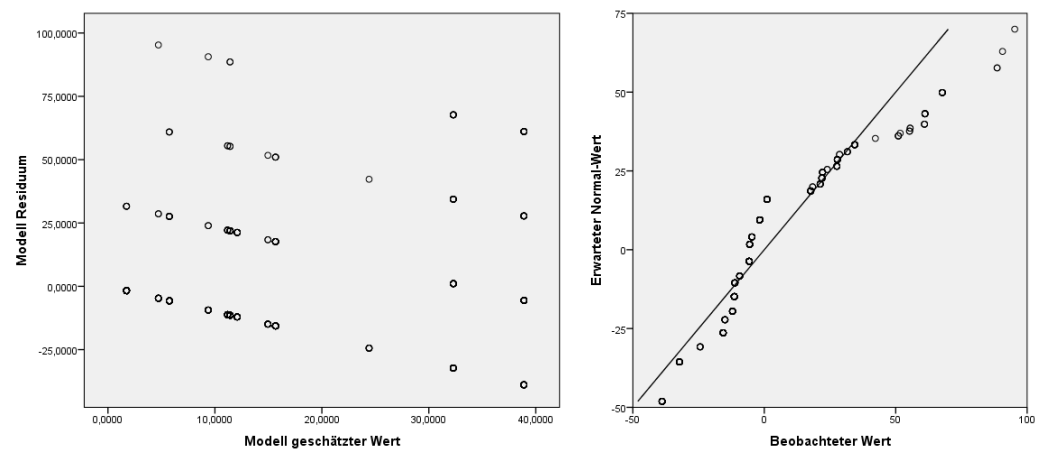


Abbildung A 4: Ergebnisse der Modellgütediagnostik mittels Streudiagrammen RESID*PRED und Q-Q-Plots RESID der finalen Modelle der fünf primären Lebensqualitätsskalen der CHARTWEL-Studie

PRED: vorhergesagte Werte, RESID: Residuen

Tabelle A 13: Sensitivitätsanalyse - Adjustiert: Durchschnittlicher Behandlungseffekt von konventionell fraktionierter Strahlentherapie vs. CHARTWEL auf die primären Lebensqualitätsskalen der CHARTWEL-Studie über drei Jahre, adjustiert für vorherige Chemotherapie. Ergebnisse der linearen gemischten Modelle (n=160)

	Globale Lebensqualität ^{a,1}			Fatigue ^b			Schmerzen ^b			Dyspnoe (LC13) ^b			Dysphagie ^b		
	δ	[95% KI]	p-Wert	δ	[95% KI]	p-Wert	δ	[95% KI]	p-Wert	δ	[95% KI]	p-Wert	δ	[95% KI]	p-Wert
Behandlungsarm															
Konventionell vs. CHARTWEL	-5,6	[-13,7; 2,4]	0,165	12,2	[3,3; 21,1]	0,008	12,4	[2,7; -22,0]	0,013	10,9	[1,8; 20,0]	0,020	5,2	[-2,6; -13,1]	0,186
Vorherige Chemo ja vs. nein	10,6	[3,7; 17,5]	0,003	-9,6	[-18,0; -1,3]	0,024	-8,8	[-16,7; -0,8]	0,032	-7,0	[-13,8; -0,1]	0,047	1,0	[-3,7; 5,8]	0,663
Modellgüte	AIC: 4176			AIC: 4362			AIC: 4546			AIC: 4198			AIC: 4179		

^askaliert von 0 bis 100: hohe Werte zeigen eine gute Lebensqualität, ^bskaliert von 0 bis 100: hohe Werte zeigen eine schlechte Lebensqualität.

¹basierend auf 159 Patienten.

AIC: Akaike Information Criterion, δ : Parameterschätzer über drei Jahre (Mittel der Behandlungsunterschiede über die einzelnen Lebensqualitätserhebungen), CHARTWEL: continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend-less, KI: Konfidenzintervall

Tabelle A 14: Sensitivitätsanalyse - Per Protokoll: Durchschnittlicher Behandlungseffekt von konventionell fraktionierter Strahlentherapie vs. CHARTWEL auf die primären Lebensqualitätsskalen der CHARTWEL-Studie über drei Jahre. Ergebnisse der linearen gemischten Modelle (n=153)

	Globale Lebensqualität ^{a,1}			Fatigue ^b			Schmerzen ^b			Dyspnoe (LC13) ^b			Dysphagie ^b		
	δ	[95% KI]	p-Wert	δ	[95% KI]	p-Wert	δ	[95% KI]	p-Wert	δ	[95% KI]	p-Wert	δ	[95% KI]	p-Wert
Behandlungsarm															
Konventionell vs. CHARTWEL	-6,1	[-14,4; 2,2]	0,148	12,6	[3,4; 21,9]	0,008	13,9	[4,1; 23,6]	0,006	10,6	[1,3; 19,9]	0,026	7,2	[-1,1; 15,4]	0,087
Modellgüte	AIC: 4081			AIC: 4259			AIC: 4422			AIC: 4099			AIC: 4055		

^askaliert von 0 bis 100: hohe Werte zeigen eine gute Lebensqualität, ^bskaliert von 0 bis 100: hohe Werte zeigen eine schlechte Lebensqualität.

¹basierend auf 152 Patienten.

AIC: Akaike Information Criterion, δ : Parameterschätzer über drei Jahre (Mittel der Behandlungsunterschiede über die einzelnen Lebensqualitätserhebungen), CHARTWEL: continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend-less, KI: Konfidenzintervall

Veröffentlichungen

Die Ergebnisse der Dissertation wurden in folgenden Publikationen veröffentlicht.

1. Hechtner M, Eichler M, Wehler B, Buhl R, Sebastian M, Stratmann J, Schmidberger H, Gohrbandt B, Peuser J, Kortsik C, Nestle U, Wiesemann S, Wirtz H, Wehler T, Bals R, Blettner M, Singer S.
Quality of Life in NSCLC Survivors - A Multicenter Cross-Sectional Study.
J Thorac Oncol. 2019 Mar;14(3):420-435.
2. Hechtner M, Eichler M, Buhl R, Wehler B, Sebastian M, Blettner M, Singer S.
Lebensqualität von Überlebenden eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms –
Übersicht zu assoziierten Faktoren und Anforderungen an die Nachsorge.
Onkologe 2018 Dec;24(12):1015-1022.
3. Hechtner M, Krause M, König J, Appold S, Hornemann B, Singer S, Baumann M.
Long-term quality of life in inoperable non-small cell lung cancer patients treated with
conventionally fractionated compared to hyperfractionated accelerated radiotherapy -
Results of the randomized CHARTWEL trial.
Radiother Oncol. 2018 Feb;126(2):283-290.

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

[Aus Copyrightgründen nicht dargestellt]

Danksagung

[Aus Datenschutzgründen nicht dargestellt]

Lebenslauf

[Aus Datenschutzgründen nicht dargestellt]