

Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie

Technische Universität München

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ. – Prof. Dr. K.A. Kuhn)

**Sequentielle Chemo- und alleinige Strahlentherapie versus
sequentielle Chemo- und simultane Radio-/Chemotherapie beim
inoperablen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, Stadium IIIA/B:
Analyse und Evaluation prognostischer bzw. prädiktiver
Faktoren in Bezug auf Tumorresponse und Nebenwirkungen der
Therapie in einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten
Phase III-Studie.**

Anna Ziegler

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät der Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. K. Ulm

2. Univ.-Prof. Dr. G. Multhoff

Die Dissertation wurde am 01.10.2007 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.12.2007
angenommen.

GLIEDERUNG

	Seite
1. EINLEITUNG	
1.1 Das Lungenkarzinom	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese	2
1.1.3 Formen des Lungenkarzinoms – Makroskopie und Histologie	2
1.1.4 Diagnostik	4
1.1.5 Therapie	8
1.2 Zielsetzung	11
2. METHODIK	
2.1 Studientyp	12
2.2 Studienprotokoll	12
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	15
2.2.2 Therapie	16
2.2.2.1 Induktionschemotherapie	16
2.2.2.2 Simultane Radio-/Chemotherapie: Strahlentherapie	16
2.2.2.3 Simultane Radio-/Chemotherapie: Chemotherapie	17
2.2.3 Diagnostik und Staging	18
2.2.4 Toxizitäten	19
2.3 Datenerfassung und Statistik	22
3. ERGEBNISSE	
3.1 Induktionschemotherapie	25
3.1.1 Demographische Daten	25
3.1.2 Ergebnisse Remission	37
3.1.3 Ergebnisse Toxizitäten	40
3.2 Simultane Radio-/Chemotherapie	45
3.2.1 Demographische Daten	45
3.2.2 Ergebnisse Remission	55
3.2.3 Ergebnisse Toxizitäten	59
3.3 Analyse der Daten	65
3.3.1 Analyse der Daten der Induktionschemotherapie	65
3.3.2 Analyse der Daten des randomisierten Studienteils	88
4. DISKUSSION	
4.1 Ergebnisse und Analyse der Induktionschemotherapie	108
4.2 Ergebnisse und Analyse des randomisierten Studienteils	126
5. ZUSAMMENFASSUNG	145
6. ANHANG	149
7. REFERENZEN	163
8. DANKSAGUNG	175

1.1 Das Lungenkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Lungenkarzinom ist die weltweit häufigste Krebserkrankung. Dies sowohl bezogen auf die Inzidenz als auch auf die Mortalität. Die geschätzte weltweite Inzidenz für das Jahr 2000 betrug 1,2 Millionen Neuerkrankungen (entsprechend 12.3% aller onkologischen Neuerkrankungen weltweit), die geschätzte Mortalität betrug 1,1 Millionen (entsprechend 17.8% aller Krebstoten weltweit). Das Lungenkarzinom ist weltweit mit Abstand der häufigste maligne Tumor des Mannes und die häufigste Todesursache bei den Krebserkrankungen des Mannes.⁷⁹ In der EU war das Lungenkarzinom im Jahr 1995 beim Mann für 29% aller Krebstodesfälle und für 19,5% aller onkologischen Neuerkrankungen verantwortlich. Die entsprechenden Daten für die weibliche Bevölkerung betragen 9.0% (Mortalität) und 5.9% (Inzidenz).³⁶ Die Inzidenz der Erkrankung liegt in den USA für beide Geschlechter jeweils an zweiter und in Deutschland bei der Frau nach dem Mammakarzinom und dem Dickdarmkarzinom an dritter Stelle der bösartigen Tumorerkrankungen.⁵¹ Im Jahr 2002 verstarben in Deutschland 39105 Menschen an einem Lungenkarzinom (73,5 % Männer, 26,5 % Frauen). Damit war das Lungenkarzinom bei Männern für 7,4% und bei Frauen für 2,4% aller in diesem Jahr aufgetretenen Todesfälle verantwortlich.⁹⁷ Verfolgt man die Krebssterblichkeit in Europa seit Mitte des 20. Jahrhunderts, so wird deutlich, dass die Sterberate für das Lungenkarzinom bei Männern seit ca. 1985 leicht rückläufig ist. Sie lag zwischen 1985 und 1989 bei 52,4 und zwischen 1990 und 1994 bei 49,8 Todesfällen pro 100000 und Jahr. Bei Frauen ist seit einigen Jahrzehnten ein kontinuierlicher und rascher Anstieg der Mortalität an Lungenkarzinomen zu verzeichnen. Sie lag in den Jahren zwischen 1990 und 1994 bei 14,3 Todesfällen pro 100000 und Jahr.⁶⁶ Seit 1998 stieg die Mortalität des Lungenkarzinoms bei Frauen um 11,8%. Mittlerweile hat sich das Lungenkarzinom bei der Frau in Deutschland vor dem Dickdarmkarzinom an zweiter Stelle der malignen Tumorerkrankungen eingereiht. Die Sterberaten des Lungenkarzinoms lagen bei Frauen in Deutschland im Jahr 2004 geringfügig höher als die des Dickarmkarzinoms (2,5% versus 2,4% der im Jahr 2004 insgesamt Verstorbenen).⁹⁶ Das Lungenkarzinom befällt Männer gegenüber Frauen in einem Verhältnis von etwa 3:1, (Ausnahme Adenokarzinom, häufigstes Lungenkarzinom bei Nichtrauchern, Verhältnis Männer zu Frauen 1:6).⁵⁵ Dies ist vermutlich auf den Unterschied bezüglich des Zigarettenkonsums beider Geschlechter zurückzuführen.⁷⁹ Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr, lediglich 5% aller Erkrankten sind zum Erkrankungszeitpunkt unter 40.⁵⁵

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Hauptursache des Lungenkarzinoms ist das inhalative Tabakrauchen. Nach Samet⁹⁰ sind 85% der Krebstodesfälle beim Lungenkarzinom dem Rauchen zuzuordnen, 8% werden durch überwiegend Berufskarzinogene wie Asbest (>90%)⁵⁵, Uran, Chromate, Arsen, Nickel, Haloäther, Radon usw. hervorgerufen, 5% sind der Luftverschmutzung anzulasten und ca. 2% werden durch andere Faktoren verursacht. Wie in den letzten Jahren festgestellt werden konnte, erhöht auch das Passivrauchen signifikant das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken.^{16, 50, 55} Beim Raucher korreliert das Karzinomrisiko sowohl mit dem Beginn des Rauchens im Leben (je früher, desto höher das Risiko) als auch mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten und der Dauer des Rauchkonsums.⁵¹

Die genaue Pathogenese des Lungenkarzinoms ist auch heute in weiten Teilen noch unverstanden.¹⁰⁵ Sie ist das Ergebnis komplexer genetischer und epigenetischer Veränderungen, die durch schrittweise maligne Transformation von Zellen durch Akkumulation genetischer Veränderungen entstehen, welche für die Zellzykluskontrolle relevant sind. Dieser Prozess wird als Mehrschritt-Kanzerogense bezeichnet.¹³

1.1.3 Formen des Lungenkarzinoms - Makroskopie und Histologie

Grundsätzlich ist zu sagen, dass es sich bei der Mehrzahl aller Lungenmalignome um Karzinome, also um epitheliale Tumore handelt. Andere Tumordifferenzierungen machen weniger als 1% aus.¹⁴ Die makroskopische Einteilung der Lungenkarzinome bezieht sich auf Sitz und Ausbreitungsform des Tumors. Man unterscheidet das zentrale bzw. hilusnahe, das periphere und das diffus wachsende Karzinom. Mit 70% am häufigsten vorkommend ist das zentrale Karzinom, es geht bevorzugt direkt von der Schleimhaut der Segment- bzw. Subsegmentbronchien aus. Von der Histologie her handelt es sich meist um kleinzellige oder Plattenepithelkarzinome (s.u.). Das periphere Lungenkarzinom macht ca. 25% aller topographischen Typen aus, es hat im Gegensatz zum zentralen Tumor keine makroskopisch nachweisbare Beziehung zum Bronchialsystem und imponiert im Röntgenbild meist als solitärer Rundherd. Histologisch dominieren Adeno- und grosszellige Karzinome (s.u.). Eine Sonderform ist hier der sog. Pancoasttumor, der in der Lungenspitze entsteht und von der Pleurakuppel auf die Thoraxwand übergreift. Ein seltener topographischer Typ ist das diffus

wachsende oder infiltrierende Karzinom (3%), charakteristisch ist sein pneumonieähnliches Bild, histologisch handelt es sich meist um bronchoalveoläre Karzinome (s.u.).^{55, 86}

Neben den topographischen Gegebenheiten und der Tumorausdehnung hängen Prognose des Patienten und therapeutisches Konzept wesentlich von der histologischen Differenzierung des Tumors ab. Grundsätzlich unterscheidet man das kleinzellige Lungenkarzinom (25%) von der Gruppe der nichtkleinzelligen Karzinome. (75%)

Die nichtkleinzelligen Karzinome werden in den gängigen Lehrbüchern und Standardwerken aktuell noch unterteilt in Plattenepithel-, Adeno- und grosszellige Karzinome.^{54, 55, 86, 105} Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Subtypen stellt sich wie folgt dar, wobei der Anteil der kleinzelligen Karzinome international abzunehmen scheint (da bei jedem dritten Tumor verschiedene histologische Anteile in demselben Tumor kombiniert sein können, findet man unterschiedliche Prozentzahlen in der Literatur⁵⁴):

Tab.1: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen histologischen Typen von Lungenkarzinomen

Histologie	Häufigkeit
Kleinzelliges Karzinom	25%
Plattenepithelkarzinom	40%
Adenokarzinom	25%
Grosszelliges Karzinom	10%
Gesamt	100%

Sie unterscheiden sich in Bezug auf ihr biologisches Verhalten, also Wachstumsformen- und -geschwindigkeit, Metastasierungswege und Hormonaktivität.

Das *kleinzellige Lungenkarzinom* liegt meist zentral, weist ein charakteristisches histologisches Bild (Haferzellkarzinom = „oat cell carcinoma“) mit Resten einer neuroendokrinen Differenzierung auf. Einige Tumoren können Hormone sezernieren (z.B. ACTH, Calcitonin...), was zu paraneoplastischen Syndromen führt. „Der Kleinzeller“ wächst schnell, metastasiert sehr früh lympho- und hämatogen, ist hoch strahlen- und chemotherapiesensibel, rezidiert aber fast immer und hat damit eine äusserst schlechte Prognose.

Das *Plattenepithelkarzinom* ist in Europa der häufigste Vertreter unter den histologischen Subtypen. Es liegt ebenfalls meist zentral und entsteht charakteristischer Weise auf dem Boden von Plattenepithelmeta- und später –dysplasien der Bronchialschleimhaut. Man unterscheidet je nach Differenzierungsgrad verhornende von nicht verhornenden

Plattenepithelkarzinomen. Sein Wachstum ist langsamer als das des kleinzelligen Lungenkarzinoms. Die Metastasierung erfolgt früh in die regionalen Lymphknoten, später auch hämatogen.

Das *Adenokarzinom* weist typischerweise eine periphere Lage auf. Es entwickelt sich bevorzugt in Narbengewebe (40% aller sog. Narbenkarzinome sind Adenokarzinome)⁵⁵ bzw. leitet sich von den schleimbildenden Epithelien der Bronchien her. Man unterscheidet die eigentlich bronchogenen von den bronchoalveolären Formen. Die bronchoalveolären Karzinome, häufig auch als Alveolarkarzinome bezeichnet sind selten, entstehen häufig multifokal und durchwachsen das Lungenparenchym diffus. Adenokarzinome metastasieren früh lympho- und hämatogen, sowie kavitär in die Pleurahöhle (= Pleurakarzinose). In den USA und in den letzten Jahren auch in Europa wies das Adenokarzinom eine steigende Häufigkeit auf.

Die *grosszelligen Lungenkarzinome* sind nicht als eigene Tumorentität zu verstehen, sie enthalten vielmehr verschiedene Anteile der oben genannten histologischen Typen. Ihr gemeinsames Merkmal sind grosszellige Gewebebereiche innerhalb des Tumorgewebes. Ihr Metastasierungsverhalten ist dem der Adenokarzinome ähnlich.

Außer den hier aufgeführten histologischen Typen treten verschiedene Mischformen der Karzinome auf. So können sowohl die einzelnen Unterformen der nichtkleinzelligen Karzinome, wie auch kleinzellige mit nichtkleinzelligen Anteilen im selben Tumor kombiniert sein. Ist ein Tumorgewebe hochgradig undifferenziert, kann der Tumor unter Umständen in keine der oben genannten Kategorien mehr eingeordnet werden, dasselbe gilt, wenn der Anteil an Gewebeerfall, Blutungen und Nekrosen im Tumor sehr hoch ist.^{55, 86, 105} 2004 hat die WHO eine neue Einteilung der malignen epithelialen Tumoren der Lunge eingeführt (siehe Anhang I). Ausser den o.g. histologischen Subtypen existieren weitere wie das gemischtzellige adenosquamöse Karzinom, die geringgradig differenzierten sarkomatoiden Karzinome, die zu den neuroendokrinen Tumoren zählenden Karzinoidtumoren sowie die Karzinome vom Speicheldrüsentyp (ausgehend von den Bronchialdrüsen).¹⁴

1.1.4 Diagnostik

Die Basisdiagnostik dient dazu, die Verdachtsdiagnose Lungenkarzinom mit möglichst hoher Sensitivität und Spezifität zu sichern bzw. zu widerlegen und die Wege für die vermutliche

Therapie abzustecken. Hierzu gehören Anamnese, klinische Untersuchung mit Erfassung des Allgemeinzustandes, Auskultation und Perkussion des Herzens und der Lunge, Palpation der Lymphknoten, vor allem im supraclaviculären, zervikalen und axillären Bereich. Die Basislaborparameter sollten in jedem Falle bestimmt werden. Anschliessend erfolgt die bildgebende Diagnostik, die als Grundlage immer eine Röntgenthoraxuntersuchung in zwei Ebenen und Hartstrahltechnik beinhalten sollte. Auch die Computertomographie (CT) des Thorax gehört bei Verdacht auf Lungenkarzinom zur Basisdiagnostik, sie wird spätestens im Rahmen des Stagings (s.u.) zwingend notwendig. Da, wie bereits weiter oben erwähnt, die Prognose der Erkrankung sowie die Therapieentscheidung wesentlich von der histologischen Differenzierung des Tumors abhängt und ausschließlich das Vorliegen einer positiven Histologie beweisend für die Diagnose des Lungenkarzinoms ist, wird als nächster diagnostischer Schritt eine Bronchoskopie durchgeführt, deren Ziel bei sichtbarem endobronchialen Tumor die diagnostische Biopsie der Bronchialschleimhaut ist. Ansonsten können unter Durchleuchtung Biopsien und Bürstenabstriche des peripheren Tumors durchgeführt werden. Ist dies nicht möglich, wird in jedem Falle ein Tumorzellnachweis durch eine Bronchiallavage und postbronchoskopische Sputumzytologie versucht. Bei Verdacht auf peribronchialen /trachealen Lymphknotenbefall kann auch eine transbronchiale /-tracheale Punktion durchgeführt werden. Kann die Diagnose weder histologisch noch zytologisch gesichert werden, so wird zunächst eine Wiederholungsbronchoskopie, ggf. auch in starrer Technik durchgeführt. Führt auch diese zu keinem sicheren Ergebnis, wie dies z.B. bei solitären, peripher gelegenen Rundherden der Fall sein kann, so wird, abhängig vom Allgemeinzustand und der Belastbarkeit des Patienten, zu den nächst invasiveren Diagnostikmöglichkeiten übergegangen. Zu nennen sind hier die Thorakoskopie bzw. die explorative Thorakotomie, bei funktioneller Inoperabilität des Patienten auch die transthorakale Feinnadelbiopsie.^{6, 34, 49}

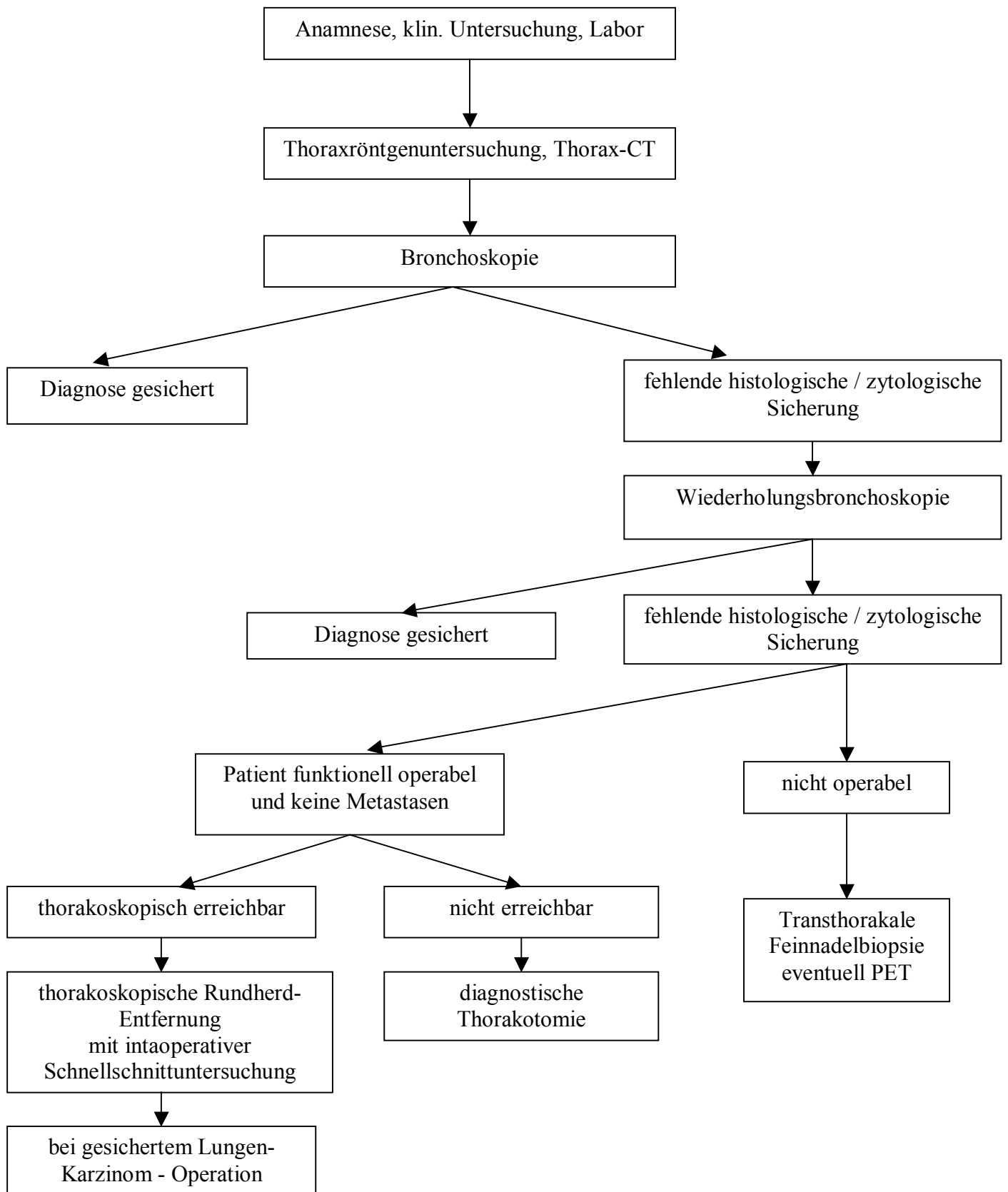


Abb.1 Basisdiagnostik bei Vd.a. Lungenkarzinom und weitere Abklärung eines diagnostizierten Rundherdes

Ist durch die o.g. Diagnostik die Diagnose eines Lungenkarzinoms gesichert, so schliesst sich im Rahmen der Therapieplanung das diagnostische Staging an. Dieses dient ausserdem der prognostischen Einschätzung und der Qualitätskontrolle der Behandlung. Ziel der Staginguntersuchungen ist die Einteilung des Tumors in ein definiertes Stadium. Die Stadieneinteilung erfolgt in der Regel anhand der TNM-Klassifikation (siehe Anhang II).^{6, 49} Die TNM-Klassifikation ermöglicht eine stadiengerechte Tumorthherapie für jedes Lungenkarzinom. Für die Einteilung in ein TNM-Stadium ist einerseits die genaue Bestimmung der Verhältnisse im Thorax, also Lokalisation, Grössenmessung und Ausdehnung des Tumors, sowie mediastinaler Lymphknotenbefall vonnöten. Andererseits ist zur Sicherung bzw. zum Ausschluss von Fernmetastasen die Beurteilung anderer Organsysteme, vor allem von Leber, Nebenniere, Schädel und Skelettsystem, als die häufigsten Metastasierungsorte des Lungenkarzinoms, unerlässlich. Hier sind die Computertomographie des Thorax sowie des Abdomens, die Sonographie des Abdomens und die Skelettszintigraphie anzuführen. Gegebenenfalls können die Untersuchungen durch die Kernspintomographie oder das Positronen-Emissions-Tomogramm (PET) ergänzt werden. Vor allem beim kleinzelligen Lungenkarzinom sind zusätzlich bei ansonsten lokal begrenztem Tumor (Limited Disease) ein Computertomogramm des Schädels sowie eine Beckenkammpunktion zur Knochenmarksbiopsie durchzuführen.

Die verschiedenen Staginguntersuchungen werden von Fall zu Fall individuell und je nach Fragestellung eingesetzt. In neuerer Zeit gehört auch die immunologische Diagnostik, hier v.a. die Bestimmung der Tumormarker zu den routinemässig durchgeführten Staginguntersuchungen.⁹⁸

Schliesslich bleibt noch die präoperative Funktionsdiagnostik zu erwähnen, die bereits vor Durchführung von invasiven diagnostischen Lokalisationsmassnahmen bzw. im Falle der Entscheidung für eine potentiell kurative Operation durchzuführen ist. Hierzu gehören die Lungenfunktionsdiagnostik mit einfacher und erweiterter Spirometrie, Belastungsuntersuchung bis hin zur Spiroergometrie sowie die Perfusionsszintigraphie und die kardiale präoperative Funktionsdiagnostik mit Ruhe-, ggf. Belastungs-EKG und Echokardiographie.^{49, 55}

1.1.5 Therapie

Die Therapie des Lungenkarzinoms erfolgt, wie schon mehrfach erwähnt, entsprechend der Histologie und der Tumorausbreitung sowie des Alters, des Allgemeinzustandes, der funktionellen Situation und den Begleiterkrankungen des Patienten. Es erscheint daher sinnvoll, den Überblick über die heute geltenden Therapierichtlinien getrennt für das kleinzellige und das nichtkleinzellige Lungenkarzinom darzustellen.

Da das kleinzellige Lungenkarzinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem Grossteil der Fälle bereits metastasiert ist, ist es in allen Stadien als systemische Erkrankung zu betrachten und zu therapieren. Dies bedeutet, dass auch in allen Fällen mit lokalisierter, auf den Thorax beschränkter Erkrankung (Limited Disease) eine zytostatische Therapie zwingend ist. Eine Operation mit kurativer Zielsetzung kommt lediglich im Frühstadium der Erkrankung (T1N0M0) in Frage, auch hier muss anschliessend eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Bei allen weiteren Fällen im Stadium „Limited Disease“ hat sich ein multimodaler Ansatz gegenüber der Monotherapie durchgesetzt. So kombiniert man heute innerhalb verschiedener Studienprotokolle eine entweder neoadjuvante Chemotherapie mit anschliessender sekundärer Operation und adjuvanter zytostatischer Therapie oder eine primäre Chemotherapie mit entweder simultaner oder sequentieller Radiotherapie.^{34, 93} Für die prophylaktische Schädelbestrahlung im Stadium „Limited Disease“ wurde gezeigt, dass sie bei Patienten in Vollremission die Häufigkeit von Hirnmetastasen signifikant senken und damit auch einen geringen Vorteil bezüglich des Überlebens erbringen konnte.^{3, 93}

Im bereits metastasierten Stadium des kleinzelligen Lungenkarzinoms (Extensive Disease) ist ein kurativer Therapieansatz nicht mehr möglich. Im Zentrum steht hier die palliative, systemische Chemotherapie. Weitere palliative Massnahmen wie die palliative Radiatio und in sehr seltenen Fällen die palliative Operation sind abhängig von Allgemeinzustand, individuellem Krankheitsverlauf und unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen zu erwägen.^{34, 93}

Beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom steht im Falle der Operabilität die potentiell kurative Resektion des Tumors mit systematischer Lymphknotendissektion klar im Vordergrund. Aufgrund nach wie vor enttäuschender Langzeitergebnisse bezüglich Remission und Überleben werden auch hier die Therapieergebnisse durch multimodale Ansätze zu verbessern gesucht. Bei Operation in den Tumorstadien I und II (siehe Anhang II) hat man den Effekt einer adjuvanten Zusatztherapie untersucht. Mehrere Arbeiten hierzu konnten zunächst keinen Vorteil für die Verwendung einer adjuvanten Chemotherapie

zeigen.⁵⁶ Auf der Jahrestagung der ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) wurden 2004 erstmalig 2 in Abstract-Form vorliegende Studien präsentiert, die beide einen Überlebensvorteil für Patienten zeigten, welche nach Operation eine adjuvante Chemotherapie erhielten.^{48, 104} Die Verwendung einer adjuvanten Strahlentherapie ist nach derzeitigem Kenntnisstand sowohl bei den frühen Stadien I und II wie auch beim fortgeschrittenen Stadium IIIa (siehe Anhang II) nicht indiziert, da bisher keine klaren Vorteile für dieses Vorgehen festgestellt werden konnten.⁵⁶ Beim operablen Stadium IIIA wird im Rahmen verschiedener Studienprotokolle zusätzlich untersucht, ob sich die Langzeitergebnisse durch neoadjuvante Chemo- und/oder Radiotherapie verbessern lassen. Obwohl die Ergebnisse einiger Studien durchaus für die Verwendung einer primären Chemotherapie sprechen, ist diese heute, ebenso wie die neoadjuvante bzw. adjuvante Strahlentherapie kein Standard.

Bei lokal fortgeschrittenen, nicht operablen Befunden (Stadien IIIA und IIIB) (siehe Anhang II) gilt ausserhalb von Studienprotokollen immer noch die alleinige Strahlentherapie als der Standard.^{93, 107} Die Ergebnisse dieses Therapieverfahrens machten allerdings deutlich, dass die Notwendigkeit zur Suche nach neuen und wirksameren Ansätzen dringend gegeben ist. Das mittlere Überleben lag in mehreren Studien zu Beginn der achtziger Jahre unter alleiniger Radiatio bei lediglich 6-13 Monaten, mit Fünf-Jahres-Überlebensraten zwischen 2 und 10%.^{25, 61} In verschiedenen Studien wurden bis heute unterschiedliche multimodale Ansätze geprüft. Im Vordergrund steht hier die Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie. Der Ansatz ist entweder ein neoadjuvanter, wobei das Ziel die Resektabilität ist oder aber eine primäre Therapie. Primär bedeutet in diesem Fall, dass die kombinierte Radio-/Chemotherapie als einziges potentiell kuratives Mittel, ohne die Zielsetzung einer späteren operativen Therapie verwendet wird. In einigen Studien konnten im Gegensatz zur alleinigen Strahlentherapie sowohl die Langzeitremissionsraten wie auch die mediane Überlebenszeit und das Ein-, Zwei- und Dreijahresüberleben durch kombinierte Radio-/Chemotherapie verbessert werden.^{35, 71, 91, 92} In den letzten Jahren sind daher eine Reihe von verschiedenen multimodalen Therapieansätzen untersucht worden. Dabei spielt die sekundäre Operation nach primärer, neoadjuvanter Bestrahlung eine bis heute eher untergeordnete Rolle. Die Betonung liegt vielmehr in der Kombination von Radio- und Chemotherapie. Hierbei sind sowohl sequentielle wie auch simultane Applikationsschemata zur Anwendung gelangt. Berücksichtigung finden in der Chemotherapie vor allem die Substanzen, für die eine Wirkung beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom nachgewiesen ist und die keine erhöhte Toxizität in Kombination mit der Strahlentherapie aufweisen. Zunächst kamen mehrere

Studien zu vergleichbaren Ergebnissen, sowohl unter alleiniger Strahlentherapie als auch unter neuen, kombinierten Therapieansätzen, in denen kein Vorteil für die zusätzliche Gabe einer Chemotherapie festzustellen war.^{73, 75} In einigen neueren Studien jedoch lässt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der kombinierten Radiochemotherapie konstatieren.

Eine Meta-Analyse zeigte bereits 1995, dass die Kombination von Strahlen- und Chemotherapie einen Überlebensvorteil bezüglich des 1- und 2-Jahresüberleben bietet.⁷¹

Da für die kombinierte Therapie bislang kein einheitlicher Standard bezüglich eines Therapieprotokolls etabliert werden konnte, sollte ein solcher multimodaler Ansatz dem Patienten nach wie vor nur im Rahmen von klinischen Studien angeboten werden. Mögliche Optionen sind eine reine Induktionschemotherapie gefolgt von der Strahlentherapie, eine simultane Radiochemotherapie, eine anschließende Konsolidierungschemotherapie oder Kombinationen aus diesen Vorgehensweisen.

Für die **sequentielle Radiochemotherapie** konnten einige Studien einen signifikanten Überlebensvorteil sowohl der mittleren Überlebenszeit als auch der Ein-, Zwei- und Dreijahresüberlebensrate im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie zeigen.^{35, 65} Auch in der von Sause W. et al. 1999 durchgeführten Phase III Studie⁹¹, in der die sequentielle Chemotherapie mit einer Standardstrahlentherapie einerseits und einer intensivierten, hyperfraktionierten Radiatio andererseits verglichen wurde, zeigte die Kombination von Strahlen- und Chemotherapie einen milden, aber dennoch statistisch signifikanten Überlebensvorteil sowohl gegenüber der alleinigen Standardstrahlentherapie als auch gegenüber der hyperfraktionierten Radiatio. Auch die **simultane Applikation von Chemo- und Radiotherapie** war der alleinigen Strahlentherapie signifikant überlegen⁹² und zeigte sich außerdem bei Curran AJ, Scott C, Langer C et al. (2000)³¹ sowie bei Furuse et al.³⁹ (1999) im direkten Vergleich mit der sequentiellen Radio-Chemotherapie als vorteilhaft. Während die Induktionstherapie in Kombination mit der Strahlentherapie die Überlebensraten durch Reduktion des Auftretens von Fernmetastasen verbessern zu scheint, konzentriert sich die simultane Radiochemotherapie auf die Reduktion der lokalen Rezidivrate und führt somit als Konsequenz zur Verbesserung des Überlebens.⁶¹

Liegt ein Stadium IV (siehe Anhang II) vor, sind also bereits Fernmetastasen nachgewiesen worden, ist die Therapieintention als rein palliativ anzusehen. Sowohl Radio- als auch Chemotherapie sind hier wirksam. Bei der Radiotherapie besteht ausser der extrakorporalen auch die Möglichkeit der endoluminalen Bestrahlung. Der Stellenwert der systemischen Chemotherapie wurde ebenfalls in Metaanalysen untersucht: durch die Chemotherapie konnte es meist zu einer besseren Lebensqualität und einem etwas längerem Überleben.^{69, 95}

Weitere palliative Therapieverfahren sind die bronchoskopische Lasertherapie (auch nach Vorbehandlung mit Fotosensibilisatoren= Fotodynamische Therapie), sowie die Einlage von Stents in das Bronchialsystem. Alle genannten palliativen Verfahren können in Kombination mit einer adäquaten Analgetikatherapie und beispielsweise durch Gabe von Bisphosphonaten bei Knochenmetastasen die Lebensqualität des Patienten entscheidend verbessern.^{34, 55}

1.2 Zielsetzung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt bei ca. 40% der Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom eine mediastinale kontralaterale Lymphknotenmetastasierung und damit ein lokal fortgeschrittenes, nicht operables Krankheitsbild (Stadium IIIB) (siehe Anhang II) vor. Im Stadium IIIA kann eine funktionelle oder technische Inoperabilität bestehen, die ebenfalls die kurative Operation aus dem Therapiekonzept ausschließt. Es ist also wenig verwunderlich, dass die Therapie des lokal fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums in den letzten Jahrzehnten einen Brennpunkt der klinischen Forschung im Bereich der Thoraxchirurgie und Pneumologie dargestellt hat.⁶¹ Besonders angesichts der bis heute unbefriedigenden Langzeitergebnisse und der nach wie vor schlechten Prognose dieses fortgeschrittenen Stadiums ist die Suche nach und die Etablierung von neuen, wirksameren Therapieverfahren ein sehr aktuelles Problem.

In der hier vorgestellten Studie wird der alleinigen Strahlentherapie im Anschluss an eine Induktionstherapie eine kombinierte, simultane Radio-/Chemotherapie nach derselben Induktionstherapie gegenübergestellt. Die Studie vereint somit beide oben genannte Ansätze in einem gemeinsamen Therapiearm (sequentielle und simultane Radio-/Chemotherapie), wobei die Dosis der Chemotherapie während der Strahlentherapie relativ niedrig gewählt wurde.⁵⁸ Dies als Versuch, die als deutlich höher beschriebene Toxizität der simultanen Radio-/ Chemotherapie im Vergleich zur sequentiellen Therapie zu vermeiden und trotzdem von ihrer günstigen Wirkung auf das Überleben der Patienten zu profitieren.³⁹ Als Induktionschemotherapie wurden zwei konventionelle Zyklen mit Paclitaxel und Carboplatin, als Chemotherapie während der Bestrahlung Paclitaxel wöchentlich gewählt. Als Zielsetzungen der Studie galten der Vergleich des medianen Überlebens zwischen beiden Therapiearmen, sowie der Vergleich der Remissionsdauer.⁵⁸ Als Nebenziele wurden die vergleichende Evaluation der Toxizitäten und des Tumoransprechens angegeben. Die Ergebnisse konnten im September 2006 im Journal of Clinical Oncology publiziert werden.⁵⁷

Die hier vorgestellte Arbeit hat die Nebenziele der zugrunde liegenden klinischen Studie zu ihren Hauptzielen gemacht. Sie konzentriert sich auf die Präsentation und Evaluation der Toxizitäten in beiden Therapiearmen. Hier wird vor allem die Frage bearbeitet, ob bestimmte Faktoren oder Parameter, einzeln oder in Kombination, das Nebenwirkungsspektrum der Therapie positiv oder negativ beeinflussen. Als zweites Hauptziel der Arbeit gilt der Vergleich der Ansprechrate (=Response) zwischen den beiden Therapiearmen. Auch hier wird der Frage nach einflussnehmenden, sog. prognostischen bzw. prädiktiven Faktoren nachgegangen.

2. METHODIK

2.1 Studientyp

Bei der Studie, die der hier vorgestellten Arbeit zugrunde liegt, handelt es sich um eine multizentrische, prospektive, randomisierte, klinische Phase III Studie. Insgesamt 30 Behandlungszentren deutschlandweit nahmen an ihr teil. Die Entwicklung und Koordination der Studie wurde von den beiden leitenden Zentren, der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg und der Pneumologie, Klinikum Innenstadt München übernommen. Der erste Patient wurde am 30. Juli 1997 in die Studie eingeschlossen, der letzte am 7. Mai 2002, die Rekrutierung insgesamt betrug also etwa fünf Jahre. Zwei Therapiearme wurden bei Patienten mit inoperablem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium IIIA/IIIB vergleichend gegenüber gestellt, der eine enthielt eine sequentielle Chemotherapie gefolgt von einer simultanen Radio-/Chemotherapie, der andere dieselbe sequentielle Chemotherapie, gefolgt von einer alleinigen Strahlentherapie.

2.2 Studienprotokoll

In die Studie wurden ausschliesslich Patienten mit einem messbaren und nachgewiesenen, nicht resektablen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom eingeschlossen und anschliessend nach folgendem Protokoll beurteilt und therapiert: Zunächst erhielt jeder Patient ein sog. Basisstaging mit dem Ziel, die Tumorgrosse und seine Ausdehnung, sowie den

Lymphknotenbefall der Lunge und des Mediastinums als Ausgangsbasis für die Therapiebeurteilung zu dokumentieren. Die Untersuchung beinhaltete weiterhin eine erweiterte Lungenfunktion. Anschliessend erhielt jeder Patient eine aus zwei Zyklen bestehende Chemotherapie (sog. Induktionstherapie) mit dem Taxolderivat Paclitaxel (Bristol-Myers Squibb®) und dem platinhaltigen Zytostatikum Carboplatin. Die Dosierungen der Chemotherapeutika orientierten sich an der korrespondierenden, ebenfalls von der Studienleitung durchgeführten Phase II Studie¹⁰³, sowie entsprechenden Ergebnissen in der themenverwandten Literatur (siehe Abschnitt 2.2.2). Nach Ende der Chemotherapie wurde in der siebten Woche ein erneutes Staging durchgeführt, welches entscheidend für die Randomisierung der Patienten in einen der beiden Therapiearme war. (siehe Anhang VIIc) Patienten mit einer progredienten Erkrankung wurden nicht randomisiert und somit nicht weiter im Rahmen des Studienprotokolls therapiert. Falls das Tumoransprechen so gut war, dass der Chirurg jetzt den Tumor für operabel hielt, wurde der Patient ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen und operiert. Lag das Ansprechen des Tumors zwischen kompletter Remission und stabiler Erkrankung, erfolgte die Randomisierung der Patienten in je einen der beiden Therapiearme. Sie unterzogen sich entweder einer sechswöchigen alleinigen Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 60Gy oder einer kombinierten sechswöchigen Behandlung derselben Strahlentherapie und zusätzlicher, wöchentlicher Paclitaxelgabe (siehe Abschnitt 2.2.5). Vier Wochen nach Ende der Bestrahlung wurde bei allen Patienten eine Thoraxröntgenaufnahme zur Erfassung einer eventuellen Strahlenpneumonitis durchgeführt. Spätestens drei Monate nach Bestrahlungsende, wurde, analog zu Basis- und Zwischenstaging, das Abschlussstaging zur Remissionsbeurteilung durchgeführt. (siehe Anhang VIIe) Anschliessend erfolgte zur Bestimmung der Remissionsdauer alle drei Monate eine Nachbeobachtung des Patienten. Eine Übersicht des Studienprotokolls bietet Abbildung 2.

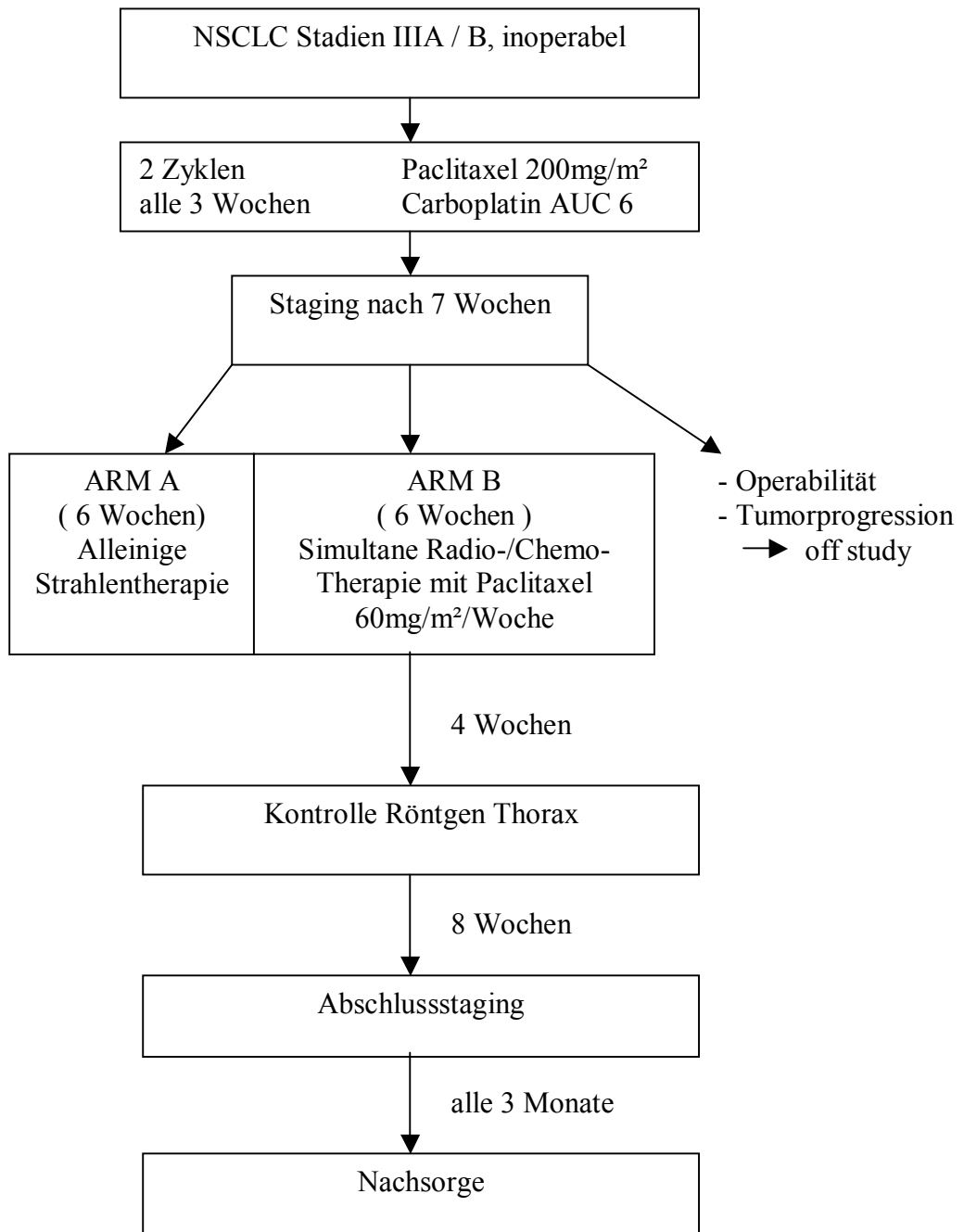


Abb. 2 Flussdiagramm mit Übersicht über Studienprotokoll

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Um nach dem der Studie zugrunde gelegten Behandlungsplan therapiert werden zu können, war von den Patienten jedes der folgenden Kriterien zu erfüllen: Bei der Erkrankung musste ein histologisch oder zytologisch gesichertes, nicht resektables, nichtkleinzelliges und sowohl chemo- als auch radiotherapeutisch nicht vorbehandeltes Lungenkarzinom entweder im Stadium IIIB oder im Stadium IIIA vorliegen, bei letzterem nur, wenn der Patient als funktionell inoperabel eingestuft worden war oder die Operation von Seiten des Patienten abgelehnt wurde. Bei zytologischem Tumornachweis war der Materialgewinn ausschliesslich durch Bürstenabstrich bzw. durch eine Nadelaspiration zulässig, nicht aber die zytologische Diagnose anhand von Sputum. Der Tumor sollte bei Diagnosestellung messbar oder zumindest evaluierbar sein. Bei Stadium IIIB wurde, wenn der Patient als funktionell operabel eingestuft werden konnte, eine Mediastinoskopie zur endgültigen histologischen Abklärung des Lymphknotenstatus empfohlen. Eine Stadienabsicherung durch Mediastinoskopie war auch und vor allem im Stadium IIIA durchzuführen. Die Patienten hatten mindestens 18 und höchstens 75 Jahre alt zu sein, einen Allgemeinzustand gemäss Karnofsky-Index von mindestens 70% (siehe Anhang III) und eine geschätzte Lebenserwartung von 12 Wochen und mehr vorzuweisen haben. Die unteren hämatologischen Grenzwerte bei Behandlungsbeginn wurden bei der Neutrophilenzahl (ANZ) auf $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (absolute Neutrophilenzahl), bei den Leukozyten auf $\geq 3,0 \times 10^9$, bei den Thrombozyten auf $\geq 150 \times 10^9/l$ festgesetzt. Das Gesamtbilirubin durfte das 1,25-fache, die SGOT und die SGPT das 3-fache der oberen Grenze des Normbereichs⁵³ nicht überschreiten. Auch das Kreatinin musste unterhalb des 1,25-fachen des Normbereichs liegen und die gemessene Kreatinin-Clearance mindestens 60ml/min betragen.⁵³ Patienten mit einer Polyneuropathie \geq WHO Grad 2 (siehe Anhang V), bekannten Herzrhythmusstörungen oder einem weniger als sechs Monate zurückliegenden Myokardinfarkt, sowie bei komplettem Darmverschluss, einer aktiven Infektion zu Behandlungsbeginn oder einer vorherigen allergischen Reaktion auf Cremophor-haltige Medikamente (z.B. Teniposid oder Cyclosporin) durften nicht in die Studie eingeschlossen werden. Ausschlusskriterien waren ausserdem das Vorliegen eines Zweitmalignoms, ausgenommen der nicht-melanomatöse Hautkrebs, sowie ein kurativ behandeltes Carcinoma in situ der Zervix, Schwangerschaft und Stillzeit. Bei Vorliegen einer Retentionspneumonie lag die Aufnahme des Patienten in das Studienprotokoll im Ermessen des behandelnden Arztes. Schliesslich musste von jedem Patient nach adäquater Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie vorliegen.

2.2.2 Therapie

2.2.2.1 Induktionschemotherapie

Die initial bei allen Patienten durchgeführte, kombinierte Chemotherapie setzte sich aus zwei Zyklen der Substanzen Paclitaxel und Carboplatin zusammen. Am Tag 1 der Chemotherapie wurde jedem Patienten Paclitaxel als kontinuierliche 3-Stunden-Infusion und anschließend Carboplatin als 15-60-minütige Kurzinfusion intravenös verabreicht. Hierbei betrug die Paclitaxeldosierung jeweils 200 mg/m^2 . Zur Berechnung der Körperoberfläche waren jeweils aktuelle Körpergröße und aktuelles Körpergewicht zu verwenden. Die Carboplatindosis wurde aufgrund des Serumkreatininwertes (mg/ml) mittels der Calvert-Formel und eines Dosierungsschiebers berechnet, um eine AUC (area under the curve) von 6 zu erhalten.²⁰ 30 Minuten vor Beginn der Paclitaxelinfusion wurde den Patienten jeweils ein Glukokortikoid (Empfehlung der Studienzentrale: Dexamethason 20mg bzw. Entsprechendes), sowie ein H1-Rezeptorenblocker (Empfehlung: Clemastin 2mg bzw. Entsprechendes) und ein H2-Rezeptorenblocker (Empfehlung: Cimetidin 300mg bzw. Entsprechendes) zur Prophylaxe einer Hypersensitivitätsreaktion als Prämedikation intravenös verabreicht. Dieselbe Medikationsverabreichung, in identischer Dosis und Abfolge der Medikamentengabe, erfolgte jeweils am Tag 22 der Chemotherapie. Bei Bedarf war der Einsatz von Antiemetika und weiteren Behandlungsmassnahmen zur Bekämpfung von mit der Tumorerkrankung bzw. ihrer Therapie zusammenhängenden Symptomen im Rahmen der Studie gewährleistet.

2.2.2.2 Simultane Radio-/Chemotherapie: Strahlentherapie

Alle Patienten mit stabiler Erkrankung oder partieller bzw. kompletter Remission, die nicht operiert werden konnten, wurden von der Studienzentrale in einen der beiden Therapiearme randomisiert. In beiden Fällen unterzogen sich die Patienten einer mindestens sechswöchigen Strahlentherapie (60 – 66 Gy). Bestrahlungstechnik und Strahlenqualität wurden primär am Zielvolumen und an den individuellen anatomischen Verhältnissen des Patienten orientiert (sog. konformierende Bestrahlungsplanung). Die sorgfältige Planung mittels Linearbeschleuniger, Computertomographie und computergestütztem Bestrahlungsplanungssystem diente als Grundlage der Strahlentherapie und sollte von Beginn der Bestrahlungsserie an eine möglichst exakt dosierte und homogene Strahlenverteilung im Tumorgebiet garantieren. Vorgeschrieben waren ebenfalls eine Simulatorüberprüfung vor

Therapiebeginn mittels Anfertigung von Simulationsaufnahmen und die Überprüfung der Bestrahlung durch Verifikationsfilme am Bestrahlungsgerät. Bei der Bestrahlung war eine Photonenenergie von mindestens 6 MV zu verwenden. Die Strahlentherapie bestand aus jeweils zwei Bestrahlungsserien. Zunächst erfolgte die Applikation von 50 Gy Gesamtdosis normofraktioniert ⁸⁵ über fünf Wochen bei Einzeldosen von 2,0 Gy pro Tag (5x pro Woche). Das Zielvolumen dieser ersten Bestrahlungsserie enthielt außer dem Primärtumor mit einem Sicherheitsabstand von 1-2 cm und den makroskopisch befallenen hilären Lymphknoten, das gesamte beidseitige mediastinale Abflussgebiet mit einem weiteren Sicherheitssaum von 1 cm. Die Supraklavikulargruben wurden nur bei ausgedehntem mediastinalen Befall und bei Oberlappentumoren à priori mitbestrahlt. Des Weiteren erfolgte die Mitbestrahlung der supraklavikulären sowie auch der kontralateralen Lymphknoten nur bei makroskopisch sichtbarem Metastasenbefall. Die zweite Bestrahlungsserie, die möglichst ohne Pause im Anschluss an die erste durchzuführen war, enthielt als klinisches Zielvolumen lediglich den makroskopischen Primärtumor, sowie makroskopisch sichtbare Lymphknotenmetastasen. Sie wurde als sog. Boost, mit 10 bis 16 Gy bei Einzeldosen von 2,0 Gy pro Tag (5x pro Woche) appliziert. Die effektive Tumordosis betrug demnach insgesamt 60 – 66 Gy. Da diese Dosis als Minimaldosis anzusehen ist, galt ihre Unterschreitung als grundsätzlich nicht mit dem Studienprotokoll vereinbar. Die bis zu 10%ige Dosiserhöhung blieben dem Ermessen des behandelnden Strahlentherapeuten überlassen. Eine Behandlungsverlängerung von bis zu fünf Tagen aufgrund von Bestrahlungspausen wurden für die Einhaltung des Studienprotokolls als tolerierbar angesehen. Die Beschränkung auf eine Maximaldosis von 42 Gy am Spinalkanal war einzuhalten. Vor Beginn der simultanen Radio-/Chemotherapie musste die Granulozytenzahl mindestens 2000 Zellen/mm³, die Thrombozytenzahl mindestens 100 000 Zellen/mm³ betragen. Bei Nichterreichen dieser Werte wurde die Bestrahlung zunächst um eine Woche verschoben. Engmaschige Blutkontrollen (2 x wöchentlich) waren im Fall einer verzögerten Erholung durchzuführen, mit denen die möglichst baldige Weiterbehandlung des Patienten sichergestellt werden sollte.

2.2.2.3 Simultane Radio-/Chemotherapie: Chemotherapie

Bei den Patienten, die in den entsprechenden Therapiearm randomisiert worden waren, erfolgte die Applikation der Strahlentherapie in den Wochen 1-6. Zusätzlich wurde ihnen Paclitaxel an den Tagen 1/8/15/22/29/36 wie hier beschrieben verabreicht. An den jeweiligen Tagen erfolgte die Paclitaxelgabe bis zu sechs Stunden vor der Strahlentherapie als 1-

Stunden-Infusion intravenös. Die Dosierung betrug 60mg/m² pro Gabe. Auch eine Prämedikation bestehend aus Glukokortikoid, H1- und H2-Blockern wurde den Patienten, analog zur kombinierten Chemotherapie, ca. 30 Minuten vor Beginn der Paclitaxel-Infusion intravenös verabreicht. Während der Strahlentherapie musste vor jeder Paclitaxelgabe die Granulozytenzahl mindestens 2000 Zellen/mm³ und die Thrombozytenzahl mindestens 100 000 Zellen/mm³ betragen. War dies nicht der Fall, wurde die Paclitaxel-Gabe für eine Woche ausgesetzt, die Bestrahlung dagegen fortgeführt. Sank die Granulozytenzahl unter 1000 Zellen/mm³ wurde auch die Bestrahlung pausiert, solange, bis der Granulozytenwert wieder über 1500 Zellen/mm³ angestiegen war. Als Begleittherapie wurden bei Bedarf Antiemetika, sowie weitere palliative und supportive Behandlungsmaßnahmen von mit der Tumorerkrankung zusammenhängenden Symptomen im Rahmen der Studie angeboten. Die Gabe anderer antineoplastisch wirksamer Substanzen hingegen war mit dem Studienprotokoll nicht zu vereinbaren. Dasselbe galt auch für eine Hormon- oder Immuntherapie während der simultanen Radio-/Chemotherapie. Im Studienprotokoll wurde zudem von der Gabe von Wachstumsfaktoren wie G-CSF und GM-CSF ⁶⁷ während der Verabreichung von Paclitaxel und Radiotherapie abgeraten.

2.2.3 Diagnostik und Staging

Vor Beginn der Behandlung war eine umfassende Untersuchung des Patienten einschließlich der Tumorparameter vorgeschrieben. Alle in dieser Untersuchung erfassten Daten waren innerhalb von zwei Wochen vor Rekrutierung des Patienten in die Studie zu erheben, um als Ausgangsbasis für den weiteren Verlauf unter der jeweiligen Therapie verwendet werden zu können. Zu den in dieser Ausgangsuntersuchung angewendeten Verfahren zählten ausser der Anamnese und der gründlichen klinischen Untersuchung des Patienten einschliesslich einer orientierenden neurologischen Untersuchung sowie eines EKG's, auch die Beantwortung eines „Quality of life“ Fragebogens (QLQ, *Quality of Life Questionnaire* 30 der EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of cancer*). Außerdem war eine Lungenfunktion inklusive der Bestimmung der Diffusionskapazität und schließlich auch, wie bereits oben ausgeführt, eine Bronchoskopie durchzuführen. An bildgebenden Verfahren wurden die Sonographie des Abdomens, die Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen, die Computertomographie des Thorax und der Nebennierenregion mit Kontrastmittel, sowie die Skelettszintigraphie empfohlen. Eine Computertomographie des Schädels war nur bei

vorliegender neurologischer Symptomatik durchzuführen. Die vorgeschriebenen Laboruntersuchungen enthielten außer der Erfassung hämatologischer Parameter wie Hämoglobin, Leukozytenzahl mit Differentialblutbild und Thrombozytenzahl auch die üblichen Serumparameter sowie Bestimmung der Leberenzyme und Messung des Gesamtkreatinins und der Kreatinin-Clearance. Nach Beginn der Therapie war vor jedem weiteren Chemotherapiezyklus eine erneute Anamnese und klinische Untersuchung mit orientierender neurologischer Untersuchung, sowie eine erneute Beantwortung des „Quality of life“ Fragebogens durchzuführen, ausserdem war die Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen jeweils zu wiederholen. Vor Beginn des zweiten Zyklus der Induktionstherapie war zusätzlich die Überprüfung von sGOT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure und Elektrolyten im Serum vorgeschrieben.

Die wöchentliche Durchführung eines Differentialblutbildes zur Erfassung der Hämatotoxizität galt nach dem ersten Chemotherapiezyklus für alle weiteren, auch während der kombinierten Radio-/Chemotherapie, als verpflichtend.

Untersuchungen, v.a. bildgebende Verfahren zur Tumormessung, wurden ausser im Basisstaging jeweils im Zwischenstaging nach dem zweiten Zyklus der Induktionstherapie und im Abschlussstaging drei Monate nach Ende der Bestrahlung durchgeführt.

Voraussetzung war, dass die jeweiligen, ursprünglich verwendeten Methoden zur Krankheitserfassung auch bei den folgenden Untersuchungen wieder angewendet wurden.

2.2.4 Toxizitäten

Die Toxizitäten wurden im Verlauf der Studie nach jedem Therapiezyklus in dafür vorgesehenen Dokumentationsbögen (siehe Anhang IVa,b) erfasst und entsprechend den Kriterien der WHO kategorisiert (siehe Anhang V). Das Studienprotokoll enthielt zudem die Vorgabe, Nebenwirkungen, die sich nicht mit der WHO-Klassifizierung erfassen ließen, nach folgendem Schema zu dokumentieren:

Grad 0= keine Toxizität

Grad 1= geringe Toxizität

Grad 2= mässige Toxizität

Grad 3= schwere Toxizität

Grad 4= lebensbedrohliche Toxizität

Die Autorin hat sich zum Zwecke der Zusammenfassbarkeit und zur Vereinfachung der statistischen Auswertung erlaubt, die nicht unter WHO-Kriterien einzuordnenden Beschreibungen von Toxizitäten, häufig zusätzlich vom behandelnden Arzt frei in die Dokumentationsbögen eingetragen, statt dessen anhand der CTC-Klassifizierung, Version 2.0 zu kategorisieren.¹² Die entsprechenden, in dieser Arbeit aufgeführten Nebenwirkungen sind zur Unterscheidung jeweils durch die Fussnote _{CTC} gekennzeichnet. Alle zum Abbruch der Therapie führenden Toxizitäten waren bis zu ihrem Abklingen bzw. ihrer Stabilisierung vom jeweils behandelnden Arzt zu dokumentieren. Signifikante Nebenwirkungen waren der Studienkoordination von jedem teilnehmenden Zentrum innerhalb 24 Stunden telefonisch, sowie innerhalb von drei Tagen schriftlich zu melden. Auch hierzu lag den Teilnehmern ein standardisierter Dokumentationsbogen vor (siehe Anhang IVc). Im Todesfall war bei durchgeführter Autopsie eine Kopie des Autopsieberichts beizufügen. Den Teilnehmern wurde ausserdem nahegelegt, entsprechende Nebenwirkungen, sowie weitere lebensbedrohliche Erscheinungen und Todesfälle der lokalen, die Studie überwachenden Kommission zu melden. Die Meldung an BfARM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), Hersteller bzw. dem Bund der Arzneimittel-Kommentierende-Ärzte lag anschließend in der Verantwortung der Studienzentrale.

Im Folgenden soll eine kurze Übersicht über zu erwartende Nebenwirkungen bzw. über bekannte, unter den jeweiligen Therapieverfahren auftretende Nebenwirkungsmuster sowohl für die Strahlentherapie, als auch für die Substanzen Paclitaxel und Carboplatin dargestellt werden.

Bei der Strahlentherapie handelte es sich in dieser Studie um ein übliches strahlentherapeutisches Vorgehen, welches auch ausserhalb von Studien Anwendung findet.^{68,107} Die häufigsten diese Therapie begleitenden Toxizitäten waren daher als bekannt vorausgesetzt. Bei einer normofraktionierten Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 60 Gy, in der keine Einzeldosis die 2,0 Gy übersteigt, sind an akuten Nebenwirkungen vor allem eine Ösophagitis, sowie in geringerem Ausmass akute Hautreaktionen zu finden.^{68,85} Bei alleiniger Strahlentherapie liegt die Inzidenz einer Ösophagitis mit einem Schweregrad III nach WHO Klassifizierung (siehe Anhang V) bei ca. 1,5%. Es ist ausserdem bekannt, dass die Toxizität bei kombinierter Gabe mit Paclitaxel dosisabhängig ansteigt.⁸⁵ Ebenfalls kann die kombinierte Radio-/Chemotherapie einen Anstieg der Knochenmarkstoxizität bewirken.⁶⁸ An subakuten Nebenwirkungen ist vor allem die Strahlenpneumonitis zu nennen. Sie tritt bei ca. 10-15% der Patienten mit einer Latenz von vier bis sechs Wochen nach stattgefundener Bestrahlung auf und ist in ihrer Ausprägung sowohl dosis-, als auch volumenabhängig.⁸⁵ Bei

der Bestrahlungsplanung ist daher auf eine sorgfältige Lungenschonung zu achten. Zur frühzeitigen Erfassung der Strahlenpneumonitis war eine Röntgenuntersuchung des Thorax 4 Wochen nach Ende der Strahlentherapie für alle Patienten im Studienprotokoll vorgesehen. Auch kardiale, vor allem perikardiale, Toxizitäten sind als subakute Strahlenwirkungen bekannt⁶⁸, eine Schonung des Herzens sollte in der Bestrahlungsplanung nach Möglichkeit berücksichtigt werden. Strahlenmyelopathien im Spinalkanal sind bei einer Beschränkung der Gesamtdosis auf unter 42 Gy nicht zu erwarten.⁶⁸

Folgende Nebenwirkungen treten bei Gabe von Paclitaxel mit regelmässiger Häufigkeit auf und wurden daher auch im Studienprotokoll als mögliche Nebenwirkungen unter Paclitaxeltherapie aufgelistet:

Myelotoxizität: Sie tritt als dosislimitierende Toxizität des Knochenmarks auf, wesentlich ist unter Paclitaxel vor allem die Neutropenie. Vor allem bei mehrtägigem Abfall der Leukozytenzahlen unter 1000 Zellen/mm³ bzw. der Neutrozytenzahlen unter 500 Zellen/mm³ ist mit einer erhöhten Infektionsgefahr zu rechnen.⁵

Hypersensitivitätsreaktion: Eine solche ist unter Paclitaxeltherapie in etwa 5-6% der Fälle zu erwarten, während der Anteil an schweren Hypersensitivitätsreaktionen lediglich 1-3% ausmacht. Das Spektrum reicht von Hautexanthenen, Urtikaria und Flushsymptomatik über Hypotonie und Atemnot bis hin zum anaphylaktischen Schock. Daher ist die Prophylaxe mit einem Kortikosteroid und Antihistaminika (jeweils ein H1- und ein H2-Blocker) unter Paclitaxelbehandlung zwingend erforderlich.⁵

Neurotoxizität: Hierzu gehört vor allem die periphere Neuropathie. Meist handelt es sich um leichte Parästhesien vor allem an den Extremitäten. Auch neuropathische Schmerzen werden im Zusammenhang mit Paclitaxel beobachtet. Selten kann es zu zentralnervösen Störungen wie Sehstörungen und Krampfanfällen kommen.^{5, 10}

Arthralgien/Myalgien: Häufig treten in den ersten Tagen nach Paclitaxelinfusion Schmerzen, vor allem im Bereich der grossen Gelenke, auf. Sie bilden sich im allgemeinen rasch zurück. Von einigen Autoren werden sie zu den Hypersensitivitätsreaktionen gezählt.⁵

Kardiotoxizität: Vor allem Bradykardie, Erregungsüberleitungsstörungen und Hypotonie treten im Zusammenhang mit Paclitaxel gehäuft auf. Sie verlaufen in der Regel jedoch inapparent, schwere Herzrhythmusstörungen sind selten. Bei Patienten mit kardiologischen Vorerkrankungen scheint ein erhöhtes Inzidenzrisiko vorhanden zu sein.⁵

Mukositis: Eine Mukositis des oberen GI-Traktes ist nur bei Paclitaxeldosen von über 250 mg/m² zu beobachten. Paclitaxel hat im Vergleich zu anderen Zytostatika ein

verhältnismässig niedriges emetogenes Potential, viele Patienten kommen ohne antiemetische Medikation aus. Neben Übelkeit und Erbrechen treten auch Diarrhoe und Obstipation auf.⁵

Lebertoxizität: Transiente Anstiege der Leberenzyme werden beobachtet. Seltener sind bleibende Leberschädigungen.¹⁰

Alopezie: Bei nahezu allen Patienten ist etwa zwei bis drei Wochen nach Therapiebeginn mit einer kompletten Alopezie zu rechnen, die im allgemeinen jedoch nach Ende der Therapie vollständig reversibel ist.⁵

Lokale Toxizität: Paclitaxel ist eine gewebstoxische Substanz. Bei versehentlicher Extravasatbildung treten als Symptome lokal Schmerzen, Rötung und Schwellung auf.^{5,10} Auch bei Carboplatin ist die Myelotoxizität als dosislimitierende Nebenwirkung anzuführen, hier insbesondere die prolongierte Thrombozytopenie, die Leukopenie, sowie die kumulative Störung der Erythropoese. Allergische Reaktionen, Alopezie, Schüttelfrost, Fieber und Mukositis sind im Zusammenhang mit Carboplatin eher selten. Übelkeit und Erbrechen können auftreten, ebenso ein reversibler Anstieg der Leberenzyme. Selten, vor allem aber bei inadäquater Hydratation ist die Nephrotoxizität, auch sollte eine Dosisreduktion nach Clearance erfolgen. Bei älteren Patienten kann sich selten eine periphere Neurotoxizität entwickeln, in Einzelfällen kommt es zu Hörstörungen sowie gelegentlich auch zu Sehstörungen im Rahmen einer Optikusneuritis.¹⁰

2.2.5 Datendokumentation und Statistik

Vor Aufnahme in die Studie musste jeder Patient zunächst vom verantwortlichen Arzt des jeweiligen Zentrums aufgeklärt und anschließend die vorgedruckte Einverständniserklärung von ihm persönlich unterschrieben werden (siehe Anhang VI). Nach erfolgter Meldung an die Studienzentrale waren die weiteren Studiendaten vom jeweiligen behandelnden Arzt in die entsprechenden, vorgedruckten, vom Studienleiter entworfenen Patientendaten-Erhebungsbögen zu übertragen (siehe Anhang IV und VII). Ein externes Monitor-Institut und das Studiensekretariat überprüften die exakte Durchführung der Studie in den teilnehmenden Zentren. Nachdem die Daten gemonitort, fehlende Angaben ergänzt, eventuelle Unstimmigkeiten geklärt und Rückfragen beantwortet worden waren, wurden die Dokumentationsbögen der Studienzentrale zugeführt. Alle Daten wurden hier zentral per EDV erfasst, wobei zur Ersterfassung der Daten die vom *Clinical Monitor* entworfene Eingabemaske verwendet wurde. Zum Zwecke der Fehlerminimierung wurde anschließend

ein Abgleich zwischen den vom Studiensekretariat einerseits und von der Studienzentrale andererseits erfassten Daten durchgeführt. Dies gilt allerdings nur für die Patientendaten, die der Studienzentrale bis Ende Dezember 2001 vorlagen. Alle nach diesem Zeitpunkt bei der Studienleitung eingegangenen Daten wurden in die bereits erstellten Tabellen ergänzend und ohne stattgefundenen Abgleich nachgetragen.

Auch die statistische Auswertung der Daten erfolgte zentral. Die verwendete Software enthielt das SPSS-Statistikprogramm Version 11.0 und 11.5 für Windows, sowie das Tabellenkalkulationsprogramm Excel der Fa. Microsoft, München (Teil des Office-Pakets Windows 98).

Wie oben bereits erwähnt, war das Zielkriterium der hier beschriebenen Studie⁵⁸ der Vergleich des Gesamtüberlebens von alleiniger Strahlentherapie einerseits und simultaner Radio-/Chemotherapie andererseits, jeweils nach Abschluss einer induktiven Polychemotherapie. Die endgültige Auswertung der Daten erfolgte nachdem sämtliche Patienten das Studienprotokoll durchlaufen hatten oder aber vorher ausgeschieden waren und wurden im September 2006 publiziert.⁵⁷ Da zum Zeitpunkt der dieser Arbeit zugrunde liegenden statistischen Auswertung die Datenlage vor allem bezüglich des Patientenüberlebens noch unvollständig war, wird in der hier vorliegenden Arbeit die Frage nach dem Gesamtüberleben der Studienpopulation weder untersucht noch beantwortet. Sie beschreibt in erster Linie das Patientenkollektiv, beantwortet primär die Frage nach Anzahl der Remissionsraten und beschreibt und vergleicht die Häufigkeitsverteilung der aufgetretenen Toxizitäten. Hierbei wird untersucht, welche prädiktiven bzw. prognostische Faktoren ggf. Einfluss auf das Ergebnis haben. Im Rahmen des ersten Teils der Studie (Induktionstherapie) erfolgt die Darstellung der Remissionsraten, des Anteils der nach Therapie operabel gewordenen und des Anteils der frühzeitig verstorbenen Patienten, sowie die Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Nebenwirkungen. Im Rahmen des randomisierten Studienteils wird ebenfalls die Remissionsrate beschrieben und die Frage untersucht, ob die simultane Radio-/Chemotherapie der Standardtherapie (alleinige Strahlentherapie) bezüglich der Tumorresponse überlegen ist.

Die Hypothesenformulierung lautet:

H0: Remissionsrate (Strahlentherapie/Taxol) = Remissionsrate (alleinige Strahlentherapie)

H1: Remissionsrate (Strahlentherapie/Taxol) \neq Remissionsrate (alleinige Strahlentherapie)

Der Test des Zielkriteriums wird einseitig durchgeführt.

Ebenso werden die Häufigkeiten von unter den beiden Therapien aufgetretenen Toxizitäten beschrieben.

Die Analyse der prädiktiven bzw. prognostischen Faktoren erfolgt deskriptiv bzw. explorativ. Um eine grösstmögliche Vergleichbarkeit der Gruppen zu erzielen, wurden die demographischen und prognostischen Ausgangsdaten auf Homogenität zwischen den Behandlungsgruppen überprüft. Zum Vergleich der beiden Therapiegruppen bezüglich ihrer demographischen Parameter und im Anschluss bezüglich der Remissionsraten sowie der Häufigkeit von Nebenwirkungen wurden der exakte Test nach Fisher, der χ^2 -Test und der Mann-Whitney-Test verwendet.

Sowohl für die uni- als auch für die multivariate Betrachtung der prognostischen Faktoren kam die logistische Regression zur Anwendung.

Alle o.g. Analysen wurden zum Signifikanzniveau $p=0,05$ ausgeführt.

Die Analyse bezüglich Remissionsraten sowie der Häufigkeit von Toxizitäten erfolgte nach dem *intent to treat*-Prinzip. Patienten, bei denen ein grober Verstoss gegen die Aufnahmekriterien vorlag, wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen, über sie wird lediglich kasuistisch berichtet.

3. ERGEBNISSE

3.1 Induktionstherapie

3.1.1 Demographische Daten

Insgesamt wurden von Juli 1997 bis Mai 2002 303 Patienten in die Studie eingeschlossen. 30 klinische Zentren deutschlandweit waren an der Rekrutierung, Behandlung und Nachbetreuung der Patienten beteiligt.

Je nach Grösse und geographischer Lage war die Zahl der in den Zentren rekrutierten Patienten unterschiedlich gross. Abbildung 3 gibt eine Übersicht über die beteiligten Zentren und die zugehörigen Patientenzahlen.

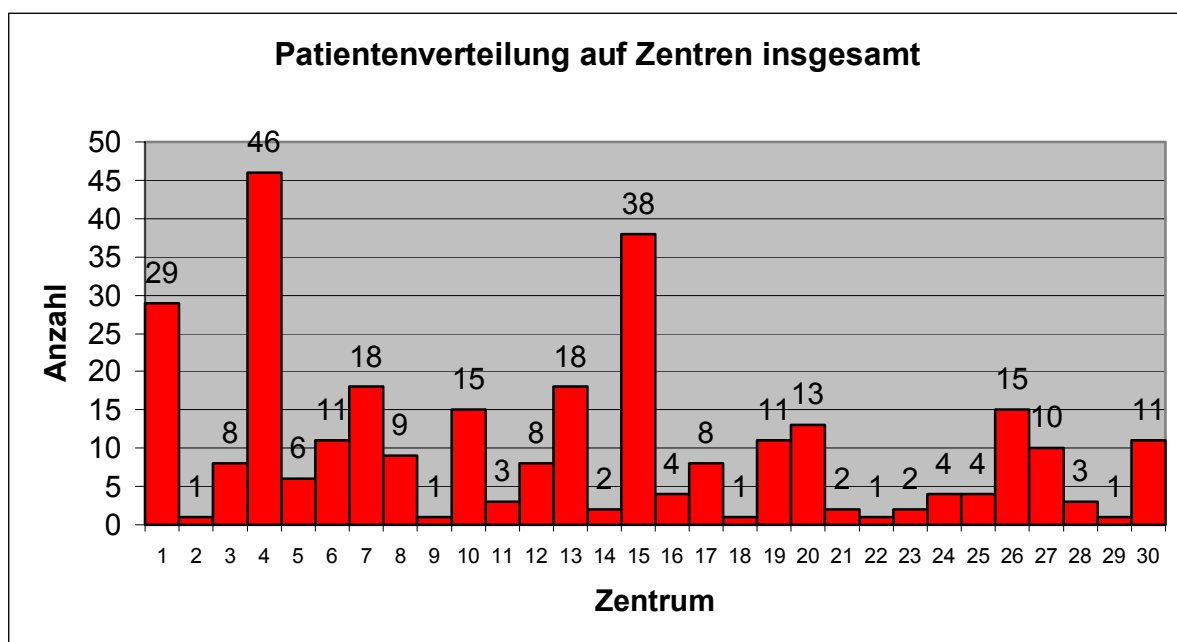


Abb.3: Patientenverteilung auf die an der Studie beteiligten Zentren (absolute Häufigkeiten)

Legende:

- | | | |
|--|--|--|
| 1) München, Klinikum Innenstadt, LMU | 11) Ansbach, Stadt- u. Kreiskrankenhaus | 21) Aschaffenburg, Gemeinschaftspraxis |
| 2) | 12) München, Großhadern, LMU | 22) Gelsenkirchen, Ev. Krankenhaus |
| 3) München-Harlaching, Städt. Krankenhaus | 13) Magdeburg, Universitätsklinikum | 23) Kaufbeuren, Klinikum Ostallgäu |
| 4) Würzburg, Universitätsklinik | 14) Frankfurt, Klinikum (Oder) | 24) Frankfurt, Nord-West-Krankenhaus |
| 5) Ingolstadt, Klinikum | 15) Leipzig, Städtische Klinik, Robert-Koch-Klinik | 25) Heidelberg, Kopfklinik |
| 6) Augsburg, Zentralklinikum, II Med. Klinik | 16) Köln, Klinik Prof. Dr. Höfken | 26) Greifenstein, Pneum. Klinik Waldhof Elgershausen |
| 7) Frankfurt, Medizinische Klinik 3 | 17) Cottbus, Carl-Thiem-Klinikum | 27) Chemnitz, Klinik Küchwald |
| 8) Nürnberg, Klinikum Nord | 18) Wolfsburg, Pulmologie Dr. med. Steffen | 28) Limburg, St. Vincenz Krankenhaus |
| 9) München, Gemeinschaftspraxis | 19) Gießen, Universitätsklinik | 29) Köln, Krankenhaus Hohlwede |
| 10) Immenhausen, Lungenfachklinik | 20) Offenbach, Städt. Krankenhaus | 30) Klinikum d. J.W. Goethe-Universität |

Geschlecht

Von den insgesamt 303 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 258 Männer und 45 Frauen. Dies entspricht einem prozentualen Anteil an männlichen Studienteilnehmern von 85,1%, während der Anteil der weiblichen, an der Studie teilnehmenden Patienten 14,9% betrug.

Tab.2: Geschlechtsverteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit absoluten und relativen Häufigkeiten

<i>Geschlecht</i>	n	%
männlich	258	85,1
weiblich	45	14,9
Gesamt	303	100,0

Alter

Die Altersverteilung der Patienten bei Einschluss in die Studie wird in Tabelle 3 und in Abbildung 4 dargestellt. Zum Zeitpunkt der Auswertung lag von allen 303 in die Studie eingeschlossenen Patienten das Geburtsdatum und, daraus folgend, eine Altersangabe vor. Der Median der Studienpopulation liegt zwischen dem 60. und dem 65. Lebensjahr.

Tab.3: Statistische Kenngrößen zur Altersverteilung der eingeschlossenen Patienten

Minimum	34
Median	62,4
Mittelwert +/- Standardabweichung	61,5 +/- 9,1
Maximum	77

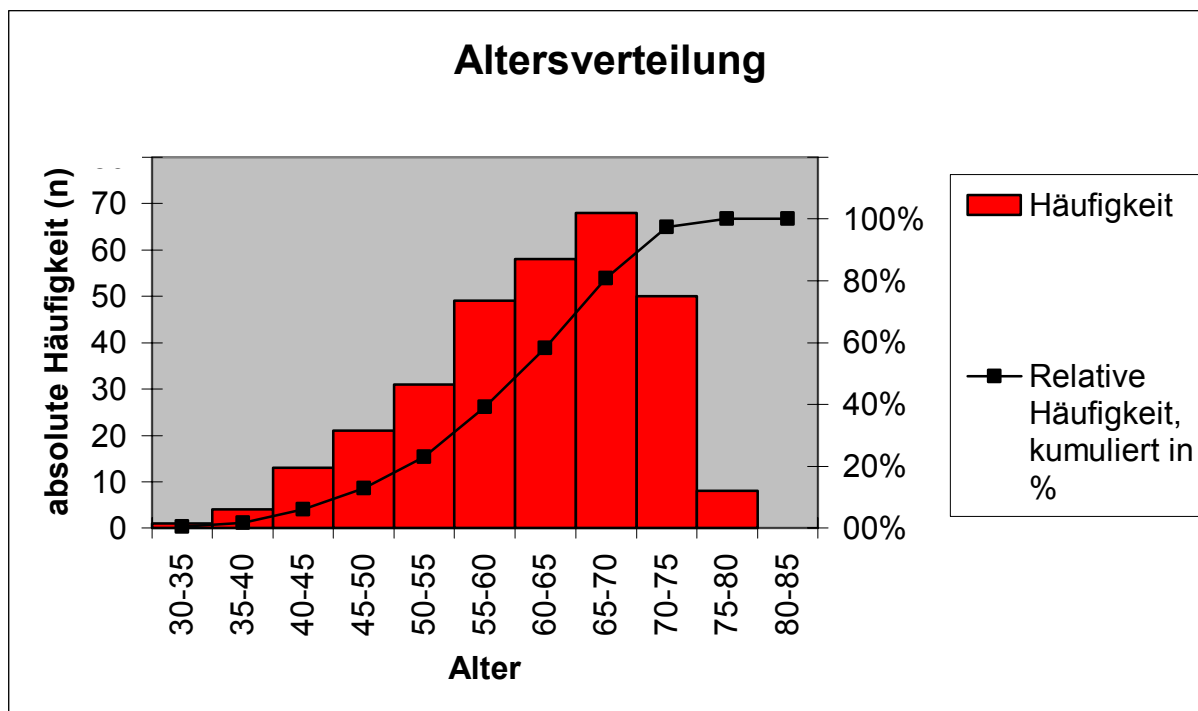


Abb.4.: Altersverteilung der eingeschlossenen Patienten – kumulierte absolute und relative Häufigkeiten

Body Mass Index

Von jedem der an der Studie teilnehmenden Patienten wurde der sog. Body Mass Index bestimmt. Der Body Mass Index lässt sich aus Grösse und Gewicht des Patienten berechnen.

Formel: $Body\ Mass\ Index\ (BMI) = \frac{Gewicht\ (kg)}{(Grösse\ (m))^2}$

Er wird heutzutage bevorzugt zur Beurteilung des Ernährungszustandes des Patienten herangezogen. Die Verteilung des BMI der in die Studie eingeschlossenen Patienten wird im folgenden dargestellt. Zum Zeitpunkt der Auswertung lagen der Studienzentrale entsprechende Daten von 267 Patienten vor, aus denen der BMI berechnet werden konnte.

Tab.4: Statistische Kenngrößen zum Body Mass Index (BMI) der in die Studienpatienten insgesamt (n= 267)

Maximum	37,0
75%-Quartil	27,9
Median	24,3
Mittelwert +/- Standardabweichung	24,8 +/- 4,0
25%-Quartil	21,8
Minimum	15,6

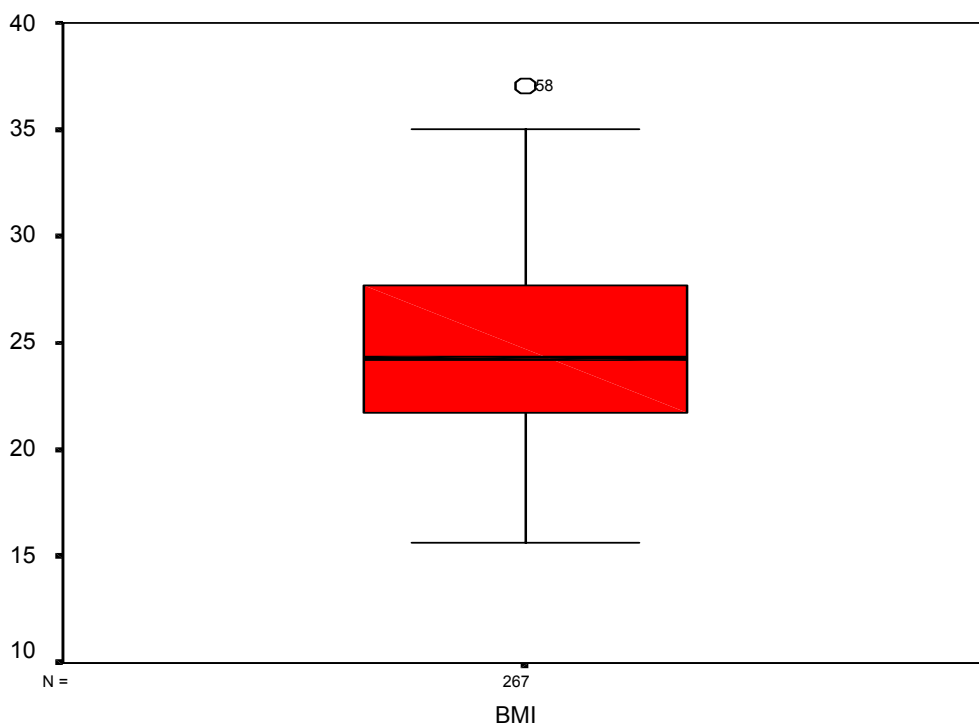


Abb.5: Verteilung des Body Mass Index (BMI) der Studienpatienten insgesamt

Mit Blick auf Median und Mittelwert des BMI fällt auf, dass dieser insgesamt innerhalb der Studienpopulation niedrig ist. Normal und als von der WHO definierte Grenze zum Übergewicht ist ein BMI von 25. Dieses Ergebnis korreliert mit in der Literatur berichteten

Daten. Calle et al. untersuchten prospektiv in einer Bevölkerung von 900.000 U.S. Amerikanern den Einfluss des BMI auf die Krebssterblichkeit insgesamt.¹⁹ Hierbei zeigte sich, im Gegensatz zu allen anderen untersuchten Krebsarten (gastrointestinale Karzinome, Nierenkarzinom, Prostatakarzinom, hämatologische Neoplasien) ein signifikanter Einfluss eines niedrigen BMI (18.5-24.9) auf die Krebssterblichkeit beim Lungenkarzinom: die Sterblichkeitsrate war sowohl bei Männern als auch bei Frauen signifikant erhöht bei einem BMI von unter 25. Dieser Zusammenhang löste sich allerdings auf, wenn in der Analyse nur diejenigen Patienten berücksichtigt wurden, welche nie geraucht hatten. Grundsätzlich geht aus dieser Arbeit hervor, dass in Bezug auf die meisten Krebsarten Übergewicht als prognostisch ungünstiger Faktor zu werten ist. Hingegen versterben mehr normal- und untergewichtige Patienten an einem Lungenkarzinom. Einerseits lässt sich hier, auch in Bezug auf die Patienten der CTRT-99/97-Studie postulieren, dass beim Raucher der protektive Effekt eines normalen oder schlanken Körperbaus durch den negativen Effekt des Rauchens im Hinblick auf die Entwicklung einer pulmonalen Neoplasie aufgehoben wird. Andererseits ist auch denkbar, dass der positive Zusammenhang zwischen einem niedrigem BMI und dem Auftreten eines Lungenkarzinoms dadurch zustande kommt, dass Raucher aufgrund des appetitzügelnden Effekts und des beschleunigten Metabolismus unter regelmässigem Nikotinkonsum häufiger als beispielsweise gleichaltrige Nichtraucher einen niedrigen BMI aufweisen.

Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index dient zur Kategorisierung des Allgemeinzustandes der Patienten. Er wird häufig auch als Prozentzahl angegeben. Ein Karnofsky-Index von mindestens 70 (siehe Anhang III) war Einschlusskriterium zur Teilnahme an der Studie. 100 dagegen ist der höchste Wert, der auf der Karnofsky-Index-Skala erreicht werden kann (siehe Anhang III). Somit ergibt sich für die Auswertung ein Verteilungsspektrum von 70% bis 100%. Genauer wird dies in der Abbildung 6 dargestellt. Zum Zeitpunkt der Auswertung lagen bezüglich ihres Allgemeinzustandes von 274 Patienten Daten in Form eines Karnofsky-Index vor. Die meisten von diesen Studienpatienten, nämlich 129 von ihnen, hatten einen Karnofsky-Index von 90% aufzuweisen. Am wenigsten häufig war, bei nur 17 Patienten vertreten, ein Karnofsky-Index von 70%. Zu erwähnen ist, dass von den jeweiligen Prüfarzten in den Ersterhebungsbögen (siehe Anhang VIIa) einmal ein Karnofsky-Index von 85 und einmal ein Karnofsky-Index von 95 eingetragen worden war, Zwischenstufen, welche eigentlich in der Klassifikation nicht vorgesehen sind (siehe Anhang III). Der Einfachheit und der Zusammenfassbarkeit halber wurde der Patient mit Karnofsky-Index von 85 zur Karnofsky-Index-Gruppe von 90, der ebenfalls einmal vorkommende Karnofsky-Index von 95 zur Karnofsky-Index-Gruppe von 100 dazugezählt.

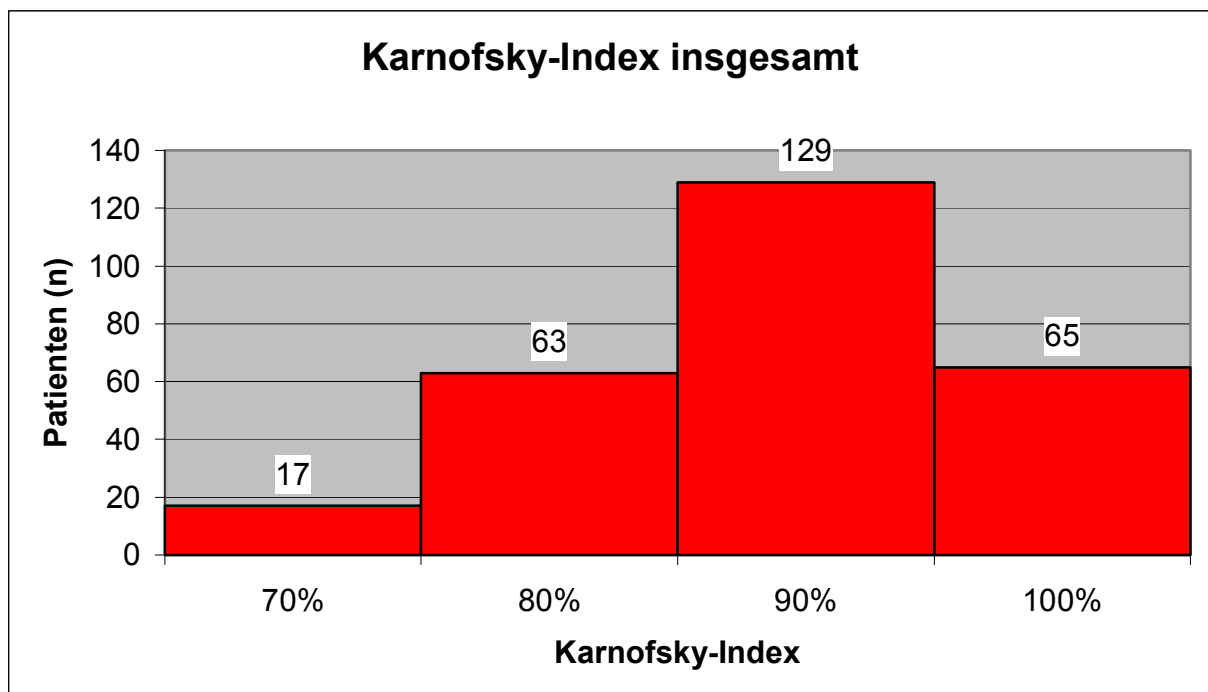


Abb.6: Darstellung der Verteilung des Karnofsky-Index (siehe Anhang III) bei Studienpatienten insgesamt

Tumorstadien

Die Einteilung und Bewertung der Tumorgröße und –ausdehnung, des Lymphknotenstatus und daraus folgend des Tumorstadiums erfolgte im jeweiligen Staging anhand der TNM-Klassifikation (siehe Anhang II). Zum Zeitpunkt der Auswertung lagen der Studienzentrale von insgesamt 267 Patienten die Daten bezüglich der Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation vor. Die Mehrzahl der Patienten wies bei Einschluss in die Studie ein Tumorstadium IIIB (n= 216) auf, bei knapp einem Fünftel von ihnen lag ein Tumorstadium IIIA (n= 51) vor.

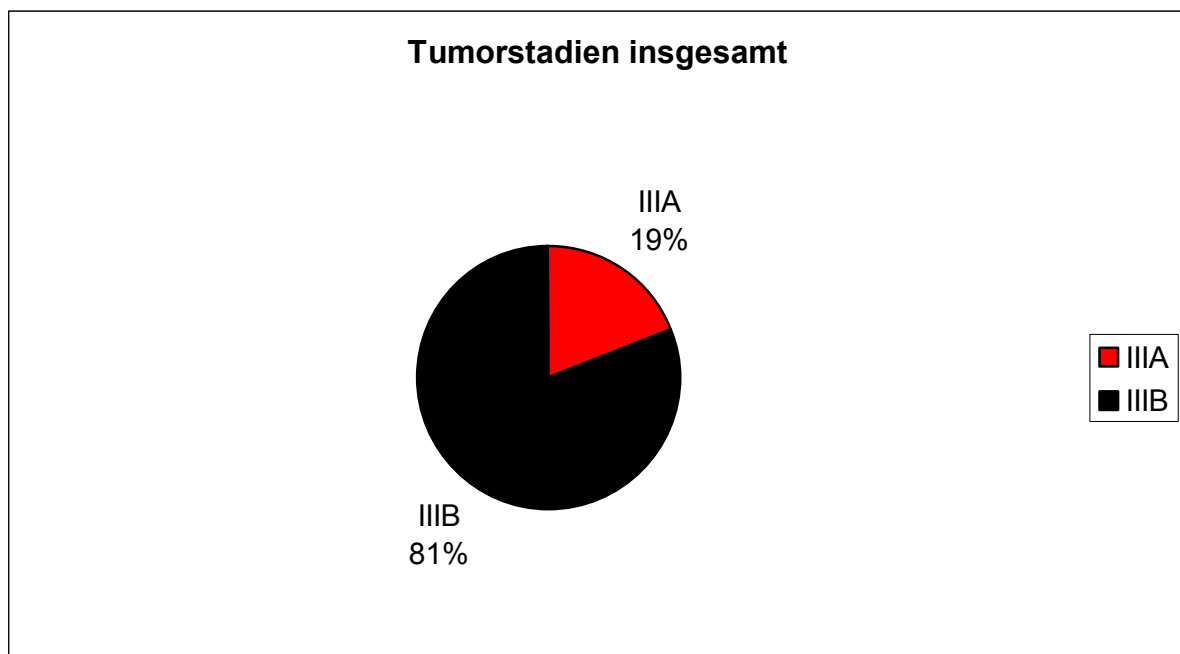


Abb.7: Verteilung der Tumorstadien IIIA, IIIB (nach TNM-Klassifikation, siehe Anhang II) der Studienpatienten insgesamt

Als Einschlusskriterium der Studie galt, dass vor Therapiebeginn keine makroskopisch sichtbaren Metastasen vorhanden sein durften. Somit lag bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der Tumorevaluation bzw. –messung ein Stadium M0 vor. Im folgenden wird deshalb lediglich die Verteilung der T- sowie der N-Stadien der Patienten dargestellt (Abb. 8, 9). Sowohl bei Bestimmung der Tumorgröße T als auch bei Bestimmung des Lymphknotenstatus N konnten in einigen Fällen die Stadien nicht eindeutig bestimmt werden (T = x bzw. N = x). Zum Zeitpunkt der Auswertung waren insgesamt 263 Patienten bezüglich ihres T- und N-Stadiums beurteilbar. Von 4 Patienten lagen der

Studienzentrale zum Zeitpunkt der Auswertung zwar keine Angaben bezüglich Tumorgröße T und Lymphknotenstatus N vor, jedoch fand sich bei ihnen ein Eintrag bezüglich des Gesamt-Tumorstadiums. Aus diesem Grund liegt die Anzahl der Patienten in Abb. 7 bei 267 im Vergleich zu Abb. 8 und 9 (n= 263).

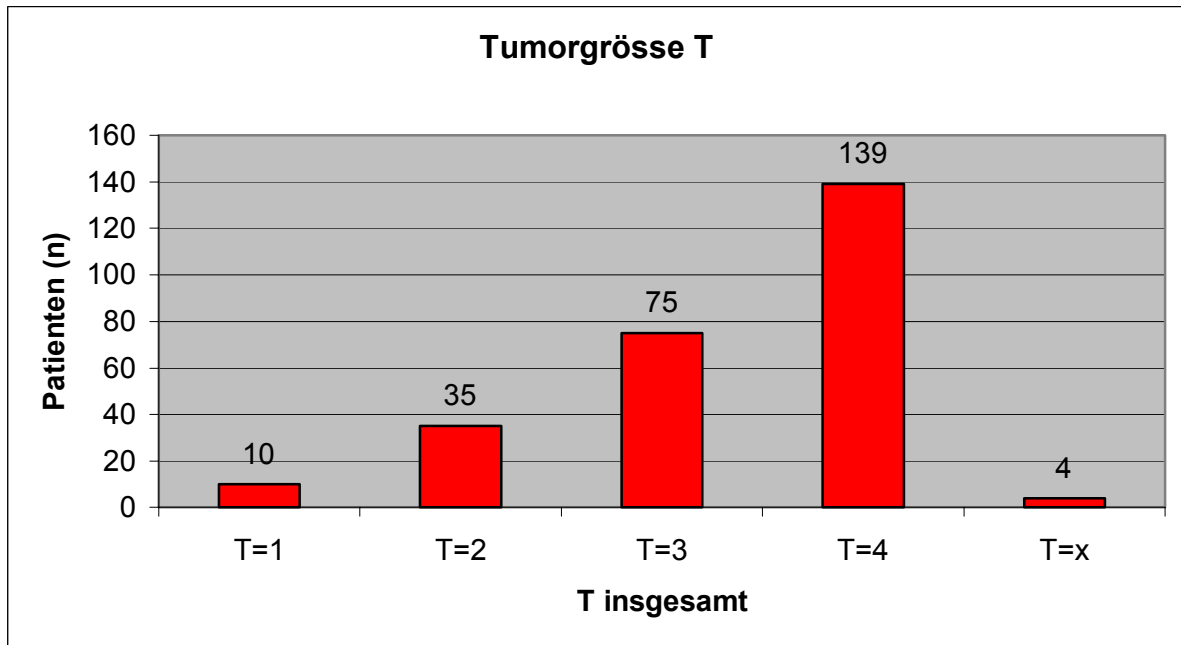


Abb.8: Verteilung der Tumorgröße T (nach TNM-Klassifikation, siehe Anhang II) der Studienpatienten insgesamt

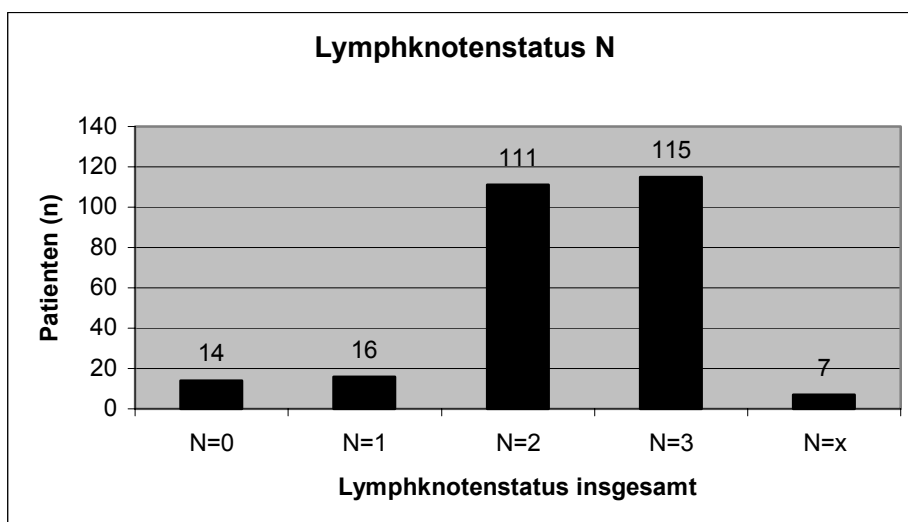


Abb.9: Verteilung des Lymphknotenstatus N (nach TNM-Klassifikation, siehe Anhang II) der Studienpatienten insgesamt

Histologie

Auf dem Ersterhebungsbogen der Patientendokumentationsbögen (siehe Anhang VIIa) war bei jedem Studienpatienten die durch Biopsie, Bürstenabstrich bzw. Feinnadelaspiration gesicherte histologische bzw. zytologische Differenzierung des Tumors anzugeben. Die histologische Klassifizierung wurde in die folgenden fünf Kategorien eingeordnet:

- 1=Adenokarzinom
- 2= Plattenepithelkarzinom
- 3= grosszelliges Karzinom
- 4= gemischte Histologie
- 5= Sonstige nichtkleinzellige Lungenkarzinome

Zum Zeitpunkt der Auswertung lagen der Studienzentrale die histologischen Befunde von insgesamt 265 Patienten vor. Die folgende Abbildung stellt die Verteilung der histologischen Typen innerhalb der Studienpopulation dar.

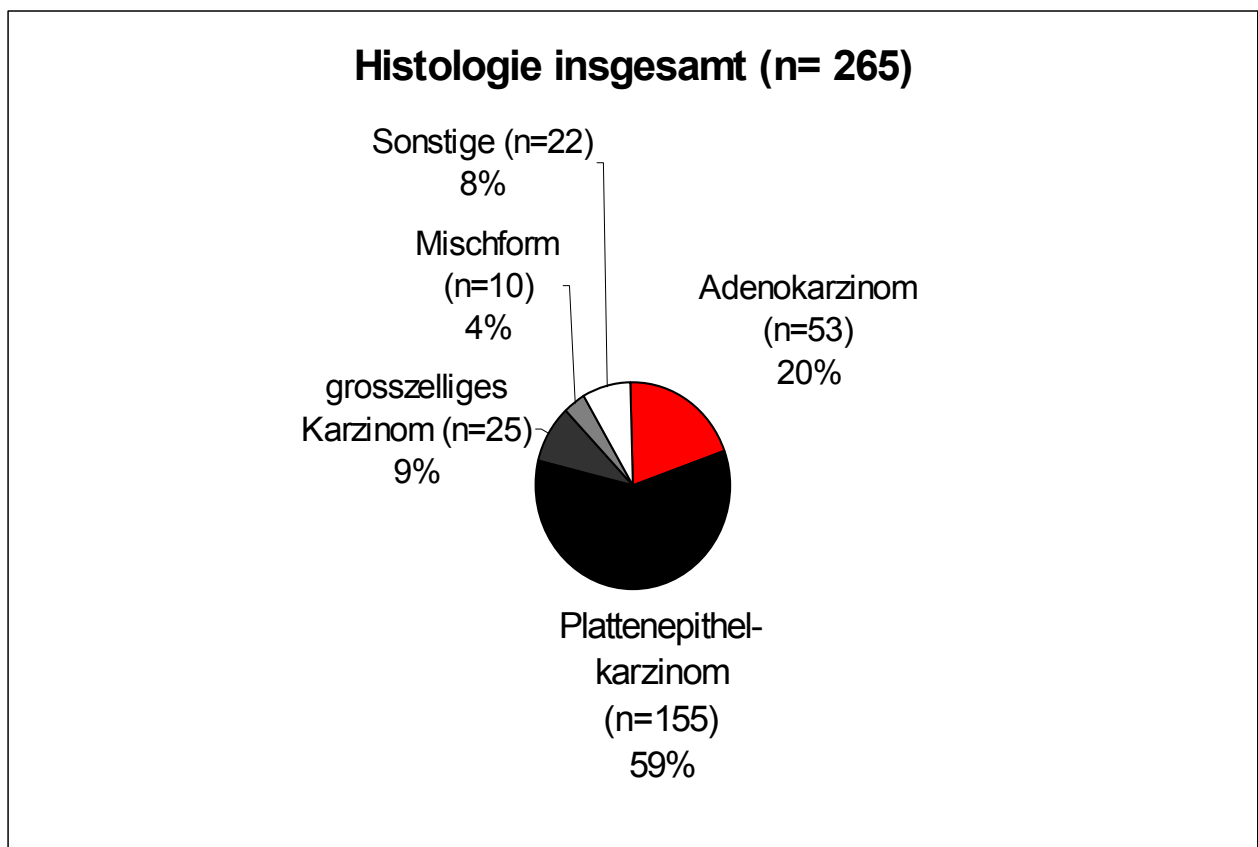


Abb.10: Verteilung der histologischen Typen innerhalb der Studienpopulation

Vorerkrankungen, Anamnese

Ebenfalls auf dem Ersterhebungsbogen (siehe Anhang VIIa) wurde bei Aufnahme jedes Patienten in die Studie eine kurze Anamnese bezüglich seiner Vorerkrankungen dokumentiert. Die Dokumentation erfolgte anhand einer groben Kategorisierung der Vorerkrankungen in:

1. Erkrankungen des Herzens
2. Erkrankungen der Niere
3. Neurologische Erkrankungen
4. Erkrankungen der Lunge
5. Allergische Erkrankungen
6. Sonstige Erkrankungen

Im Folgenden wird zunächst die Häufigkeitsverteilung der Vorerkrankungen bezogen auf die o.g. Organsysteme dargestellt. Abbildung 11 enthält die absoluten Zahlen bezogen auf die insgesamt bei allen Patienten erhobenen Vorerkrankungen (n= 369). Zum Zeitpunkt der Auswertung lagen der Studienzentrale 268 Ersterhebungsbögen und damit 268 Patienten mit Angaben bezüglich ihrer Erkrankungsgeschichte vor. Zu beachten ist bei den Ergebnissen, dass mehr Vorerkrankungen als Patienten mit vorliegendem Ersterhebungsbogen dokumentiert sind (n= 369 vs.n= 268), da die Patienten häufig mehr als nur eine Vorerkrankung aufzuweisen hatten. Andererseits gab es eine Reihe von Patienten, die keinerlei Vorerkrankungen zu Protokoll gaben. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren dies 53 von 268 Patienten.

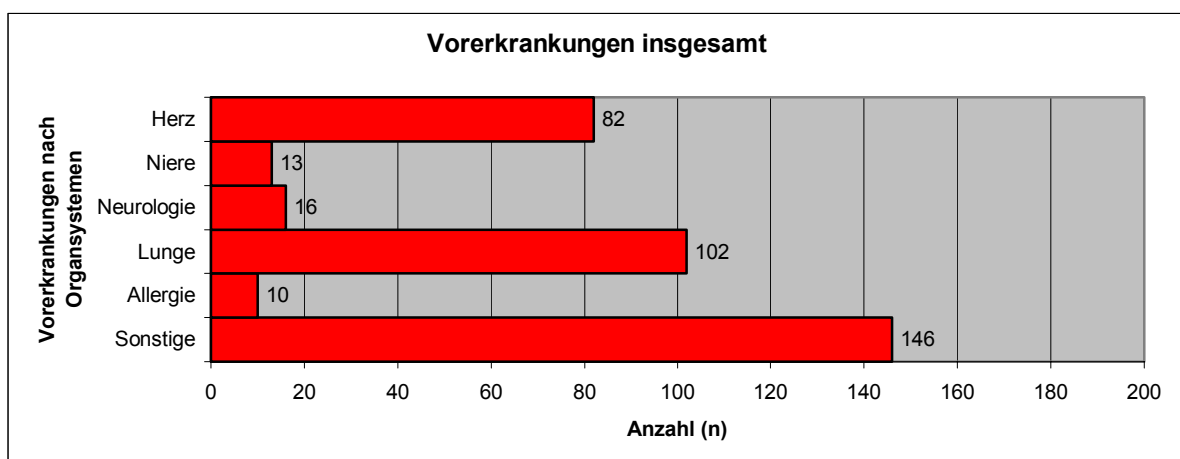


Abb 11: Häufigkeitsverteilung (mit Angabe der absoluten Häufigkeiten) der insgesamt erhobenen Vorerkrankungen (n= 369), kategorisiert nach den Organsystemen Herz, Niere, Neurologie, Lunge, Allergie, Sonstige

Wie aus Abbildung 11 ersichtlich wird, macht die Kategorie „Sonstige“ etwa 40% aller anamnestisch erhobenen Vorerkrankungen aus. Es erscheint daher sinnvoll, diese noch einmal weiter zu unterteilen, um sich einen Überblick über weitere häufige und weniger häufige Vorerkrankungen innerhalb der Studienpopulation zu verschaffen. Die folgende Graphik veranschaulicht die weitere Häufigkeitsverteilung von Vorerkrankungen innerhalb der Kategorie „Sonstige“. Es wurden nur die Vorerkrankungen, die innerhalb der „Sonstigen“ häufiger als fünfmal vertreten waren einzeln nach Organsystem aufgeführt. Alle übrigen wurden wiederum dem Überbegriff „Sonstige“ untergeordnet.

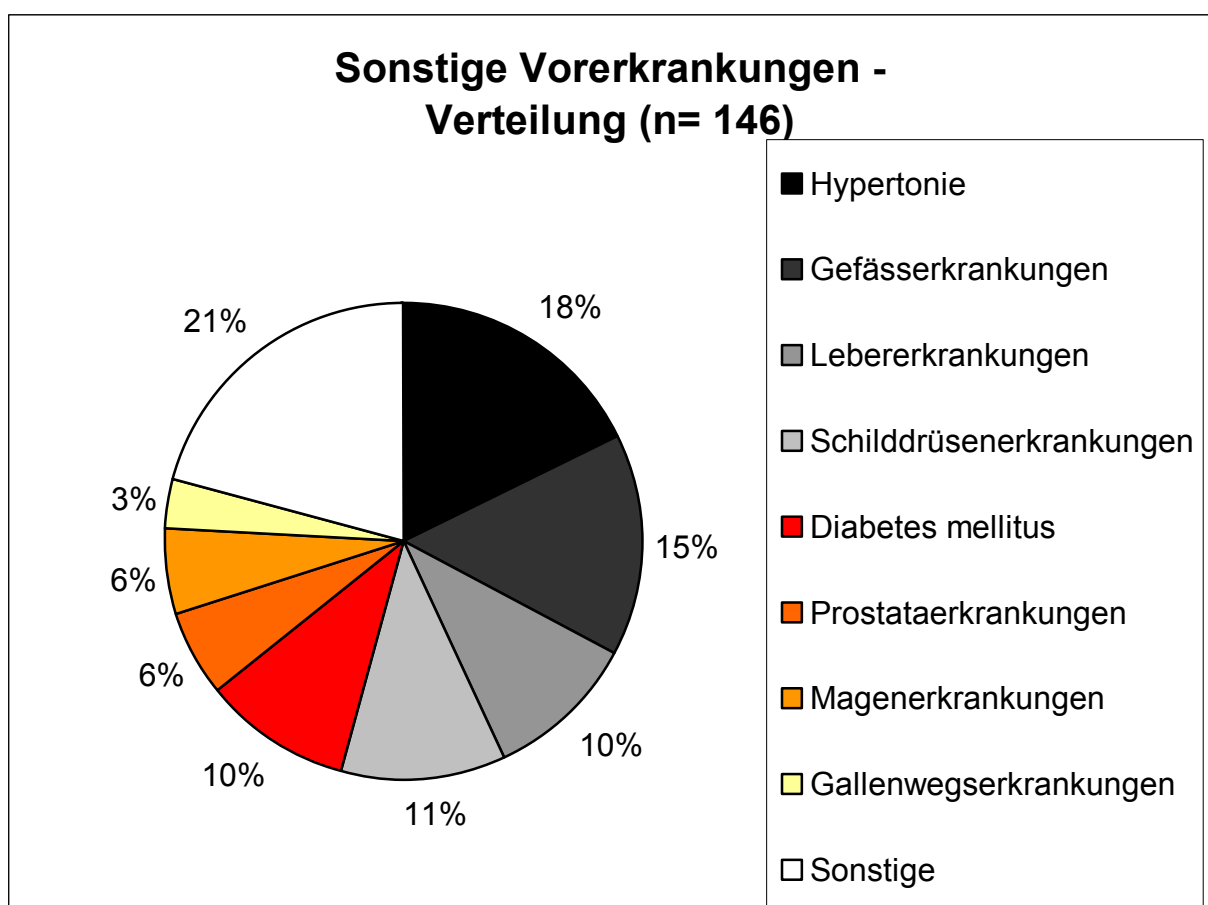


Abb.12: Häufigkeitsverteilung von Vorerkrankungen innerhalb der Kategorie „Sonstige“ (n= 146) mit Angabe der relativen Häufigkeiten

Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie → study off

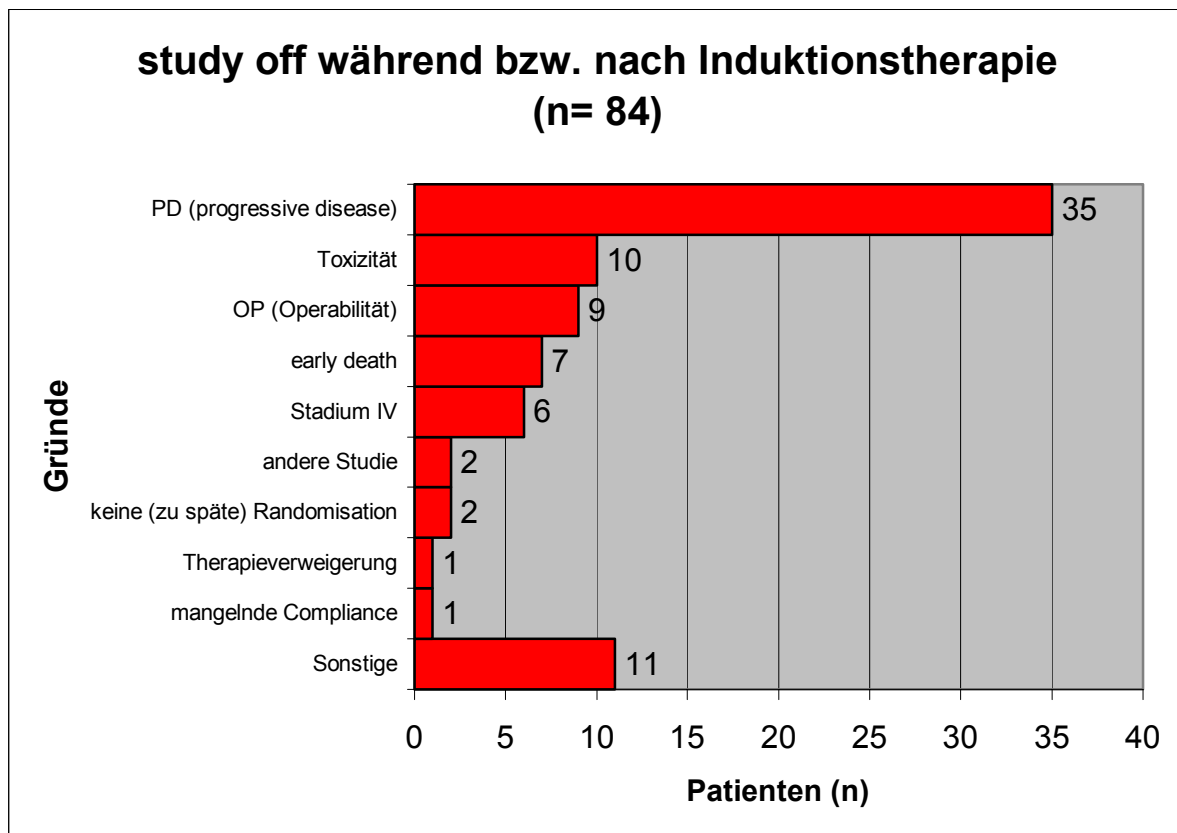


Abb.13: Vorzeitig aus der Studie ausgeschiedene Patienten während oder nach Induktionstherapie mit Angabe des jeweiligen Abbruchkriteriums

Die Entscheidung zur Fortsetzung der Behandlung und damit zur Randomisierung nach stattgehabter Induktionstherapie wurde aufgrund der routinemässigen Untersuchungen im Rahmen des Tumorstagings sieben Wochen nach Abschluss der Chemotherapie getroffen. Tumorprogression unter der Induktionstherapie war ein Ausschlusskriterium für die Randomisierung. Patienten mit progredientem Befund fielen somit aus dem Studienprotokoll heraus und wurden anderweitig weiterbehandelt. Ebenfalls nicht randomisiert wurden Patienten, bei denen nach Ende der Induktionstherapie Operabilität aufgrund einer kompletten Remission eingetreten war. Sie wurden chirurgisch weiterbehandelt. Umstände und Vorkommnisse, die entweder zum vorzeitigen Abbruch der Induktionstherapie zwangen oder aber ihre protokollgerechte Durchführung verhinderten, führten zum frühzeitigen Studienausschluss der Patienten. Hier sind vor allem vorzeitiges Versterben der Patienten, sowie unerwartet hohes Auftreten von Toxizitäten unter der Therapie aufzuführen. Ausserdem

wurde bei einer Reihe von Patienten im nachhinein festgestellt, dass sie fälschlicherweise in die Studie aufgenommen worden waren. Dies beruhte entweder darauf, dass bei einer Revision der Befunde des Basisstaging erkannt worden war, dass bereits bei Studieneinschluss eine Fernmetastasierung des Tumors vorgelegen hatte. Oder aber die Patienten waren ursprünglich für eine andere Studie vorgesehen und versehentlich dem hier besprochenen Protokoll zugewiesen worden. War der Zeitraum zwischen Ende der Induktionstherapie und Meldung zur Randomisierung zu gross, so erfolgte ebenfalls der Ausschluss aus der Studie. Schliesslich wurde die Induktionstherapie in einem Fall von Seiten des Patienten verweigert, in einem weiteren Fall war die Compliance des Patienten so mangelhaft, dass die Behandlung gemäss Studienprotokoll frühzeitig abgebrochen werden musste. Die in Abbildung 13 aufgeführte Kategorie „Sonstige“ beinhaltet zwei Fehlrandomisierungen, einmal das Auftreten eines Pneumothorax, bei den übrigen Patienten fehlen die entsprechenden Unterlagen bezüglich des Ausscheidungsgrundes. Ein Patient wurde nach seiner Meldung an die Studienzentrale primär, also noch vor Beginn der Induktionstherapie operiert und nahm daher gar nicht erst an der Studie teil.

3.1.2 Ergebnisse Remission

Ein primäres Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist die Beschreibung und Analyse der unter antineoplastischer Therapie aufgetretenen Remissionsraten (siehe auch Abschnitt 1.2). Im folgenden Abschnitt werden zunächst die unter der Induktionstherapie mit Paclitaxel und Carboplatin aufgetretenen Remissionsraten dargestellt. Sie ermöglichen eine Aussage über die Wirksamkeit der kombinierten Chemotherapie. Alle Patienten, die mindestens einen Zyklus der Induktionstherapie erhalten hatten, galten bezüglich der Ansprechrate als auswertbar. Bei insgesamt 43 Patienten lag zum Zeitpunkt der Auswertung kein Verlaufsbogen über die Applikation der kombinierten Chemotherapie vor. (siehe Anhang VIIb) Zehn unter ihnen hatten aber ein im Zwischenstaging dokumentiertes Ansprechen des Tumors vorzuweisen. Sie gingen ebenfalls in die Auswertung mit ein, da davon ausgegangen wurde, dass die fehlenden Verlaufsbögen zum Zeitpunkt der Auswertung lediglich noch nicht bei der Studienzentrale eingegangen waren. Zwei Patienten mit messbarem Tumoransprechen hatten zum Zeitpunkt der Auswertung lediglich einen Therapiezyklus der Induktionstherapie durchlaufen. Im einen Fall war der Patient nach dem ersten verabreichten Zyklus verstorben, im anderen Fall wurde

die Induktionstherapie wegen des Auftretens einer Neuropathie Grad III (siehe auch Abschnitt 3.1.3) nach Ende des ersten Therapiezyklus abgebrochen. Die vorliegenden Remissionsraten beider Patienten wurden in die Auswertung miteingeschlossen. Von zehn Patienten mit abgeschlossener Induktionstherapie lag zum Zeitpunkt der Auswertung noch keine Dokumentation bezüglich des Zwischenstaging (siehe Anhang VIIc) und damit bezüglich ihrer Remissionsraten vor.

Unter Berücksichtigung aller soeben aufgeführter Besonderheiten, kam es bei der Auswertung der vorliegenden Daten zu folgenden Ergebnissen:

Von den 303 in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten insgesamt 248 Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung eine abgeschlossene und vollständige Induktionstherapie erhalten. Insgesamt 250 Patienten, einschliesslich der beiden oben erwähnten Patienten mit nur einem abgeschlossenen Therapiezyklus, konnten bezüglich ihrer Remissionsraten zum Zeitpunkt der Auswertung in die Analyse miteingeschlossen werden. Die folgenden Tabelle veranschaulicht die vorliegenden Ergebnisse.

Tab.5: Remissionsraten unter Induktionstherapie: absolute und relative Häufigkeiten

Response	n	%
Komplette Remission	3	1,2
Partielle Remission	100	40,0
Stabile Erkrankung	112	44,8
Progression	35	14,0
Gesamt	250	100,0

An dieser Stelle sollen zur Vereinfachung folgende, in der Literatur gängige Abkürzungen eingeführt werden:

Komplette Remission = CR (complete remission)

Partielle Remission = PR (partial remission)

Stabile Erkrankung = SD (stable disease), alternativ = NC (no change)

Progression = PD (progressive disease)

Aus Tabelle 5 wird deutlich, dass unter allen in die Auswertung eingegangenen Patienten die meisten SD als Tumorresponse vorzuweisen hatten. Am zweithäufigsten wurde PR festgestellt. An dritter Stelle der Häufigkeiten lag die Tumorprogression (PD). Komplette

Remission des Tumors war bei insgesamt 3 der 250 Patienten und damit am seltensten unter Induktionstherapie der Fall. Zwei dieser drei Patienten mit CR wurden im Anschluss an die Induktionstherapie operiert und somit nicht für den weiteren Studienverlauf randomisiert. Der dritte Patient mit CR war aufgrund einer kardialen Vorerkrankung als funktionell inoperabel befundet worden und wurde nach Ende der Induktionstherapie in den Therapiearm simultane Radio-/Chemotherapie randomisiert. Insgesamt neun Patienten wurden nach Ende der Induktionstherapie operabel, fielen somit aus der Studie heraus und wurden thoraxchirurgisch weiterbehandelt. Ausser den beiden oben erwähnten Patienten mit CR, handelte es sich bei allen anderen operabel gewordenen Patienten um PR im Zwischenstaging. Alle neun nach Ende der Induktionstherapie als operabel eingestufte Patienten hatten beide Therapiezyklen der Induktionsphase vollständig und protokollgemäss abgeschlossen. Bei insgesamt 35 der 250 ausgewerteten Patienten fand unter Induktionstherapie eine Progression des Tumors statt. 32 der 35 Patienten finden sich, dem Studienprotokoll gemäss, unter den Patienten wieder, die vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen wurden (drop outs). Dabei erscheinen jedoch nur 27 der 32 Patienten unter den drop out-Patienten mit PD. Die übrigen fünf der drop out-Liste wurden primär aus anderen Gründen vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen, so dass die erst sekundär erhobene Tumorantwort hier nicht als Ausscheidungsgrund erscheint. Abbildung 14 versucht diese Zahlenzusammenhänge graphisch zu veranschaulichen. Drei Patienten wurden trotz der Tumorprogression im Zwischenstaging in einen der beiden folgenden Therapiearme randomisiert. Dabei erhielt einer von ihnen alleinige Strahlentherapie, während die anderen beiden sich der simultanen Radio-/Chemotherapie unterzogen.

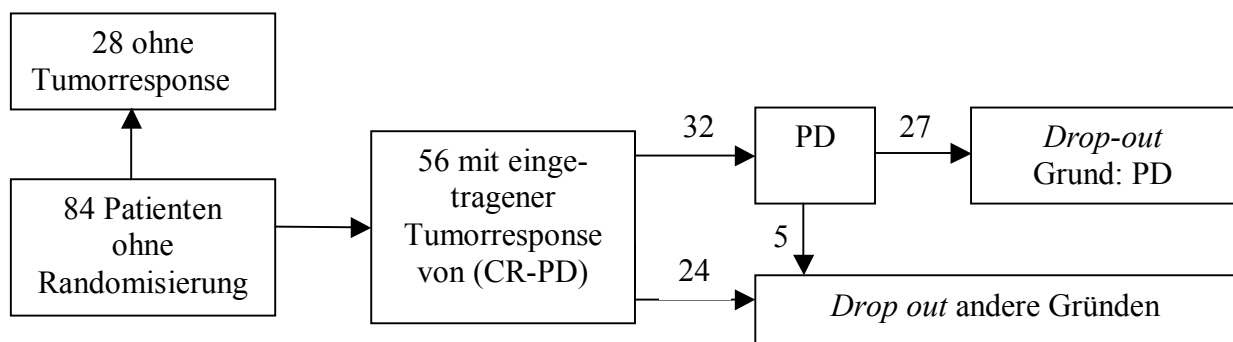


Abb. 14: Zahlenzusammenhänge zwischen nicht randomisierten Patienten, mit und ohne eingetragener Tumorresponse unter Induktionstherapie, solchen mit PD und der Gruppe der vorzeitig aus der Studie ausgeschlossenen Patienten

3.1.3 Ergebnisse Toxizitäten

Die Erfassung, Darstellung sowie der im randomisierten Teil durchgeführte Vergleich der unter der jeweiligen Therapie auftretenden Toxizitäten ist neben der Analyse der Remissionsraten primäres Zielkriterium dieser Arbeit (siehe auch Abschnitt 1.2).

Die Toxizitäten wurden für jeden Therapiezyklus getrennt ermittelt und entsprechend dokumentiert (siehe Anhang IVb). Laut Studienprotokoll galt jeder Patient, der mindestens einen Therapiezyklus der jeweiligen Therapie gemäss Protokoll erhalten hatte, bezüglich der von ihm entwickelten Toxizitäten als auswertbar.

Die in dieser Arbeit verwendete Gradeinteilung nach der Schwere der auftretenden Nebenwirkung bezieht sich sowohl auf die von der WHO verwendete Definition (siehe Anhang V), wie auch auf die vom NCI herausgegeben Common Toxicity Criteria, Version 2.0¹². Auch die im Studienprotokoll aufgeführte Gradeinteilung, die für den Fall, dass sich Nebenwirkungen nicht nach den WHO-Kriterien einteilen lassen würden, angeboten wurde, lässt sich hiermit problemlos vereinbaren (siehe auch Abschnitt 2.2.4).

Zu beachten ist, dass in den unten aufgeführten Toxizitäten im Gegensatz zur WHO- und auch zur CTC-Klassifizierung die dort jeweils einzeln aufgelisteten Toxizitäten „Harnstoff“ und „Kreatinin“ zu einer einzigen Toxizität zusammengefasst sind. Dasselbe gilt für die Toxizitäten „Übelkeit“ und „Erbrechen“

Zu beachten ist weiterhin, dass, wie bereits im Abschnitt 2.2.4 erwähnt, diejenigen Toxizitäten, die in dieser Arbeit nach den Kriterien der CTC kategorisiert worden sind, jeweils mit der Fussnote _{CTC} gekennzeichnet sind.

Es werden im folgenden zunächst nur die unter Induktionstherapie aufgetretenen Nebenwirkungen dargestellt. Unter der initialen Chemotherapie (=Induktionstherapie) entwickelten insgesamt 203 von 260 auswertbaren Patienten eine Toxizität von Schweregrad 1 bis Schweregrad 4.

Insgesamt 723 Mal wurde das Auftreten einer Nebenwirkung unter Induktionstherapie dokumentiert. Von diesen 723 waren 331 Nebenwirkungen vom Grad 1, 258 Nebenwirkungen vom Grad 2, 123 Nebenwirkungen vom Grad 3 und 11 Nebenwirkungen vom Grad 4. Tabelle 6 stellt die insgesamt während der Induktionsphase aufgetretenen Nebenwirkungen, aufgeteilt nach ihrem Schweregrad dar. Die Nebenwirkungen sind hierbei alphabetisch geordnet.

Tab.6: Darstellung aller unter Induktionstherapie aufgetretener Toxizitäten, eingeteilt nach WHO-Klassifizierung (siehe Anhang V) bzw. CTC (Common Toxicity Criteria) des NCI (National Cancer Institute)¹²; Anzahl der auswertbaren Patienten n = 260.

Toxizität	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Alk. Phosphatase	1			
Allergie			4	1
Alopezie	32	108	79	1
Anämie	4	4	1	
Anorexie (CTC)	1		1	
Diarrhoe	9	7		
Dysphagie (CTC)	1			
Epistaxis (CTC)	1			
Fatigue (CTC)	4	3	1	
Fieber	3	9	1	1
Gewichtsverlust	1			
Granulozytopenie		1	4	4
Haut systemisch	13	6	1	
Infekt	5	11	3	1
Inkontinenz (CTC)		1		
Kardiale Ischämie				1
Kreatinin/Harnstoff	1			
Leukozytopenie	53	30	6	1
Lungenfunktion	23	9	3	1
Obstipation	10	7		
Periphere Neuropathie	55	13	3	
Pneumonitis	1	1		
Schmerz	36	29	9	
Schüttelfrost (CTC)	1			
Sehvermögen	3			
Stimmung	1			
Stomatitis	9		1	
Thrombozytopenie	16	4		
Übelkeit/ Erbrechen	46	15	6	
ZNS	1			
Gesamt	331	258	123	11

Für die Bewertung der Therapietoxizität sind in dieser Arbeit die schweren Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) von vorrangigem Interesse. Dies ist im Einverständnis mit dem Studienprotokoll zu sehen, in dem das Aussetzen der Therapie bzw. der Therapieabbruch nur bei Auftreten von unerwarteten, schweren Nebenwirkungen (Grad 3 und Grad 4) vorgesehen war. Ebenso galten nur die Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 oder 4 der Studienzentrale gegenüber als meldepflichtig (siehe Abschnitt 2.2.4). Insgesamt traten bis zum Zeitpunkt der Auswertung bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten während der Induktionstherapie 123 Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 und 11 Nebenwirkungen vom Schweregrad 4 auf.

Im folgenden werden nun alle Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4, die unter Induktionstherapie aufgetreten sind, geordnet nach ihrem Schweregrad und der Häufigkeit ihres Auftretens, dargestellt (Tabellen 7 und 8). Insgesamt 123 Patienten entwickelten unter der Induktionstherapie Nebenwirkungen vom Schweregrad 3.

Tab.7: Toxizitäten vom Schweregrad 3, aufgetreten unter Induktionstherapie (n= 123) bei den insgesamt hierfür auswertbaren Patienten (n = 260)

Toxizität		Toxizität		Toxizität	
Anämie	1	Stomatitis	1	Granulozytopenie	4
Anorexie	1	Infekt	3	Übelkeit/Erbrechen	6
Fieber	1	Lungenfunktion	3	Leukozytopenie	6
Haut systemisch	1	periphere Neuropathie	3	Schmerz	9
Fatigue	1	Allergie	4	Alopezie	79

Insgesamt 11 Patienten entwickelten unter der Induktionstherapie Nebenwirkungen vom Schweregrad 4.

Tab.8: Toxizitäten vom Schweregrad 4, aufgetreten unter Induktionstherapie (n= 11) bei den insgesamt hierfür auswertbaren Patienten (n = 260)

Toxizität		Toxizität	
Allergie	1	Lungenfunktion	1
Alopezie	1	Leukozytopenie	1
Fieber	1	Infekt	1
Kardiale Ischämie	1	Granulozytopenie	4

Von den Nebenwirkungen vom Grad 3 trat mit Abstand am häufigsten die Alopezie auf. 79 der insgesamt 260 auswertbaren Patienten waren von ihr betroffen. Dies entspricht einer relativen Häufigkeit von 30,4% unter Induktionstherapie. Der Schmerz als zweithäufigste Nebenwirkung trat bereits bei einer deutlich geringeren Anzahl von Patienten auf, nämlich bei 10 von 260 auswertbaren Patienten, entsprechend einem prozentualen Anteil von 3,8%. Es ist zu beachten, dass die Toxizität „Schmerz“ im Dokumentationsbogen und in der Regel auch von den Prüfarzten nicht näher beschrieben wurde (siehe Anhang IVa). Es bleibt somit unklar, welche Art von Schmerz bevorzugt auftrat bzw. welche Organsysteme am häufigsten betroffen waren. Die übrigen unter der Induktionstherapie aufgetretenen Nebenwirkungen vom Grad 3 lagen in ihrer relativen Häufigkeit bezüglich der 260 auswertbaren Patienten deutlich unter 3%.

Tab.9: Toxizitäten vom Schweregrad 3 unter Induktionstherapie – relative Häufigkeiten bezogen auf die insgesamt hierfür auswertbaren Patienten (n = 260)

Toxizität	%	Toxizität	%	Toxizität	%
Anämie	0,4	Stomatitis	0,4	Granulozytopenie	1,5
Anorexie	0,4	Infekt	1,2	Übelkeit/Erbrechen	2,3
Fieber	0,4	Lungenfunktion	1,2	Leukozytopenie	2,3
Haut systemisch	0,4	periphere Neuropathie	1,2	Schmerz	3,5
Fatigue	0,4	Allergie	1,5	Alopezie	30,4

Von den unter Induktionstherapie aufgetretenen Nebenwirkungen vom Grad 4 war die Granulozytopenie am häufigsten zu beobachten. Ihr Anteil betrug 1,5% bezogen auf alle 260 auswertbaren Patienten. Alle übrigen Nebenwirkungen vom Grad 4 betrafen jeweils einen einzigen Patienten unter Induktionstherapie und machten daher jeweils weniger als 0,4% aller ausgewerteten Patienten aus.

Insgesamt 14 Patienten entwickelten unter der Induktionstherapie Fieber, bei keinem von ihnen lag zum Zeitpunkt des Temperaturanstieges eine Neutropenie im Differenzialblutbild vor. Es handelt sich somit in keinem der genannten Fälle um ein sog. neutropenisches Fieber, welches häufig bei Patienten unter antineoplastischer Behandlung (Radiotherapie, Chemotherapie) zu beobachten ist.¹¹ Acht der dokumentierten Fieberfälle traten im Zusammenhang mit einer Infektion bei den betroffenen Patienten auf. In sechs der acht Fälle

war die Nebenwirkung „Fieber“ mit dem gleichen Schweregrad angegeben wie die zum selben Zeitpunkt aufgetretene Nebenwirkung „Infekt“. In einem Fall wurde bei einer Infektion vom Schweregrad 2 die Nebenwirkung Fieber mit dem Schweregrad 1 verzeichnet. In einem weiteren Fall wurde das Fieber mit dem Schweregrad 2 angegeben, während die Infektion mit einem Schweregrad von 1 dokumentiert wurde.

Die Nebenwirkung „Infekt“ wurde insgesamt 21 Mal dokumentiert. Wie oben ausgeführt, waren acht der 21 Fälle mit Fieber assoziiert. In keinem Fall trat eine Infektion unter Neutropenie im Differenzialblutbild auf.

Die insgesamt achtmal unter Induktionstherapie verzeichnete Nebenwirkung „Neutrozytopenie“ war in keinem der dokumentierten Fälle mit dem Auftreten von Fieber oder einer Infektion vergesellschaftet (s.o.). Die acht isoliert auftretenden Neutropenien sind als medikamentös-toxisch induzierte Formen im Zusammenhang mit der Chemotherapie zu sehen (siehe Abschnitt 4.1). Es muss an dieser Stelle darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Toxizität „Neutrozytopenie“ als solche nicht im vorgesehenen Dokumentationsbogen aufgelistet ist. Es findet sich hier lediglich die Spalte „Leukopenie“ (siehe Anhang IVa). Die o.g. Fälle von Neutropenie wurden vom entsprechenden Prüfarzt jeweils freihändig und zusätzlich in den Dokumentationsbogen eingetragen. Es ist nicht auszuschließen, dass einige Prüfarzte in Ermangelung einer entsprechenden Auflistung im Dokumentationsbogen das Auftreten einer Neutropenie des Patienten entsprechend unter „Leukopenie“ verzeichneten. Da dies rückwirkend für den Einzelfall nicht überprüft werden kann, wurden in den hier erarbeiteten Ausführungen bezüglich der Zusammenhänge zwischen Neutropenie, Fieber und Infekt nur diejenigen Patienten berücksichtigt, deren Dokumentationsbogen explizit das Auftreten einer Neutropenie enthielten.

3.2 Randomisierter Studienteil: Alleinige Strahlentherapie vs. Simultane Radio-/Chemotherapie

3.2.1 Demographische Daten

Von den 303 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden insgesamt 219 Patienten nach Abschluss der Induktionstherapie in einen der beiden folgenden Therapiearme randomisiert:

Arm A = Alleinige Strahlentherapie

Arm B = Simultane Radio-/Chemotherapie

Die Randomisierung erfolgte nach Überprüfung der Randomisierungskriterien als Blockrandomisierung mit variabler Blockgrösse, stratifiziert nach Prüfzentrum.

116 Patienten wurden in den Therapiearm der alleinigen Strahlentherapie randomisiert, 103 in den der simultanen Radio-/Chemotherapie (Abb.15). Insgesamt 84 Patienten waren nach Ende der Induktionstherapie nicht randomisierbar bzw. verliessen die Studie bereits vor Abschluss der Induktionstherapie. (Abschnitt 3.1.1)

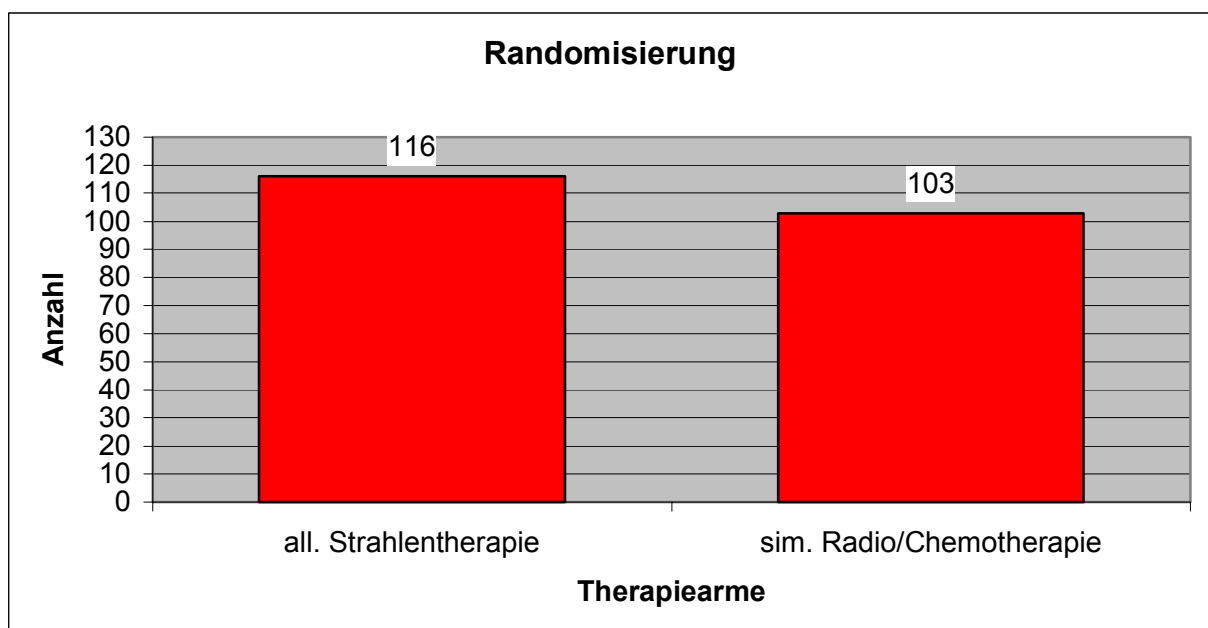


Abb.15: Darstellung der Anzahl der insgesamt in die beiden Therapiearme randomisierten Patienten.

Geschlecht

Im Arm A (= alleinige Strahlentherapie) waren 96 der 116 randomisierten Patienten Männer, 20 von ihnen waren Frauen. Im Arm B (= simultane Radio-/Chemotherapie) waren 91 der 103 randomisierten Patienten Männer, 12 von ihnen waren Frauen. Tabelle 10 veranschaulicht zusätzlich zu den absoluten Häufigkeiten die relativen Häufigkeiten der Geschlechtsverteilung innerhalb der beiden Therapiearme.

Als statistischer Test wurde der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Der Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen den beiden Therapiegruppen ist nicht statistisch signifikant ($p= 0,257$).

Tab. 10: Geschlechtsverteilung innerhalb der beiden Therapiearme, absolute und relative Häufigkeiten

Geschlecht	Alleinige Strahlentherapie		Simultane Radio-/Chemotherapie	
	n	%	n	%
männlich	96	82,8	91	88,4
weiblich	20	17,2	12	11,6
Gesamt	116	100,0	103	100,0

Alter

Die Altersverteilung innerhalb der beiden Therapiearme wird in Tabelle 11 anhand von statistischen Parametern dargestellt. Abbildung 16 stellt die beiden Therapiearme bezüglich der Altersverteilung ihrer Patienten gegenüber. Sowohl in Arm A als auch in Arm B waren zum Zeitpunkt der Auswertung alle jeweils randomisierten Patienten bezüglich ihres Alters auswertbar (Arm A = 116 Patienten, Arm B = 103 Patienten).

Als statistischer Test wurde der Mann-Whitney-Test durchgeführt. Der Unterschied in der Altersverteilung zwischen den beiden Therapiegruppen ist nicht statistisch signifikant ($p= 0,296$).

Tab.11: Statistische Kenngrößen (Lage- und Streuungsparameter) zur Altersverteilung der Patienten unter alleiniger Strahlentherapie bzw. unter simultaner Radio-/Chemotherapie

	All. Strahlentherapie (n= 116)	Sim.Radio/Chemotherapie (n= 103)
Maximum	77	77
75%-Quartil	68,5	68,3
Median	62,6	64,0
Mittelwert +/- Standardabweichung	61,1 +/- 9,2	62,5 +/- 8,5
25%-Quartil	54,6	58,2
Minimum	36	34

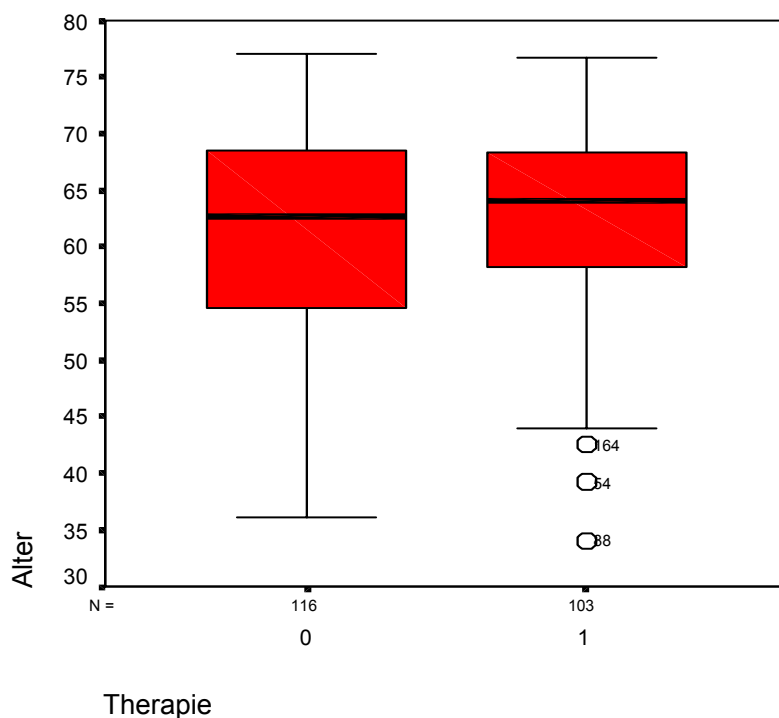


Abb. 16: Altersverteilung innerhalb der beiden Therapiearme
(Alleinige Strahlentherapie= 0, Simultane Radio-/Chemotherapie= 1)

Body Mass Index

Tabelle 12 stellt die Lage- und Streuungsparameter der Verteilung des Body Mass Index für beide Therapiearme dar. Die graphische Darstellung der Kenngrößen erfolgt in der Abbildung 17. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren für den Therapiearm „Alleinige Strahlentherapie“ 106 von 116 randomisierten Studienpatienten bezüglich ihres Body Mass Index auswertbar. Im Therapiearm „Simultane Radio-/Chemotherapie“ waren es 91 von 103 randomisierten Patienten.

Als statistischer Test wurde der Mann-Whitney-Test durchgeführt. Der Unterschied in der Verteilung des Body Mass Index zwischen den beiden Therapiegruppen ist statistisch signifikant ($p=0,015$).

Tab.12: Statistische Kenngrößen (Lage- und Streuungsparameter) zur Verteilung des Body Mass Index unter alleiniger Strahlentherapie bzw. unter simultaner Radio-/Chemotherapie

	All. Strahlentherapie (n= 106)	Sim. Radio/Chemotherapie (n= 91)
Maximum	33,6	37,0
75%-Quartil	27,1	28,8
Median	24,2	25,5
Mittelwert +/- Standardabweichung	24,3 +/- 3,8	25,6 +/- 4,4
25%-Quartil	21,3	23,1
Minimum	16,2	15,6

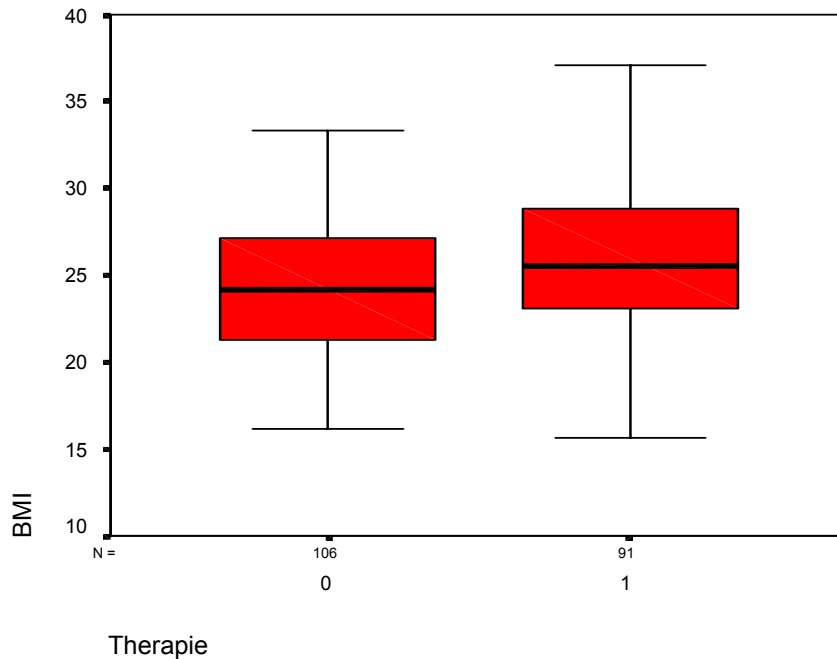


Abb.17 : Verteilung des Body Mass Index innerhalb der beiden Therapiearme
(Alleinige Strahlentherapie= 0, Simultane Radio-/Chemotherapie= 1)

Karnofsky Index

Da der Karnofsky-Index (siehe Anhang III) als prognostisch signifikanter Faktor gilt ⁷⁰, wurde er auch im randomisierten Studienteil, getrennt für die beiden Therapiearme, ermittelt. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren für den Therapiearm „Alleinige Strahlentherapie“ 107 von 116 randomisierten Patienten bezüglich ihres Karnofsky-Index auswertbar. Für den Therapiearm „Simultane Radio-/Chemotherapie“ waren es 93 von 103 randomisierten Patienten. Betrachtet man die in Tabelle 13 dargestellten relativen Häufigkeiten, so wird deutlich, dass der prozentuale Anteil an Patienten mit einem Karnofsky-Index von 70 im Arm B (simultane Radio-/Chemotherapie) in etwa dreimal so hoch war wie der in Arm A (alleinige Strahlentherapie) (8,6% vs. 2,8%) Für die übrigen drei Stufen des Karnofsky-Index liessen sich ähnliche prozentuale Anteile in beiden Therapiearmen ermitteln.

Als statistischer Test wurde der χ^2 -Test durchgeführt. Der Unterschied in der Verteilung des Karnofsky Index zwischen den beiden Therapiegruppen ist statistisch nicht signifikant ($p= 0,354$).

Tab. 13: Verteilung des Karnofsky-Index (siehe Anhang III) innerhalb der beiden Therapiearme, absolute und relative Häufigkeiten

Karnofsky-Index	All. Strahlentherapie (n= 107)		Sim. Radio/Chemotherapie (n= 93)	
	n	%	n	%
70	3	2,8	8	8,6
80	24	22,4	20	21,5
90	53	49,5	44	47,3
100	27	25,2	21	22,6
Gesamt	107	100,0	93	100,0

Tumorstadium

Die folgenden Abbildungen veranschaulichen die Verteilung der Tumorstadien innerhalb der beiden Therapiearme und stellen sie einander vergleichend gegenüber.

Zum Zeitpunkt der Auswertung lagen für den Therapiearm „Alleinige Strahlentherapie“ von 106 der 116 randomisierten Patienten Angaben zum Tumorstadium vor. Für den Therapiearm „Simultane Radio-/Chemotherapie“ waren es zum Zeitpunkt der Auswertung 92 von 103 eingetragene Tumorstadien.

Aus den Abbildungen 18 a und b wird deutlich, dass ein grösserer Anteil von in den simultanen Therapiearm randomisierten Patienten zum Zeitpunkt ihres Studieneinschlusses ein Tumorstadium IIIA aufwiesen als in den gegenübergestellten Therapiearm randomisierte Patienten (23% vs. 18%).

Als statistischer Test wurde der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Der Unterschied in der Verteilung des Tumorstadiums zwischen den beiden Therapiegruppen ist statistisch nicht signifikant ($p= 0,478$).

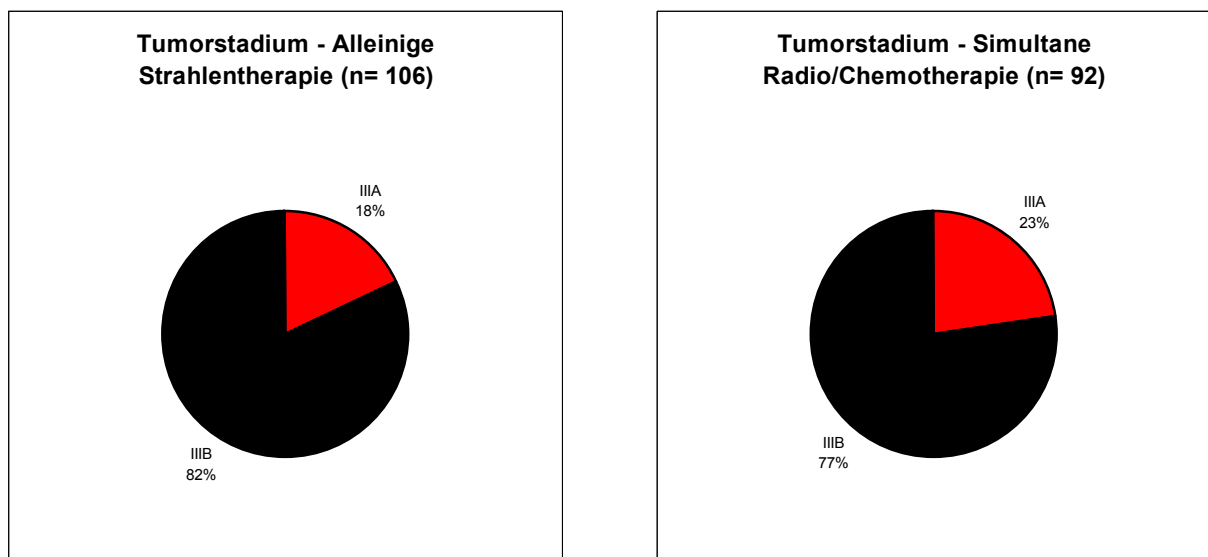


Abb. 18 a und b: Verteilung der Tumorstadien (nach TNM-Klassifikation, siehe Anhang II) innerhalb der beiden Therapiearme, Darstellung getrennt nach Therapiearmen

Sowohl bei Bestimmung der Tumorgröße T als auch bei Bestimmung des Lymphknotenstatus N konnten in einigen Fällen die Stadien nicht eindeutig bestimmt werden (T bzw. N =x). Zum Zeitpunkt der Auswertung waren insgesamt 102 von 116 Patienten im Therapiearm „Alleinige Strahlentherapie“ und 92 von 103 Patienten im Therapiearm „Simultane Radio-/Chemotherapie“ bezüglich ihres T- und N-Stadiums beurteilbar. Von 4 Patienten, die alle in den Therapiearm „Alleinige Strahlentherapie“ randomisiert worden waren, lagen der Studienzentrale zum Zeitpunkt der Auswertung zwar keine Angaben bezüglich Tumorgröße T und Lymphknotenstatus N vor, jedoch fand sich bei ihnen ein Eintrag bezüglich des Gesamt-Tumorstadiums. Aus diesem Grund liegt die Anzahl der Patienten in Abb. 18 a bei n= 106 im Vergleich zu Abb. 19 und 20 (Alleinige Strahlentherapie n= 102). Als statistischer Test wurde für beide Parameter der χ^2 -Test durchgeführt (siehe unten). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

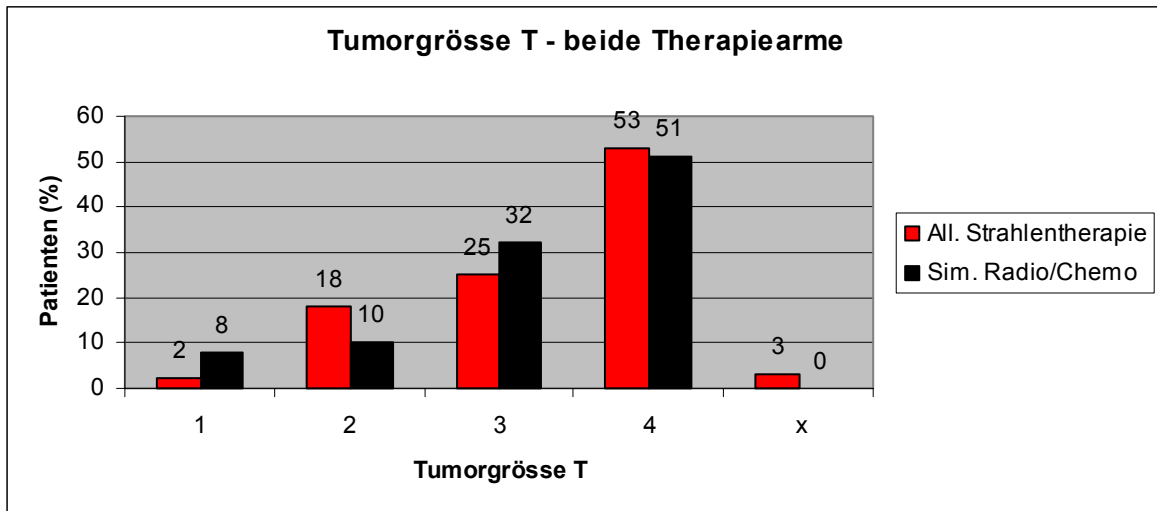


Abb. 19: Verteilung der Tumorgröße T (nach TNM-Klassifikation, siehe Anhang II) innerhalb der beiden Therapiearme ($p = 0,066$)

Alleinige Strahlentherapie $n = 102$, Simultane Radio-/ Chemotherapie $n = 92$

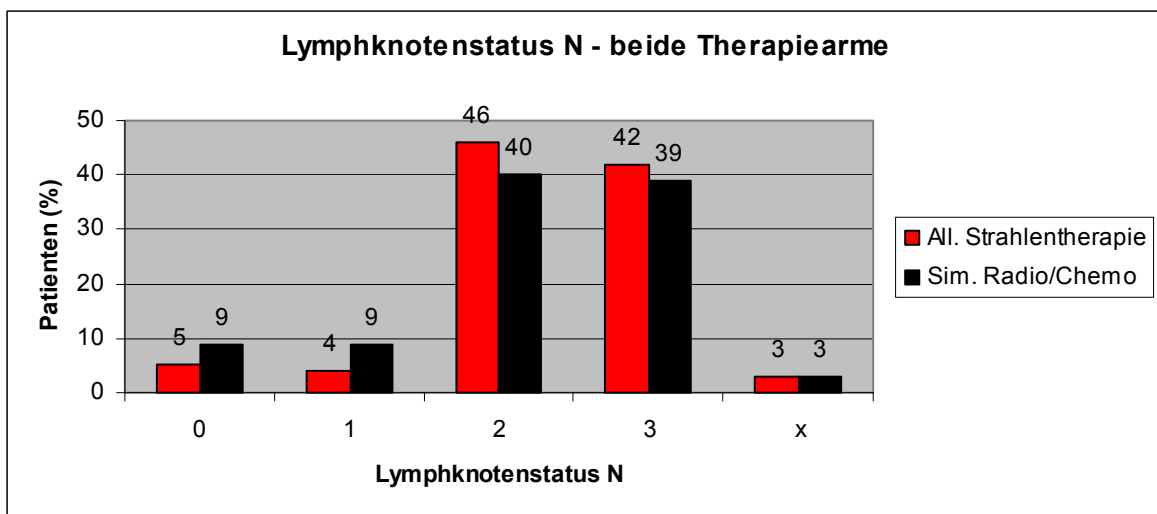


Abb. 20: Verteilung des Lymphknotenstatus N (nach TNM-Klassifikation, siehe Anhang II) innerhalb der beiden Therapiearme ($p = 0,549$)

Alleinige Strahlentherapie $n = 102$, Simultane Radio-/ Chemotherapie $n = 92$

Histologie

Zum Zeitpunkt der Auswertung lagen der Studienzentrale für den Therapiearm „Alleinige Strahlentherapie“ die histologischen Befunde von insgesamt 105 Patienten vor. Für den Therapiearm „Simultane Radio-/Chemotherapie“ waren es insgesamt 91 histologisch gesicherte Befunde. Die aufgeführten Kategorien beziehen sich auf die bereits in Abschnitt 3.1.1 eingeführte Kategorisierung.

Als statistischer Test wurde der χ^2 -Test durchgeführt. Der Unterschied in der Verteilung der histologischen Typen des Lungenkarzinoms zwischen den beiden Therapiegruppen ist statistisch nicht signifikant ($p= 0,380$).

Tab.14: Häufigkeitsverteilung der histologischen Typen innerhalb der beiden Therapiearme

	All. Strahlentherapie		Sim. Radio/Chemotherapie	
	n	%	n	%
Adenokarzinom	19	18,1	18	19,8
Plattenepithelkarzinom	64	61,0	57	62,6
grosszelliges Karzinom	12	11,4	4	4,4
gemischte Histologie	4	3,8	3	3,3
Sonstige	6	5,7	9	9,9
Gesamt	105	100,0	91	100,0

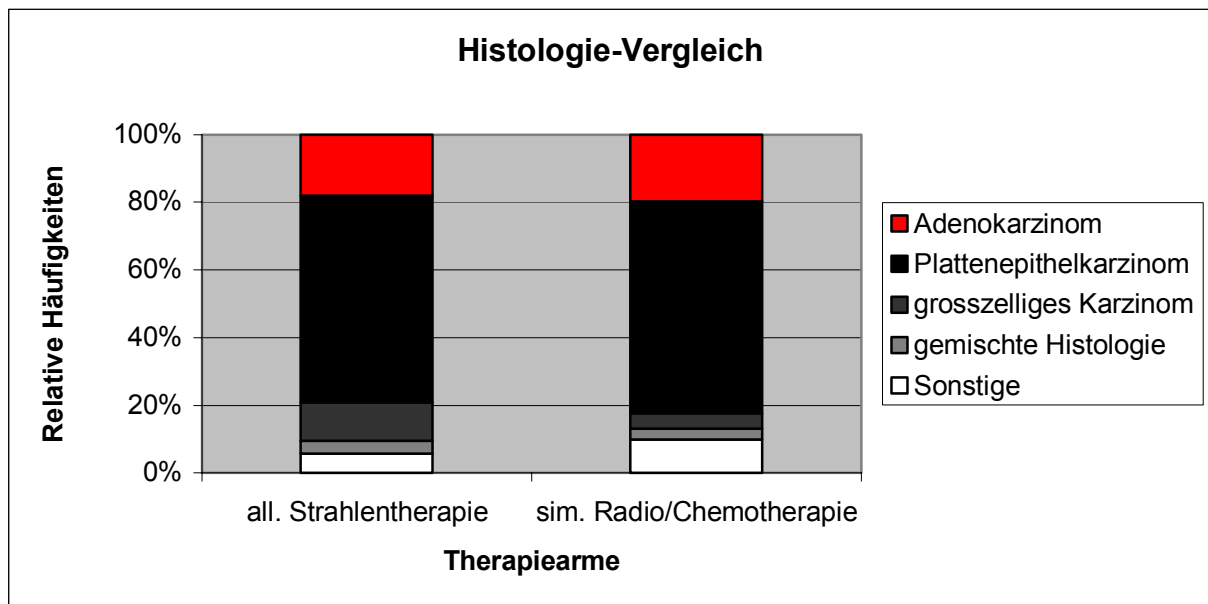


Abb.21: Verhältnis der relativen Häufigkeiten der histologischen Typen, stratifiziert nach Therapiearm

Vorzeitiger Studienabbruch

Von den insgesamt 219 randomisierten Patienten der Studie beendeten nicht alle die jeweilige Therapie protokollgemäss. Gründe hierfür waren Progression des Tumors, das Auftreten von schweren und unerwarteten Nebenwirkungen unter der Therapie, vorzeitiges Versterben des Patienten, sowie Therapieverweigerung von Seiten des Patienten. In Arm B kam es ausserdem zweimal vor, dass die entsprechenden Patienten bereits nach Abschluss der Induktionstherapie eine Progression des Tumors aufgewiesen hatten, dies aber erst im Nachhinein entdeckt worden war. Die Dokumentation der zweiten Bestrahlungsserie auf dem entsprechenden Dokumentationsbogen (siehe Anhang VIIId) wurde für die hier zugrunde liegende Auswertung als Kriterium der vollständigen und protokollgemäss beendeten Therapie verwendet. Einige der Patienten, die die Therapie nicht protokollgemäss beendet hatten, wurden anschliessend trotzdem bezüglich ihres Tumoransprechens beurteilt und gingen daher in die Beschreibung und Analyse der Remissionsraten ein. Auf sie wird in Abschnitt 3.2.2 näher eingegangen.

Insgesamt 21 aller randomisierten Patienten hatten zum Zeitpunkt der Auswertung die entsprechende Therapie (alleinige Strahlentherapie bzw. simultane Radio-/Chemotherapie) nicht protokollgemäss beendet bzw. vorzeitig abgebrochen. Betroffen waren 7 Patienten unter alleiniger Radiatio und 14 Patienten unter simultaner Therapie. Veranschaulicht wird dies in der folgenden Tabelle.

Tab.15: Patienten mit vorzeitig beendeter Therapie unter beiden Therapiearmen mit Angabe des jeweiligen Abbruchkriteriums

Grund	Alleinige Strahlentherapie (n= 7)	Sim. Radio-/Chemotherapie (n= 14)
PD (<i>progressive disease</i>)	3	4
PD nach Induktion		2
Toxizität	1	4
<i>early death</i>	1	2
Therapieverweigerung	1	2
Sonstige	1	

3.2.2 Ergebnisse Remission

Primäres Ziel der hier vorliegenden Arbeit war, wie bereits in Abschnitt 1.2 erwähnt, neben der Auswertung der Toxizitäten, die Beschreibung und Analyse der unter der jeweiligen Therapie aufgetretenen Remissionsraten. Dies galt insbesondere für den randomisierten Studienteil, da hier der experimentelle Therapiearm (simultane Radio-/Chemotherapie) der Standardtherapie (alleinige Strahlentherapie) vergleichend gegenüber gestellt werden sollte. An dieser Stelle soll zunächst die Beschreibung und graphische Darstellung der unter dem jeweiligen Therapiearm erhobenen Remissionraten stehen. Die Analyse der entsprechenden Ergebnisse erfolgt in Abschnitt 3.3.2, ihre Interpretation in Abschnitt 4. Bei der Datenanalyse steht der Vergleich zwischen den beiden Therapiearmen im Mittelpunkt. Ausserdem wird der Frage nach eventuell auf das Ergebnis einflussnehmenden Faktoren nachgegangen.

Drei Monate nach Ende der entsprechenden Therapie (alleinige Radiatio bzw. simultane Radio-/Chemotherapie) wurde bei jedem der bis zu diesem Zeitpunkt in der Studie

verbliebenen Patienten ein Abschlussstaging durchgeführt. Im entsprechenden Patientendaten-Erhebungsbogen (siehe Anhang VIIe) wurde die Antwort = Response des Tumors, in der Regel basierend auf einer CT-Untersuchung, dokumentiert. Alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung eine dokumentierte Tumorantwort vorzuweisen hatten, wurden in die hier durchgeführte Auswertung und die darauf fussende Analyse der Daten miteingeschlossen. Es wurde also nicht berücksichtigt, ob der Patient die entsprechende Therapie protokollgemäss beendet hatte und wenn nein, wie viele Therapiezyklen er vor Abbruch der Therapie erhalten hatte (*intent to treat*-Prinzip, siehe Abschnitt 2.2.3). Über die Patienten, die unabhängig davon, ob am Ende eine Tumorresponse bei ihnen gemessen wurde oder nicht, die Therapie frühzeitig abgebrochen bzw. nicht protokollgemäss beendet hatten, wurde bereits in Abschnitt 3.2.1 kasuistisch berichtet.

Von den insgesamt 219 randomisierten Patienten der Studie waren zum Zeitpunkt der Auswertung 150 Patienten bezüglich ihrer Tumorremission auswertbar. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 68,5% aller randomisierten Patienten. 31,5% der Randomisierten (69 Patienten) hatten zum Zeitpunkt der Auswertung keine Dokumentation einer Tumorresponse vorzuweisen. Für den Therapiearm A (alleinige Strahlentherapie) lagen zum Auswertungszeitpunkt von 83 der 116 randomisierten Patienten auswertbare Angaben bezüglich ihrer Tumorremission vor. Für den Therapiearm B (simultane Radio-/Chemotherapie) waren es 67 von insgesamt 103 randomisierten Patienten. In Prozent ausgedrückt bedeutet dies, dass im Arm A 71,6 % und im Arm B 65% aller eingeschlossenen Patienten auswertbare Angaben zur Response des Tumors unter entsprechender Therapie vorzuweisen hatten.

Als statistischer Test wurde der χ^2 -Test durchgeführt. Der Unterschied bezüglich der Remissionsraten zwischen den beiden Therapiegruppen ist statistisch nicht signifikant ($p= 0,053$).

Tab.16: Remissionsraten unter beiden Therapiearmen, absolute Häufigkeiten

Response	Alleinige Strahlentherapie	Sim. Radio-/Chemotherapie
CR	6	11
PR	34	24
SD	10	15
PD	33	17
Gesamt	83	67

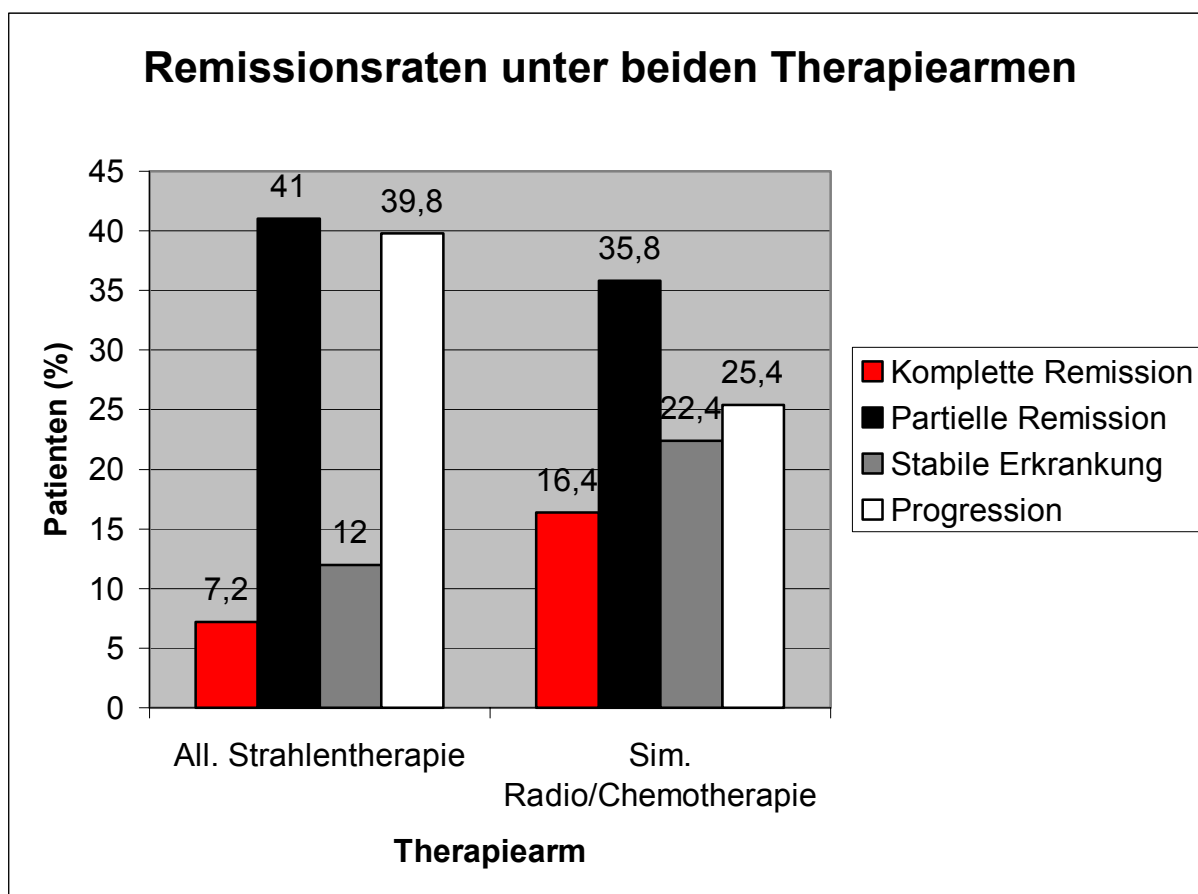


Abb.22: Gegenüberstellung der Remissionsraten in Prozent, stratifiziert nach Therapiearm

Auch im folgenden sollen wieder die bereits in Abschnitt 3.1.2 eingeführten Abkürzungen CR = komplette Remission, PR = partielle Remission, SD bzw. NC = stabile Erkrankung und PD = Progression Anwendung finden. Insgesamt waren PR und PD in beiden Therapiearmen häufiger als CR und SD vertreten. Unter simultaner Radio-/Chemotherapie waren mehr komplette Remissionen zu beobachten als unter alleiniger Strahlentherapie. Der Prozentsatz an kompletten Remissionen machte in Arm B mehr als das Doppelte im Vergleich zu Arm A aus (16,4% vs. 7,2%). Der Anteil an partiellen Remissionen lag unter alleiniger Radiatio etwas höher als unter der simultanen Radio-/Chemotherapie (41,0% vs. 35,8%). Betrachtet man die Rate der insgesamt unter Therapie aufgetretenen Remissionen (CR+PR), so liegt der Anteil an Patienten, welche unter Therapie eine Remission ihres Tumors zeigten in der Gruppe der Patienten mit simultaner Radio-/Chemotherapie höher: 52,2% vs. 48,2%. Stabile Erkrankungen waren unter der kombinierten Therapie deutlich häufiger zu beobachten als unter alleiniger Strahlentherapie (22,4% vs. 12,0%). Eine Progression des Tumors fand bei einem grösseren Patientenanteil unter alleiniger Radiatio statt im Vergleich zu den Patienten,

die mit simultaner Radio-/Chemotherapie behandelt worden waren (39,8% vs. 25,4%). Bei allen mit alleiniger Strahlentherapie behandelten Patienten, die im Abschlussstaging eine komplette Remission vorzuweisen hatten, war die Therapie protokollgemäss durchgeführt worden. Unter den mit simultaner Radio-/Chemotherapie behandelten Patienten mit CR befand sich ein Patient, bei dem die zweite Bestrahlungsserie im Boost nicht mehr stattgefunden hatte. Die Gesamtstrahlendosis des Patienten betrug somit nur 50,4 Gy statt der vorgeschriebenen 60,0 Gy. Alle in Arm A behandelten Patienten mit partieller Remission im Abschlussstaging hatten die Therapie protokollgemäss beendet. Von den 24 in Arm B behandelten Patienten mit PR hatten 22 die Therapie protokollgemäss beendet. Ein Patient lehnte die Boostbestrahlung ab und wurde daher nur mit insgesamt 50,4 Gy bestrahlt. Von einem weiteren Patienten lag zum Zeitpunkt der Auswertung keine Dokumentation bezüglich der Strahlentherapie vor (siehe Anhang VIIId). Es ist daher nicht bekannt, ob seine Therapie protokollgemäss erfolgte. Bei 10 von 83 Patienten blieb die Tumorerkrankung unter alleiniger Radiatio stabil. Alle 10 Patienten hatten die Therapie protokollgemäss beendet. Bei den 15 von 67 mit simultaner Radio-/Chemotherapie behandelten Patienten, die eine SD entwickelten, war die Therapie in einem Fall auf Wunsch des Patienten frühzeitig abgebrochen worden. Nachdem bei ihm Toxizitäten in Form von Heiserkeit und Schluckbeschwerden mit Verdacht auf Ösophagitis aufgetreten waren, verweigerte er nach dem zweiten Taxol-Zyklus die weitere Behandlung nach Studienprotokoll. Insgesamt ein Drittel aller randomisierten und bezüglich der Tumorresponse ausgewerteten Patienten erlitten unter der Therapie eine Progression des Tumors (50 von 150 Patienten). Unter alleiniger Strahlentherapie waren es 33, unter simultaner Radio-/Chemotherapie 17 Patienten mit Progression. 31 der 33 in Therapiearm A behandelten Patienten mit PD beendeten die Therapie protokollgemäss. Ein Patient brach die strahlentherapeutische Behandlung bei einer Gesamtdosis von 38 Gy vorzeitig ab. Von einem weiteren Patienten lag zum Zeitpunkt der Auswertung keine Dokumentation bezüglich der Strahlentherapie vor (siehe Anhang VIIId). Es ist daher nicht bekannt, ob seine Therapie protokollgemäss erfolgte. Von den 17 in Therapiearm B behandelten Patienten mit PD hatten fünf die Therapie nicht protokollgemäss beendet. In zwei der fünf Fälle wurde die Behandlung aufgrund der bereits unter laufender Therapie festgestellten Progression frühzeitig beendet. In zwei weiteren Fällen wurde die Therapie nach Auftreten von schweren Toxizitäten abgebrochen. In einem weiteren Fall hatte bereits nach Ende der Induktionstherapie eine Progression des Tumors vorgelegen, die erst im Nachhinein entdeckt worden war. In der Folge wurde die Therapie abgebrochen (siehe auch Abschnitt 3.2.1).

3.2.3 Ergebnisse Toxizitäten

Die Beschreibung und Analyse der unter der jeweiligen Therapie aufgetretenen Nebenwirkungen war für den randomisierten Studienteil ebenso erklärtes Hauptziel der hier vorliegenden Arbeit wie für den Teil der kombinierten Chemotherapie. An dieser Stelle soll vor allem die Gegenüberstellung der Toxizitäten unter den beiden Therapiearmen (Alleinige Strahlentherapie vs. Simultane Radio-/Chemotherapie) stattfinden.

In Abschnitt 3.3.2 erfolgt die Analyse der Ergebnisse im Vergleich.

Wie bereits in Abschnitt 3.1.3 beschrieben, wurden auch für den randomisierten Studienteil die Toxizitäten für jeden Therapiezyklus getrennt erfasst und dokumentiert (siehe Anhang IVb).

Zum Zeitpunkt der Auswertung waren insgesamt 97 Patienten für Arm A (alleinige Strahlentherapie) und 88 Patienten für Arm B (simultane Radio-/Chemotherapie) bezüglich der von ihnen entwickelten Toxizitäten auswertbar. Als Kriterium der Auswertbarkeit galt die vorhandene Dokumentation von mindestens einer Kurssequenz der jeweiligen Therapie (Bestrahlung oder Taxol-Applikation). Die Bearbeitung der vorliegenden, von den Prüfern dokumentierten Toxizitäten lieferte zum Zeitpunkt der Auswertung folgende Ergebnisse: Insgesamt 164 der 219 randomisierten Patienten entwickelten unter der von ihnen erhaltenen Therapie Toxizitäten von Schweregrad 1 bis Schweregrad 4. Von den 116 mit alleiniger Strahlentherapie behandelten Patienten waren 78 von einer Toxizität betroffen (67,2%). Von den 103 mit simultaner Radio-/Chemotherapie behandelten Patienten waren es 86 (83,5%). Insgesamt 555 Mal wurde das Auftreten einer Nebenwirkung unter beiden Therapiearmen dokumentiert. 220 Nebenwirkungen traten unter alleiniger Radiatio, 335 Nebenwirkungen unter simultaner Radio-/Chemotherapie auf. Von den 220 Nebenwirkungen unter alleiniger Radiatio waren 114 vom Grad 1, 64 Nebenwirkungen vom Grad 2 und 42 Nebenwirkungen vom Grad 3. Es traten in diesem Therapiearm keine Nebenwirkungen vom Grad 4 auf. Von den 335 unter simultaner Radio-/Chemotherapie aufgetretenen Nebenwirkungen waren 164 vom Grad 1, 109 vom Grad 2, 59 vom Grad 3 und 3 vom Grad 4.

Tab.17 a: Darstellung aller unter alleiniger Radiatio bei n= 78 Patienten aufgetretener Toxizitäten, eingeteilt nach WHO-Klassifizierung (siehe Anhang V) bzw. CTC (Common Toxicity Criteria) des NCI (National Cancer Institute) ¹²

Toxizität	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Alopezie	3	13	25	
Anämie	10	4	1	
Husten _{CTC})	1	1		
Dysphagie _{CTC})	1			
Fatigue _{CTC})	1			
Fieber	4	5	1	
Gewichtsverlust		1		
Hämoptysen _{CTC})	1			
Haut systemisch	4	1	1	
Infekt		4		
Kardiale Ischämie			1	
Leukozytopenie	9	1		
Lungenfunktion	9	4	2	
Ösophagitis	32	14	6	
Obstipation	5	1		
Periphere Neuropathie	10	1		
Schmerz	9	7	4	
Stimmung		1		
Stomatitis	5			
Thrombozytopenie	3	1		
Übelkeit/Erbrechen	6	4	1	
ZNS	1	1		
Gesamt	114	64	42	0

Tabelle 17 b: Darstellung aller unter simultaner Radio-/Chemotherapie bei n= 86 Patienten aufgetretener Toxizitäten, eingeteilt nach der WHO-Klassifizierung (siehe Anhang V) bzw. CTC (Common Toxicity Criteria) des NCI (National Cancer Institute) ¹²

Toxizität	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Allergie	1			1
Allgemeinbefinden	1			
Alopezie	2	24	35	1
Anämie	17	4		
Arrythmie	1	1		
Diarrhoe	4	1		
Dysphagie	1			
Fatigue			3	
Fieber	6	7		
Gastritis	2			
Gewichtsverlust	1	1	1	
Hämoptysen	1			
Haut systemisch	3	3	1	
Infekt	1	3		
Leukozytopenie	21	15	1	
Lungenfunktion	15	5		1
Ösophagitis	21	30	11	
Obstipation	7	2		
Periphere Neuropathie	21	2		
Pneumonitis	8	1		
Schmerz	11	3	4	
Stimmung		1	1	
Stomatitis	9	4		
Thrombozytopenie	3	1		
Übelkeit	5	1	2	
ZNS	2			
Gesamt	164	109	59	3

Für die Bewertung der Toxizitäten sowie den Vergleich soll an dieser Stelle, wie schon im Induktionsteil, das Augenmerk vor allem auf die schweren Nebenwirkungen (Grad 3 und Grad 4) gerichtet werden. Insgesamt traten bei allen randomisierten Patienten 101 Toxizitäten vom Schweregrad 3 und drei Toxizitäten vom Schweregrad 4 auf. 42 der 101 Toxizitäten vom Grad 3 traten unter alleiniger Strahlentherapie, 59 unter simultaner Radio-/Chemotherapie auf, alle 3 aufgetretenen Toxizitäten vom Schweregrad 4 ereigneten sich unter der kombinierten Therapie (siehe Abbildung 23).

Insgesamt 84 Patienten entwickelten im randomisierten Studienteil eine Toxizität vom Schweregrad 3. 38 von diesen 84 Patienten erhielten alleinige Strahlentherapie, 46 simultane Radio-/Chemotherapie. Insgesamt 3 Patienten unter simultaner Radio-/ Chemotherapie erlitten unter der Therapie Toxizitäten vom Schweregrad 4.

Von den 97 auswertbaren Patienten entwickelten unter alleiniger Strahlentherapie demnach 39,2% eine Toxizität vom Schweregrad 3 (n= 38). Unter simultaner Radio-/Chemotherapie entwickelten von 88 auswertbaren Patienten 52,3% (n= 46) eine Toxizität vom Schweregrad 3 und 3,4% (n= 3) eine Toxizität vom Schweregrad 4.

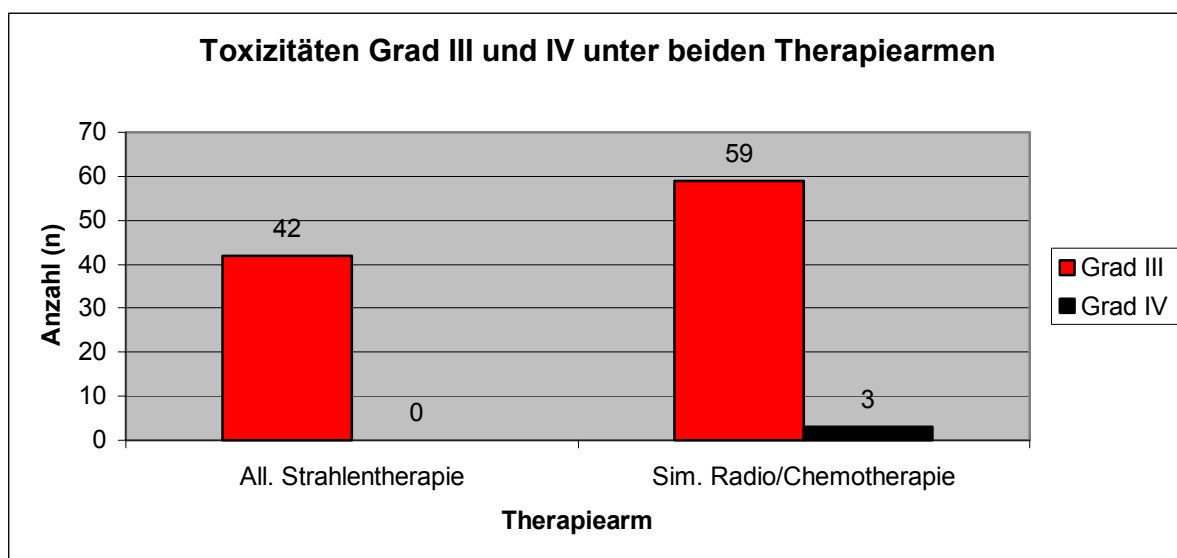


Abb.23: Toxizitäten vom Grad III und IV unter beiden Therapiearmen

Im folgenden werden alle hämatologischen und nicht hämatologischen Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 oder 4, die unter den beiden Therapiearmen aufgetreten sind, mit Angabe der Häufigkeit ihres Auftretens in einer gemeinsamen Tabelle aufgeführt. In Abschnitt 3.3.2 werden die unter den beiden Therapiearmen aufgetretenen Toxizitäten vom Schweregrad 3

und 4 bezüglich prädiktiver bzw. prognostischer Faktoren überprüft, wobei die Analyse nur für diejenigen Toxizitäten erfolgte, bei denen die Anzahl der Ereignisse (d.h. des Auftretens einer Toxizität vom Grad 3 bzw. 4) bei mindestens n= 4 lag.

Erfüllt wurde diese Voraussetzung von den Toxizitäten

- Alopezie
- Schmerz
- Ösophagitis

Für diese 3 Nebenwirkungen wurde der exakte Test nach Fisher angewandt.

Der Unterschied bezüglich des Auftretens einer schweren Alopezie zwischen den beiden Therapiearmen ist statistisch signifikant (p= 0,007). Der Unterschied bezüglich des Auftretens schwerer Schmerzen ist nicht statistisch signifikant (p= 0,536). Auch bezüglich des Auftretens einer schweren Ösophagitis ist der Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen nicht statistisch signifikant (p= 0,079).

Tab.18: Toxizitäten vom Schweregrad III und IV unter beiden Therapiearmen, absolute Häufigkeiten (Alleinige Strahlentherapie n= 42, Simultane Radio-/Chemotherapie n_{Grad 3}= 59, n_{Grad 4}= 3)

Toxizität	All. Strahlentherapie (n)	Sim.Radio/Chemotherapie (n)
Allergie Grad IV		1
Alopezie	25	35
Alopezie Grad IV		1
Anämie	1	
Fatigue		3
Fieber	1	
Gewichtsverlust		1
Haut systemisch	1	1
Kardiale Ischämie	1	
Leukozytopenie		1
Lungenfunktion	2	
Lungenfunktion Grad IV		1
Ösophagitis	6	11
Schmerz	4	4
Stimmung		1
Übelkeit/Erbrechen	1	2

Die im folgenden besprochenen relativen Häufigkeiten beziehen sich auf die oben genannte Anzahl an auswertbaren Patienten des jeweiligen Therapiearmes (Alleinige Strahlentherapie n= 97, Simultane Radio-/Chemotherapie n= 88). Von den Nebenwirkungen vom Grad 3 war in beiden Therapiearmen die Alopezie am häufigsten. Ihr Anteil lag im Arm B deutlich höher als im Arm A. (39,8% vs. 25,8%) Am zweithäufigsten war in beiden Therapiearmen die Ösophagitis vom Grad 3 verzeichnet worden. Hier war der prozentuale Anteil bezogen auf alle im jeweiligen Therapiearm auswertbare Patienten in Arm B doppelt so hoch wie in Arm A (12,5% vs. 6,2%) An dritter Stelle der Häufigkeiten lag in beiden Therapiearmen der Schmerz vom Grad 3 vor. Sein Anteil war in beiden Therapiearmen in etwa gleich hoch. (4,5% (sim. Radio-/Chemotherapie) vs. 4,1% (alleinige Strahlentherapie)) Desweiteren traten im Arm A zwei Fälle (=2,1%) der Toxizität Lungenfunktion vom Grad 3 auf. Die Toxizität Lungenfunktion wurde im Dokumentationsbogen nicht näher beschrieben, so dass unklar bleibt, welche Veränderung der Parameter der Lungenfunktion den Schweregrad 3 ausmachten. In Arm B war die Toxizität Fatigue vom Grad 3 mit einem Anteil von 3,4% und die Toxizität Übelkeit/Erbrechen vom Grad 3 mit mit einem Anteil von 2,3% bezogen auf alle auswertbaren Patienten vertreten. Sämtliche unter alleiniger Strahlentherapie auftretenden Nebenwirkungen vom Grad 3, die jeweils nur einmal unter der Therapie austraten, lagen in ihrer relativen Häufigkeit bei etwa 1%. Gleiches gilt für sämtliche unter simultaner Radio-/Chemotherapie jeweils nur einmal aufgetretenen Nebenwirkungen. Auch die drei in Arm B aufgetretenen Nebenwirkungen vom Grad 4 (Allergie, Alopezie, Lungenfunktion) kamen demnach jeweils bei etwa 1% aller auswertbaren Patienten vor.

Bezüglich der Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Fieber, Infektion und Neutropenie der Patienten kann im randomisierten Studienteil keine Aussage gemacht werden. Dies liegt zum einen daran, dass auch im Dokumentationsbogen für den randomisierten Studienteil keine eigene Auflistung der Toxizität „Neutrozytopenie“ existiert (siehe Anhang IVb). Somit bleibt unklar, ob sich entsprechende Fälle unter den „Leukopenien“ wiederfinden oder aber unter keinem der beiden Therapiearme aufgetreten sind (siehe auch Abschnitt 3.1.4). Es findet sich unter allen 219 randomisierten Patienten keine Dokumentation einer Neutropenie. Zum anderen ist darauf hinzuweisen, dass in den Dokumentationsbögen für den randomisierten Studienteil die Toxizitäten „Fieber“ und „Infektion“ zu einer einzigen zusammengefasst sind. Es bleibt somit bei sämtlichen 22 (insgesamt unter beiden Therapiearmen) dokumentierten Fieberfällen, sowie bei den insgesamt 8 dokumentierten Infektionsfällen unklar, welche der beiden Nebenwirkungen ursprünglich tatsächlich vorgelegen hatte.

3.3.1 Analyse der Daten der Induktionstherapie

Operabilität der Patienten unter Induktionstherapie

Von den insgesamt 250 Patienten, die im Zwischenstaging nach Ende der Induktionstherapie bezüglich ihres Tumoransprechens beurteilt werden konnten, wurden insgesamt neun als operabel eingestuft und verliessen die Studie, um sich thoraxchirurgisch weiterbehandeln zu lassen (siehe auch Abschnitt 3.1.1). Im Folgenden wurde untersucht, ob sich prognostische Parameter für das Erreichen einer Operabilität unter der Polychemotherapie feststellen lassen. Zu diesem Zweck wurde eine logistische Regression durchgeführt, die im ersten Schritt die univariate Analyse der Parameter, im ggf. durchzuführenden zweiten Schritt die multivariate Analyse der Parameter beinhaltet. Die Zielgrösse Operabilität wurde als binäre Grösse eingeführt („nicht operabel geworden“ = 0, das Ereignis „operabel geworden“ = 1). Folgende Faktoren flossen in die Regressionsanalyse ein:

1. Demographische Patientenparameter:

- Behandlungszentrum
- Alter
- Geschlecht
- Body Mass Index
- Karnofsky Index
- Tumorstadium
- Tumorgrösse T
- Lymphknotenstatus N
- Histologie

2. Anamnese/Vorerkrankungen:

- Herzerkrankungen
- Nierenerkrankungen
- Neurologische Erkrankungen
- Lungenerkrankungen
- Allergische Erkrankungen
- Sonstige Vorerkrankungen

Für den Einschluss eines Patienten in die Regressionsanalyse war die Voraussetzung, dass für jeden berücksichtigten Faktor ein entsprechender Eintrag vorliegen musste. Es liess sich aufgrund des zum Zeitpunkt der Analyse unvollständigen Datensatzes daher eine gewisse Anzahl von „missing cases“ nicht vermeiden. Um diese so gering wie möglich zu halten wurden zunächst die Faktoren Behandlungszentrum, Alter, Geschlecht und die Faktoren des Komplexes Vorerkrankungen in die Analyse eingeführt, da diese der Studienzentrale zum Zeitpunkt der Auswertung bereits vollständig vorlagen. Alle 250 im Zwischenstaging beurteilten Patienten waren für die oben genannten Faktoren bezüglich ihrer Operabilität auswertbar. In einem zweiten Block gingen die Faktoren Body Mass Index, Karnofsky Index, Tumorstadium, Tumorgrosse T, Lymphknotenstatus N und Histologie in die Analyse ein. Hierbei waren insgesamt 233 der 250 Patienten bezüglich ihrer Operabilität auswertbar. Die folgenden Erläuterungen gelten nicht nur für die Analyse der Operabilität unter Induktionstherapie, sondern sowohl für die gesamte Analyse der Daten der Induktionstherapie (Abschnitt 3.3.1), als auch für die Analyse der Daten des randomisierten Studienteils (Abschnitt 3.3.2):

Aufgrund der inhomogenen und in einigen Fällen sehr niedrigen Fall- und Ereigniszahlen in den verschiedenen Behandlungszentren, ging der Faktor Behandlungszentrum auf folgende Art und Weise in die jeweilige Regressionsanalyse ein: Jedes Zentrum, in dem die Fallzahl für die entsprechende Analyse bei mindestens 10 Patienten lag, wurde einzeln in die Analyse miteingeschlossen. Die übrigen Zentren wurden zu einer gemeinsamen Gruppe zusammengefasst. Der Faktor Behandlungszentrum ging ausserdem als kategoriales Merkmal in die Regressionsanalyse ein. Die oben beschriebene Klinikgruppe, in der alle Kliniken mit einer Fallzahl von $n < 10$ zusammengefasst wurden, ist hierbei jeweils Bezugsklinik und in der Analyse gleich 0 gesetzt.

Die Faktoren Tumorgrosse T, Lymphknotenstatus N und Histologie wurden ebenfalls als kategoriale Merkmale in die Regressionsanalyse eingegeben.

Wie bereits in Abschnitt 3.1.1 erwähnt, wurde zur Vereinfachung und Verdeutlichung der Ergebnisse der einmalig vorkommende Karnofsky von 85 zur Karnofsky Index-Gruppe von 90, der ebenfalls einmal vorkommende Karnofsky Index von 95 zur Karnofsky Index-Gruppe von 100 dazugezählt.

Bei der univariaten Betrachtung der in die Analyse der Operabilität eingeflossenen Faktoren zeigte sich keiner der o.g. Parameter statistisch signifikant. (Signifikanzniveau: 5%, siehe Abschnitt 2.2.5) Die einzelnen p-Werte werden in Tabelle 19 dargestellt.

*Tab.19: p-Werte der beobachteten prognostischen Faktoren unter Induktionstherapie bezogen auf das Ereignis Operabilität des Tumors – univariate Analyse
Progression des Tumors unter Induktionstherapie*

	p-Wert univariate Analyse
Behandlungszentrum	0,893
Alter	0,962
Geschlecht	0,442
Body Mass Index	0,636
Karnofsky Index	0,410
Tumorstadium	0,521
Tumorgrösse T	0,439
Lymphknotenstatus N	0,797
Histologie	0,972
Herzerkrankungen	0,208
Nierenerkrankungen	0,493
Neurologische Erkrankungen	0,424
Lungenerkrankungen	
Allergische Erkrankungen	0,170
Sonstige Vorerkrankungen	0,233

Von den insgesamt 250 im Zwischenstaging bezüglich ihrer Tumorresponse beurteilbaren Patienten hatten 35 eine Progression des Tumors aufzuweisen. In der Liste der aufgrund von Tumorprogression frühzeitig aus der Studie ausgeschiedenen Patienten (= drop out) fanden sich ebenfalls 35 Patienten. Lediglich 27 Patienten überschneiden sich in den beiden Auflistungen. In der drop-out-Liste finden sich demnach acht weitere Patienten, die im Zwischenstaging zum Zeitpunkt der Auswertung (noch) nicht erfasst worden waren (siehe auch Abschnitt 3.1.2). Zählt man diese acht dennoch zu den im Zwischenstaging als progredient registrierten Patienten hinzu, so ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 43 Patienten, die unter der Induktionstherapie eine Progression des Tumors erlitten. Diese 43 Fälle wurden nun im Rahmen einer logistischen Regressionsanalyse auf prognostische Faktoren untersucht. Dieselben Faktoren, die bereits in der Frage der Operabilität aufgelistet wurden, flossen auch hier in die Analyse ein. Auch an dieser Stelle wird die Zielgröße binär dargestellt, das Ereignis Progression mit 1, sein Ausbleiben mit 0 bezeichnet. Für die Faktoren Behandlungszentrum, Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen konnten 253 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden. Dies sind drei Patienten mehr, als im Zwischenstaging bezüglich ihrer Tumorresponse beurteilt wurden. Die drei zusätzlichen Patienten stammen somit aus dem Kontingent der drop-out-Patienten. Für die Analyse der Faktoren Body Mass Index, Karnofsky Index, Tumorstadium, Tumorgrosse T, Lymphknotenstatus N und Histologie waren 234 Patienten bezüglich der Tumorprogression auswertbar. Wiederum ist der Grund für das Fehlen einiger Patienten in diesem zweiten Analyseteil darin zu sehen, dass zum Zeitpunkt der Auswertung nicht für alle eingeschlossenen Faktoren ein entsprechender Eintrag vorlag und somit einige Fälle nicht berücksichtigt werden konnten.

Die einzelnen p-Werte der beobachteten Faktoren sind in Tabelle 20 dargestellt. Der Faktor Alter ist statistisch signifikant ($p = 0,040$). Das relative Risiko beträgt 0,964. Das Risiko, unter Induktionstherapie eine Tumorprogression zu erleiden, nimmt somit mit zunehmendem Alter ab.

Tab.20: p-Werte und relatives Risiko der beobachteten prognostischen Faktoren unter Induktionstherapie bezogen auf das Ereignis der Progression des Tumors – univariate Analyse

	p-Wert univariate Analyse	Relatives Risiko Exp (B)
Behandlungszentrum	0,129	
Alter	0,040	0,964
Geschlecht	0,610	
Body Mass Index	0,172	
Karnofsky Index	0,647	
Tumorstadium	0,106	
Tumorgrösse T	0,258	
Lymphknotenstatus N	0,413	
Histologie	0,700	
Herzerkrankungen	0,314	
Nierenerkrankungen	0,975	
Neurologische Erkrankungen	0,061	
Lungenerkrankungen	0,303	
Allergische Erkrankungen	0,731	
Sonstige Vorerkrankungen	0,123	

Abbildung 24 zeigt die Altersverteilung der beobachteten Patienten, stratifiziert nach dem Auftreten einer Progression.

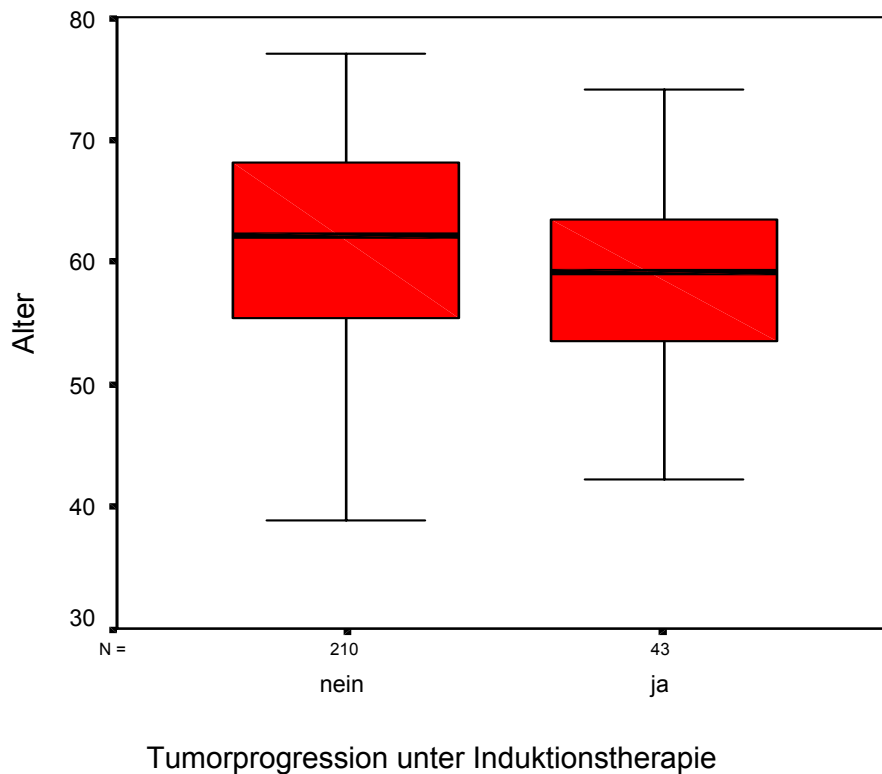


Abb.24: Altersverteilung der Patienten bezogen auf Progression des Tumors unter Induktionstherapie

Betrachtet man die „Box“ des Boxplots sowie die zugehörigen Werte in Tabelle 21, so wird deutlich, dass sowohl der Median als auch das 25%-, und das 75%-Quartil in der Gruppe ohne stattgefundene Tumorprogression um zwei bis vier Jahre höher liegen.

Tab.21: Median und Quartile der Altersverteilung bezogen auf das Auftreten einer Tumorprogression unter Induktionstherapie

	Pat. ohne Tumorprogression Ereignis = 0	Pat. mit Tumorprogression Ereignis = 1
25%-Quartil	55,5	53,5
Median	62,1	59,2
75%-Quartil	68,2	64,1

Da zwischen 25%- und 75%-Quartil definitionsgemäss 50% aller Daten liegen, lässt sich an dieser Stelle für die hier besprochene Beobachtung folgende Aussage treffen:

Je höher das Alter der Patienten, um so niedriger die Inzidenz einer Progression des Tumors unter der Induktionstherapie, bzw. jüngere Patienten zeigen häufiger als ältere eine Progression des Tumors unter Induktionstherapie. Abbildung 25 stellt das Risiko einer Tumorprogression unter Induktionstherapie bezogen auf das Patientenalter dar. Die Wahrscheinlichkeit für einen Tumorprogress wird mit zunehmendem Alter geringer. Die Streuung der Daten ist bei denjenigen Patienten ohne aufgetretene Tumorprogression grösser. In dieser Gruppe liegt das Minimum tiefer als in der Gruppe mit Tumorprogression (34 versus 37 Jahre), das Maximum liegt höher (77 versus 74 Jahre).

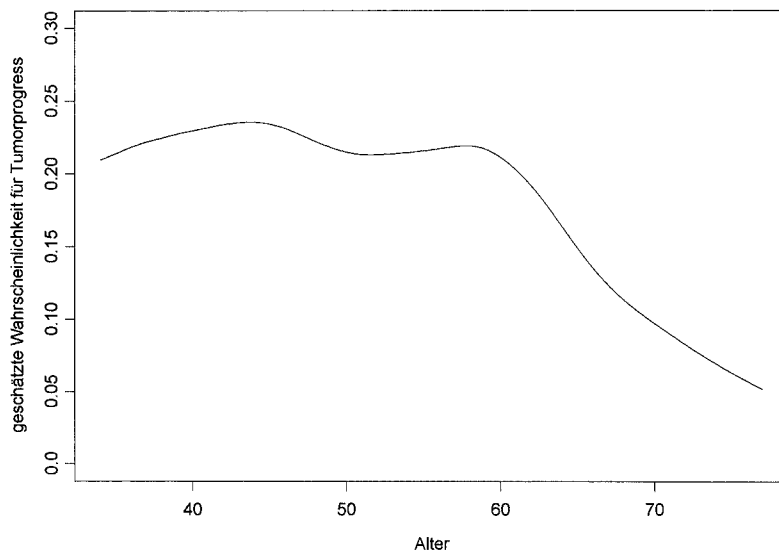


Abb.25: Risiko einer Tumorprogression unter Induktionstherapie bezogen auf das Patientenalter

Vorzeitiges Versterben der Patienten unter Induktionstherapie

Insgesamt sieben Patienten verstarben frühzeitig unter der Induktionstherapie. Auch hier wurde das Ereignis, benannt als „early death“ bezüglich prognostischer Parameter untersucht. Wiederum wurde die oben eingeführte logistische Regression mit den ebenfalls bereits in die vorhergehenden Regressionsanalysen eingegangenen Faktoren verwendet. Für die Faktoren Behandlungszentrum, Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen gingen insgesamt 260 Patienten, alle diejenigen, die mindestens einen Zyklus der Induktionstherapie erhalten hatten, in die Analyse ein. 246 Patienten konnten für die Analyse der übrigen Faktoren eingeschlossen werden (Body Mass Index, Karnofsky Index, Tumorstadium, Tumorgrösse T, Lymphknotenstatus N und Histologie).

Der Faktor Alter zeigt sich als einziger statistisch signifikant (p-Wert = 0,024). Das relative Risiko beträgt 1,149. Mit zunehmendem Alter steigt somit das Risiko an unter der Induktionstherapie zu versterben. Tabelle 22 veranschaulicht die einzelnen p-Werte.

Tab.22: p-Werte und relatives Risiko der beobachteten prognostischen Faktoren unter Induktionstherapie bezüglich des vorzeitigen Versterbens von Patienten – univariate Analyse

	p-Wert univariate Analyse	Relatives Risiko Exp (B)
Behandlungszentrum	0,165	-
Alter	0,024	1,149
Geschlecht	0,253	-
Body Mass Index	0,158	-
Karnofsky Index	0,531	-
Tumorstadium	0,781	-
Tumorgrösse T	0,742	-
Lymphknotenstatus N	0,656	-
Histologie	0,547	-
Herzerkrankungen	0,125	
Nierenerkrankungen	0,555	
Neurologische Erkrankungen	0,507	
Lungenerkrankungen	0,775	
Allergische Erkrankungen	0,592	
Sonstige Vorerkrankungen	0,344	

Abbildung 26 stellt die Altersverteilung der beobachteten Patienten dar, stratifiziert nach dem vorzeitigen Versterben.

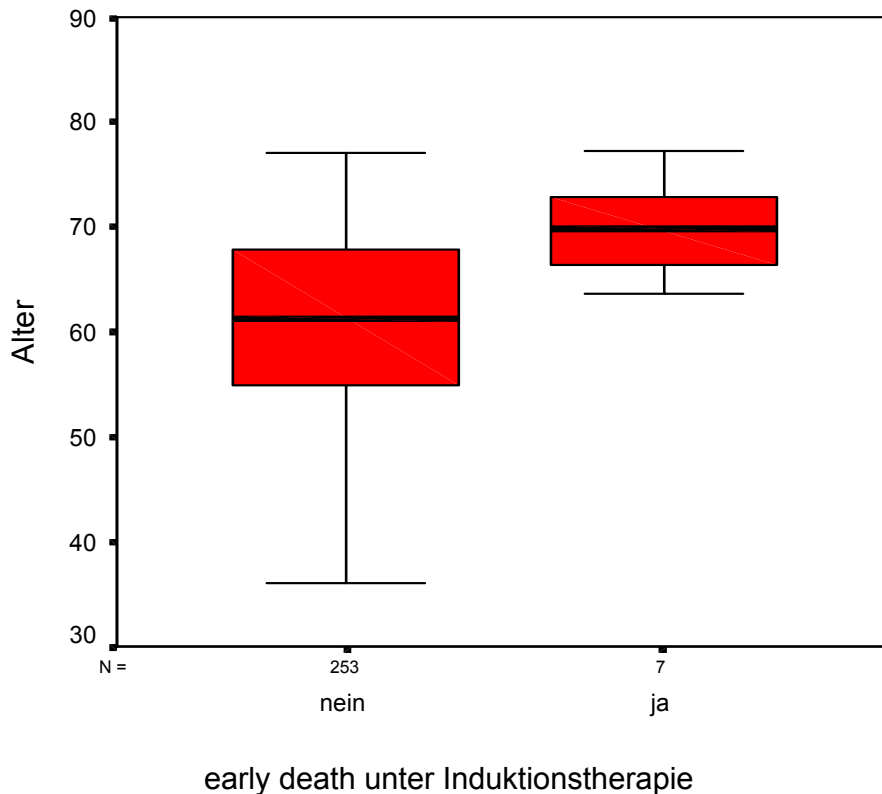


Abb.26: Altersverteilung der Patienten bezogen auf das Eintreten von early death unter Induktionstherapie

Sowohl das 25%- als auch das 75%-Quartil in der Gruppe der nicht Verstorbenen und damit 50% der in dieser Gruppe beobachteten Patienten liegen deutlich niedriger im Alter als in der Gruppe der Verstorbenen, bilden also insgesamt ein jüngeres Kollektiv (25%-Quartil: 55 vs. 66 Jahre, 75%-Quartil: 68 vs. 71 Jahre). Auch der Median folgt diesem Trend. Er liegt in der Gruppe der nicht verstorbenen Patienten bei 61, in der Gruppe der verstorbenen Patienten bei 70 Jahren. Die Streuung der Daten ist in der Gruppe der nicht verstorbenen Patienten grösser als in der Gruppe der frühzeitig verstorbenen Patienten (n = 7). Das Minimum liegt deutlich tiefer (34 vs. 53 Jahre), das Maximum etwas höher (77 vs 72 Jahre) als in der Gruppe der Verstorbenen. Insgesamt lässt sich aus der oben gezeigten Abbildung ein positiver Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und dem Auftreten eines vorzeitigen Todes ableiten. D.h. je älter die Patienten, desto höher die Mortalität unter der initialen Induktionstherapie. Schön dargestellt wird dieser Zusammenhang auch in

Abbildung 27, welche das Risiko eines vorzeitigen Versterbens unter Induktionstherapie bezogen auf das Patientenalter zeigt.

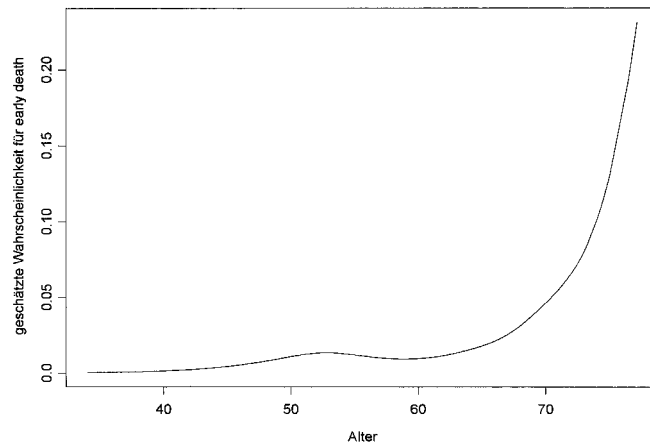


Abb. 27: Risiko des vorzeitigen Versterbens der Patienten unter Induktionstherapie bezogen auf das Patientenalter

Tumorresponse unter Induktionstherapie

Von den 250 im Zwischenstaging beurteilbaren Patienten hatten 3 eine komplette Remission (CR), 100 eine partielle Remission (PR), 112 eine stabile Erkrankung (SD) und 35 eine Progression (PD) des Tumors aufzuweisen (siehe auch Abschnitt 3.1.2). Die Ergebnisse der Remission unter Induktionstherapie wurden nun bezüglich prognostischer Parameter untersucht. Zu diesem Zweck wurde die bereits mehrfach erwähnte logistische Regression durchgeführt. Die Remissionsereignisse wurden dichotomisiert, wobei CR und PR zusammengefasst und gleich 0, SD und PD zusammengefasst und gleich 1 gesetzt wurden. Für die Analyse der Faktoren Behandlungszentrum, Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen konnten alle 250 im Zwischenstaging beurteilbaren Patienten eingeschlossen werden. Hierbei zeigte sich der Faktor Alter statistisch signifikant ($p = 0,040$). Die Analyse der Faktoren Body Mass Index, Karnofsky Index, Tumorstadium, Tumorgrosse T, Lymphknotenstatus N und Histologie beinhaltete 233 Patienten. Der Karnofsky Index war mit einem p-Wert von 0,026 statistisch signifikant. Im Anschluss wurde eine zunächst uni-, dann eine multivariate Analyse

der beiden signifikanten Faktoren (Alter und Karnofsky Index) durchgeführt, wobei insgesamt 245 Patienten eingeschlossen werden konnten. Der Karnofsky Index wurde hierbei als qualitatives Merkmal mit 4 Ausprägungen in der logistischen Regression berücksichtigt. Tabelle 23 gibt die einzelnen p-Werte an. Bei den Faktoren Alter und Karnofsky Index sind die p-Werte dieser zuletzt genannten uni- und multivariaten Regressionsanalyse entnommen und mit ihrem relativen Risiko angegeben. Sowohl für das Alter als auch für den Karnofsky Index gilt, dass der jeweilige p-Wert in der multivariaten Analyse signifikant bleibt. Die beiden Faktoren haben also unabhängig voneinander einen Einfluss auf die Tumorresponse unter Induktionstherapie.

Tab.23: p-Werte und relatives Risiko der beobachteten prognostischen Faktoren unter Induktionstherapie bezogen auf die Remission (CR und PR= 1, SD und PD= 0) – univariate und multivariate Analyse

	p-Wert univariate Analyse	p-Wert multivariate Analyse	Relatives Risiko Exp (B)
Behandlungszentrum	0,224	-	-
Alter	0,037	0,020	0,965
Geschlecht	0,710	-	-
Body Mass Index	0,751	-	-
Karnofsky Index	0,016	0,009	0,957
Tumorstadium	0,142	-	-
Tumorgrösse T	0,120	-	-
Lymphknotenstatus N	0,983	-	-
Histologie	0,198	-	-
Herzerkrankungen	0,556		
Nierenerkrankungen	0,570		
Neurologische Erkrankungen	0,206		
Lungenerkrankungen	0,476		
Allergische Erkrankungen	0,607		
Sonstige Vorerkrankungen	0,352		

Abbildung 28 veranschaulicht die Altersverteilung innerhalb der beiden Responsegruppen in Form von Box-Plots.

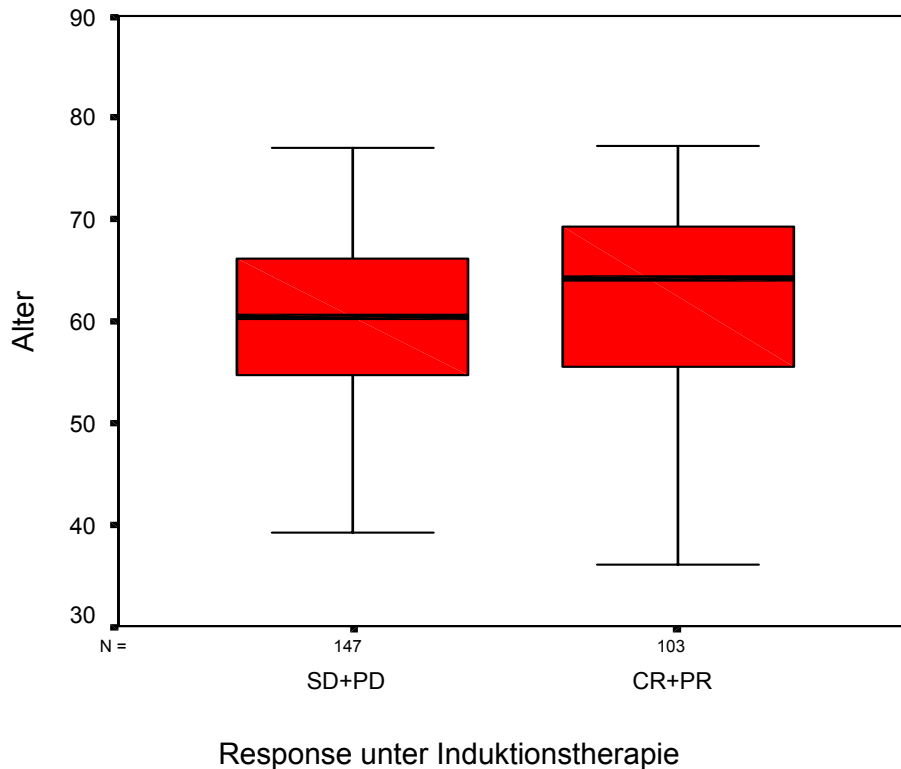


Abb.28: Altersverteilung der beobachteten Patienten, stratifiziert nach der Tumorresponse unter Induktionstherapie

In der Gruppe der Patienten mit CR und PR liegt sowohl das 25%- als auch das 75%-Quartil etwas höher als in der Gruppe der Patienten mit SD und PD (25%-Quartil: 55 vs.54 Jahre; 75%-Quartil: 69 vs. 66 Jahre). Der Median beträgt für die Altersverteilung der Patienten mit CR oder PR 64, für die Gruppe der Patienten mit SD oder PD 61 Jahre. Die Streuung der Daten ist in den beiden Responsegruppen ähnlich. Die Maxima liegen auf gleicher Höhe (77 Jahre). Die Gruppe mit CR oder PR weist ein höheres Minimum als die Gruppe mit SD und PD (36 vs. 34 Jahre).

Je höher das Alter der Patienten ist, desto häufiger fällt die Response des Tumors günstig (CR oder PR) aus. Umgekehrt kann man sagen: diejenigen Patienten, die unter der Induktionstherapie eine stabile Erkrankung oder eine Tumorprogression zeigten, waren insgesamt jünger, als diejenigen Patienten, deren Tumor eine komplette oder partielle Remission unter Induktionstherapie zeigte.

Um die Richtung seiner Signifikanz bestimmen zu können, wurde für den Faktor Karnofsky Index Tabelle 24 aufgestellt. Sie zeigt die auf den Faktor bezogenen absoluten und relativen Häufigkeiten der Remissionsraten. 245 Patienten gingen in die Beobachtung der Remissionshäufigkeiten ein.

Tab.24: absolute und relative Häufigkeiten der unter Induktion aufgetretenen Remissionen bezogen auf den Karnofsky Index der beobachteten Patienten

Karnofsky	Remission		
	CR und PR (%)	NC und PD (%)	Gesamt (%)
70	4 (26,7)	11 (73,3)	15 (100)
80	19 (34,5)	36 (65,5)	56 (100)
90	46 (39,0)	72 (61,0)	118 (100)
100	31 (54,4)	26 (45,6)	56 (100)
Gesamt	100 (40,8)	145 (59,2)	245 (100)

Bei der Betrachtung von Tab.24 werden folgende Zusammenhänge ersichtlich: Je höher der Karnofsky Index, desto grösser der in dieser Karnofsky Gruppe befindliche prozentuale Anteil von Patienten mit kompletter oder partieller Remission. Umgekehrt wird der Anteil der Patienten mit stabiler Erkrankung oder Tumorprogression mit steigendem Karnofsky Index immer kleiner.

Abbildung 29 veranschaulicht o.g. Ergebnisse. Hierbei wird in Bezug auf das Patientenalter und stratifiziert nach Karnofsky-Index die Wahrscheinlichkeit dargestellt, eine komplette oder partielle Remission unter Induktionstherapie zu entwickeln.

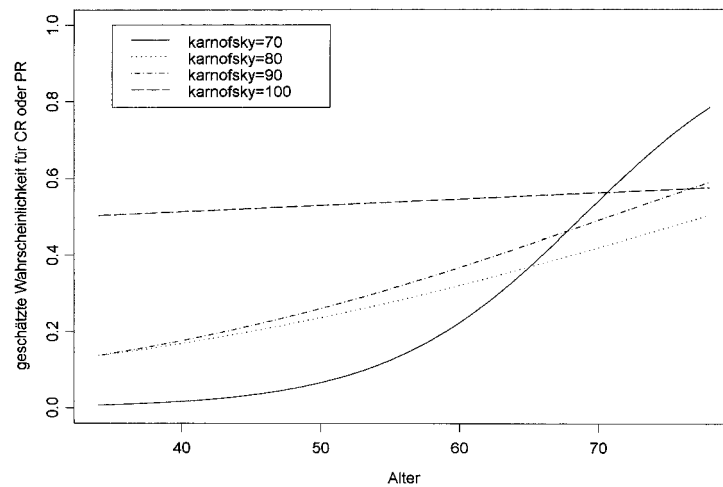


Abb.29: Wahrscheinlichkeit für eine CR oder PR unter Induktionstherapie bezogen auf das Patientenalter, stratifiziert nach Karnofsky Index.

Toxizitäten vom Grad 3 und/oder 4 unter Induktionstherapie

Auch für das zweite Hauptziel der vorliegenden Arbeit, nämlich die Evaluation der aufgetretenen Toxizitäten ist die Frage nach prognostischen Faktoren von grosser Wichtigkeit. Diesbezüglich werden zunächst die unter Induktionstherapie aufgetretenen Toxizitäten bezüglich solcher Faktoren überprüft. Untersucht werden hierbei ausschliesslich Toxizitäten vom Schweregrad 3 und 4. Voraussetzung für das Einfließen in die Analyse war ausserdem, dass die Anzahl der Ereignisse (d.h. des Auftretens einer Toxizität vom Grad 3 bzw. 4) mindestens bei $n=4$ lag. Für die Induktionstherapie gingen somit folgende Toxizitäten in die Analyse ein:

- Allergie (Grad 3 und Grad 4)
- Alopezie (Grad 3 und Grad 4)
- Granulozytopenie (Grad 3 und Grad 4)
- Leukozytopenie (Grad 3 und Grad 4)
- Schmerz (Grad 3)
- Übelkeit/Erbrechen (Grad 3)

Für alle o.g. Toxizitäten wurde eine Regressionsanalyse, mit im ersten Schritt enthaltener univariater und im ggf. angeschlossenen zweiten Schritt multivariater Analyse durchgeführt. Folgende Variablen wurden für die Regressionsanalyse berücksichtigt:

1. Demographische Patientenparameter:

- Behandlungszentrum
- Alter
- Geschlecht
- Body Mass Index
- Karnofsky Index
- Tumorstadium
- Tumorgrosse T
- Lymphknotenstatus N
- Histologie

2. Anamnese/Vorerkrankungen:

- Herzerkrankungen
- Nierenerkrankungen
- Neurologische Erkrankungen
- Lungenerkrankungen
- Allergische Erkrankungen
- Sonstige Vorerkrankungen

Für sämtliche o.g. Toxizitäten, für die eine Regressionsanalyse bezüglich prognostischer Parameter durchgeführt wurde und deren Ergebnisse im folgenden dargestellt werden, galt: bei der Analyse der Faktoren Behandlungszentrum, Alter, Geschlecht und aller Faktoren des Komplexes Vorerkrankungen wurden alle 260 Patienten, die mindestens einen Zyklus der Induktionstherapie erhalten hatten, in die Analyse eingeschlossen.

Für die Betrachtung der übrigen Faktoren (Body Mass Index, Karnofsky Index, Tumorstadium, Tumorgrosse T, Lymphknotenstatus N und Histologie) konnten insgesamt 246 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden.

Die Toxizität **Allergie** trat unter Induktionstherapie viermal mit Grad 3 und einmal mit Grad 4 auf. Insgesamt fünf Patienten waren von einer Allergie vom Grad 3 oder 4 unter Induktionstherapie betroffen (siehe auch Abschnitt 3.1.3). Auf der Suche nach prognostischen Faktoren für das Auftreten dieser Toxizität zeigte sich keiner der in die logistische Regressionsanalyse eingeschlossenen Faktoren statistisch signifikant. Alle errechneten p-Werte lagen über dem Signifikanzniveau von 5%. Somit nimmt keiner der beobachteten Faktoren auf das Auftreten einer allergischen Reaktion unter Induktionstherapie einen statistisch signifikanten Einfluss.

Tabelle 25 zeigt die im Einzelnen ermittelten p-Werte.

Tab.25: p-Werte der beobachteten prognostischen Faktoren unter Induktionstherapie bezogen auf das Auftreten der Toxizität „Allergie“ – univariate Analyse

	p-Werte univariate Analyse
Behandlungszentrum	0,474
Alter	0,108
Geschlecht	0,687
Body Mass Index	0,347
Karnofsky Index	0,437
Tumorstadium	0,285
Tumorgrösse T	0,772
Lymphknotenstatus N	0,610
Histologie	0,619
Herzerkrankungen	0,132
Nierenerkrankungen	0,619
Neurologische Erkrankungen	0,576
Lungenerkrankungen	0,401
Allergische Erkrankungen	0,652
Sonstige Vorerkrankungen	0,223

Die Toxizität *Alopezie* kam von allen aufgetretenen Toxizitäten vom Grad 3 und 4 unter Induktionstherapie am häufigsten vor. Insgesamt 80 Patienten erlitten unter Induktionstherapie eine Alopezie vom Grad 3 oder 4 (siehe auch Abschnitt 3.1.3).

In der univariaten Analyse der Toxizität Alopezie ist der Faktor Behandlungszentrum als einziger Parameter statistisch signifikant ($p= 0,014$).

Bezüglich des Risikos, unter Induktionstherapie eine Alopezie vom Grad 3 oder 4 zu entwickeln, besteht ein Unterschied zwischen den verschiedenen Behandlungszentren.

Tabelle 26 zeigt die im Einzelnen in der Regressionsanalyse ermittelten p-Werte, Tab.27 die Auflistung aller Behandlungszentren und die absoluten sowie die relativen Häufigkeiten der in ihnen unter Induktionstherapie aufgetretenen Alopeziefälle.

Tab.26: p-Werte und relatives Risiko der beobachteten prognostischen Faktoren unter Induktionstherapie bezogen auf das Auftreten der Toxizität „Alopezie“ – univariate Analyse

	p-Wert univariate Analyse
Behandlungszentrum	0,014
Alter	0,136
Geschlecht	0,454
Body Mass Index	0,112
Karnofsky Index	0,533
Tumorstadium	0,144
Tumorgrösse T	0,221
Lymphknotenstatus N	0,098
Histologie	0,580
Herzerkrankungen	0,638
Nierenerkrankungen	0,402
Neurologische Erkrankungen	0,425
Lungenerkrankungen	0,496
Allergische Erkrankungen	0,452
Sonstige Vorerkrankungen	0,141

Tab.27: absolute und relative Häufigkeiten des Auftretens von Alopezie unter Induktionstherapie bezogen auf die an der Studie beteiligten Behandlungszentren

Behandlungszentrum	keine Alopezie	Alopezie	Gesamt	%-Anteil an Alopezie
0	56	28	84	33,3
1	22	7	29	24,1
4	30	6	36	16,7
6	9	2	11	18,2
7	9	8	17	47,1
10	12	0	12	0,0
15	19	14	33	42,4
19	6	5	11	45,5
20	5	7	12	58,3
26	12	3	15	20,0
Gesamt	180	80	260	30,8

Betrachtet man Tabelle 27, so wird deutlich, dass der prozentuale Anteil an Patienten, die unter Induktionstherapie eine schwere Alopezie erlitten, in den verschiedenen Behandlungszentren unterschiedlich hoch ist. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Wie in Tabelle 27 dargestellt, liegt der prozentuale Anteil an Patienten mit aufgetretener Alopezie vom Grad 3 oder 4 im Zentrum 4 mit 16,7% im Vergleich zu den übrigen Zentren niedrig. Deutlich tritt ein gleichsinniger Zusammenhang bei Zentrum 10 hervor. Von den insgesamt 12 in diesem Zentrum mit Induktionstherapie behandelten Patienten, entwickelte kein einziger eine Alopezie vom Grad 3 oder 4. Im Zentrum 20 erlitten insgesamt knapp 60% der dort mit Induktionstherapie behandelten Patienten eine Alopezie vom Grad 3 oder 4. Dies ist im Gruppenvergleich ein hoher prozentualer Anteil.

Insgesamt achtmal wurde unter Induktionstherapie eine **Granulozytopenie** vom Grad 3 oder 4 beobachtet (siehe auch Abschnitt 3.1.3). Auf der Suche nach prognostischen Faktoren zeigen sich in der univariaten Analyse die Faktoren Tumorstadium und Tumorgrösse T statistisch signifikant.

Der Faktor Tumorgrösse T ist sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse statistisch signifikant ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,020$). Der Faktor Tumorstadium zeigt in der multivariaten Analyse keine statistische Signifikanz. Die beiden Faktoren sind miteinander korreliert. Der Unterschied bezüglich des Auftretens von Granulozytopenie vom Grad 3 und 4 ist somit durch den Unterschied in der Tumorgrösse T erklärt. Der Faktor Tumorstadium hat keinen zusätzlichen Einfluss auf das Auftreten einer Granulozytopenie vom Grad 3 oder 4. Tabelle 28 veranschaulicht die einzelnen in der Regressionsanalyse ermittelten p-Werte, in Tab.29 sind die Tumorgrössenausprägungen (T1-4, Tx) und die absoluten sowie die relativen Häufigkeiten der unter Induktionstherapie aufgetretenen Granulozytopeniefälle gegeneinander aufgetragen.

Tab.28: p-Werte der beobachteten prognostischen Faktoren unter Induktionstherapie bezogen auf die Toxizität „Granulozytopenie“ – univariate und multivariate Analyse

	p-Wert univariate Analyse	p-Wert multivariate Analyse
Behandlungszentrum	0,302	-
Alter	0,093	-
Geschlecht	0,249	-
Body Mass Index	0,127	-
Karnofsky Index	0,112	-
Tumorstadium	0,018	-
Tumorgrösse T	0,000	0,020
Lymphknotenstatus N	0,125	-
Histologie	0,883	-
Herzerkrankungen	0,231	-
Nierenerkrankungen	0,527	-
Neurologische Erkrankungen	0,477	-
Lungenerkrankungen	0,973	-
Allergische Erkrankungen	0,196	-
Sonstige Vorerkrankungen	0,859	-

Tab.29: absolute und relative Häufigkeiten des Auftretens einer Granulozytopenie unter Induktionstherapie, bezogen auf die Tumorgrosse T

	keine Granulozytopenie	Granulozytopenie	Gesamt	%-Anteil Granulozytopenie
T1	7	3	10	30,0
T2	34	0	34	0,0
T3	70	1	71	1,4
T4	131	4	135	3,0
Tx	5	0	5	0,0
Gesamt	247	8	255	3,1

Bei Betrachtung von Tabelle 29 fällt der prozentuale Anteil an Patienten mit unter Induktionstherapie aufgetretener Granulozytopenie vom Grad 3 und 4 in der Gruppe der Patienten mit Tumorgrosse T1 auf. Er liegt mit 30% deutlich höher als bei den Patienten, die initial ein Tumorstadium T2-4 bzw. Tx aufwiesen. Dies zeigt sich auch am p-Wert in der univariaten Regressionsanalyse, der für den Faktor T1 statistisch signifikant ist ($p < 0,001$). Anhand der oben dargestellten Ergebnisse müsste die Aussage also lauten: Für diejenigen Patienten mit Tumorgrosse T1 besteht im Vergleich zu denjenigen Patienten mit anderer Tumorgrossenausprägung ein Unterschied bezüglich des Auftretens einer schweren Granulozytopenie unter Induktionstherapie. Patienten mit einem Tumor im T1-Stadium nach TNM-Klassifikation (siehe Anhang II) entwickeln unter Induktionstherapie häufiger eine Granulozytopenie als Patienten mit Tumoren der Ausprägung \geq T2 bzw. Tx. Diskutiert, v.a. bezüglich der Wahrscheinlichkeit seiner Richtigkeit, wird dieses Ergebnis im Abschnitt 4.1.

Die Toxizität **Leukozytopenie** trat unter Induktionstherapie insgesamt siebenmal mit dem Schweregrad 3 oder 4 auf (siehe auch Abschnitt 3.1.3). Bei der Suche nach prognostischen Faktoren für das Auftreten dieser Toxizität zeigte sich keiner der in die logistische Regressionanalyse eingeschlossenen Faktoren statistisch signifikant. Alle errechneten p-Werte lagen über dem Signifikanzniveau von 5%. Keiner der beobachteten Faktoren hat somit auf das Auftreten einer schweren Leukozytopenie unter Induktionstherapie einen statistisch signifikanten Einfluss. Tabelle 30 zeigt die im Einzelnen ermittelten p-Werte.

Tab.30: p-Werte der beobachteten prognostischen Faktoren unter Induktionstherapie bezogen auf das Auftreten der Toxizität „Leukozytopenie“ – univariate Analyse

	p-Werte univariate Analyse
Behandlungszentrum	0,422
Alter	0,812
Geschlecht	0,973
Body Mass Index	0,938
Karnofsky Index	0,820
Tumorstadium	0,241
Tumorgrösse T	0,614
Lymphknotenstatus N	0,462
Histologie	0,235
Herzerkrankungen	0,125
Nierenerkrankungen	0,555
Neurologische Erkrankungen	0,507
Lungenerkrankungen	0,600
Allergische Erkrankungen	0,592
Sonstige Vorerkrankungen	0,827

Die Toxizität **Schmerz** trat unter Induktionstherapie insgesamt neunmal mit Schweregrad 3 auf (kein Fall von Grad 4 wurde unter Induktionstherapie erfasst, siehe auch Abschnitt 3.1.3). In der univariaten Analyse zeigt sich der Faktor Nierenerkrankung aus dem Komplex Anamnese/Vorerkrankungen ($p = 0,010$) statistisch signifikant. Das relative Risiko beträgt 6,886. Das Risiko, unter Induktionstherapie schwere Schmerzen zu erleiden, ist somit für Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung in ihrer Anamnese um das etwa 7-fache gegenüber Patienten ohne vorbestehende Erkrankung der Nieren erhöht.

Tabelle 31 zeigt die einzelnen p-Werte, Tabelle 32 stellt die absolute und relative Anzahl an aufgetretenen Schmerzereignissen vom Grad 3 unter Induktionstherapie in Abhängigkeit von vorbestehenden Nierenerkrankungen im beobachteten Patientenkollektiv dar.

Tab31: p-Werte und relatives Risiko der beobachteten prognostischen Faktoren unter Induktionstherapie bezogen auf die Toxizität „Schmerz“, univariate Analyse

	p-Wert univariate Analyse	Relatives Risiko Exp (B)
Behandlungszentrum	0,270	
Alter	0,148	
Geschlecht	0,221	
Body Mass Index	0,733	
Karnofsky Index	0,112	
Tumorstadium	0,618	
Tumorgrösse T	0,855	
Lymphknotenstatus N	0,780	
Histologie	0,773	
Herzerkrankungen	0,366	
Nierenerkrankungen	0,010	6,886
Neurologische Erkrankungen	0,450	
Lungenerkrankungen	0,689	
Allergische Erkrankungen	0,249	
Sonstige Vorerkrankungen	0,597	

Tab.32: absolute und relative Häufigkeiten des Auftretens von Schmerz unter Induktionstherapie bezogen auf eine Vorerkrankung der Nieren

	kein Schmerz	Schmerz	Gesamt	%-Anteil Schmerz
keine Nierenerkrankung	241	7	248	2,8
Nierenerkrankung	10	2	12	16,7

In der Gruppe der Patienten ohne Nierenerkrankung in der Anamnese traten Schmerzen vom Grad 3 bei 2,8% der Beobachteten auf. Von den Patienten, bei denen eine Nierenerkrankung in ihrer Krankenvorgeschichte bekannt war, entwickelten dagegen 16,7% Schmerzen vom Grad 3.

Die Toxizität **Übelkeit/Erbrechen** trat unter Induktionstherapie sechsmal mit Grad 3 auf (kein Fall von Grad 4 wurde unter Induktionstherapie erfasst, siehe auch Abschnitt 3.1.3). Auf der Suche nach prognostischen Faktoren für das Auftreten dieser Toxizität zeigte sich keiner der in die logistische Regressionsanalyse eingeschlossenen Faktoren statistisch signifikant. Alle errechneten p-Werte lagen über dem Signifikanzniveau von 5%. Somit nimmt keiner der beobachteten Faktoren auf das Auftreten von schwerer Übelkeit und Erbrechen unter Induktionstherapie Einfluss.

Tabelle 33 zeigt die im Einzelnen ermittelten p-Werte.

Tab.33: p-Werte der beobachteten prognostischen Faktoren unter Induktionstherapie bezogen auf das Auftreten der Toxizität „Übelkeit/Erbrechen“ – univariate Analyse

	p-Werte univariate Analyse
Behandlungszentrum	0,061
Alter	0,764
Geschlecht	0,162
Body Mass Index	0,529
Karnofsky Index	0,450
Tumorstadium	0,241
Tumorgrösse T	0,637
Lymphknotenstatus N	0,462
Histologie	0,251
Herzerkrankungen	0,890
Nierenerkrankungen	0,586
Neurologische Erkrankungen	0,540
Lungenerkrankungen	0,809
Allergische Erkrankungen	0,620
Sonstige Vorerkrankungen	0,500

3.3.2 Analyse der Daten des randomisierten Studienteils

Vergleich der beiden Patientenkollektive

Insgesamt 219 Patienten wurden nach abgeschlossener Induktionstherapie in einen der beiden angebotenen Therapiearme (alleinige Radiatio versus simultane Radio-/Chemotherapie) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte anhand von computergenerierten Listen als Blockrandomisierung mit variabler Blockgrösse (siehe Abschnitt 3.2.1).

Um die Vergleichbarkeit der beiden Therapien zu untersuchen, wurden die demographischen Ausgangsdaten der Patienten, die im Anschluss als prädiktive bzw. prognostische Parameter in die Analyse des Therapieerfolgs und der aufgetretenen Toxizitäten einfließen sollten, auf Homogenität zwischen den beiden Behandlungsgruppen überprüft (siehe auch Abschnitt 3.2.1). Tabelle 34 veranschaulicht diesen Vergleich im Überblick. Bei der Berechnung der angegebenen p-Werte kamen folgende statistische Tests zur Anwendung: Der χ^2 -Test (für die Merkmale Karnofsky Index, Tumorgösse T, Lymphknotenstatus N und Histologie), der exakte Test nach Fisher (für die Merkmale Geschlecht, Tumorstadium und Vorerkrankungen) und der nonparametrische Mann-Whitney-Test (für die kontinuierlichen Merkmale Alter und Body Mass Index).

Tab.34: Vergleich der beiden Behandlungsgruppen bezüglich prädiktiver bzw. prognostischer Faktoren getrennt nach Therapiearm mit p-Werten

	Alleinige Strahlentherapie (n = 116)	Simultane Radio-/ Chemotherapie (n = 103)	p-Werte
	x +/- S	x +/- S	
Alter	61,1 +/- 9,2	62,5 +/- 8,5	0,296
Body Mass Index	24,3 +/- 3,8	25,4 +/- 5,1	0,015
	n	n	
Behandlungszentrum			0,835
0	60	47	
1	8	11	
4	22	18	
7	7	6	
10	5	7	
15	14	14	
Geschlecht	männl.=96 / weibl.=20	männl.=91 / weibl.=12	0,257
Karnofsky Index			0,354
70	3	8	
80	24	20	
90	53	44	
100	27	21	
Tumorstadium	IIIA= 19 / IIIB= 87	IIIA= 21 / IIIB= 71	0,478
Tumorgrosse T			0,066
1	2	7	
2	18	9	
3	25	28	
4	54	48	
x	3	0	
Lymphknotenstatus N			0,549
0	5	8	
1	4	7	
2	47	36	
3	43	37	
x	3	4	
Histologie			0,380
Plattenepithel-CA	19	18	
Adeno-CA	64	57	
Grosszelliges CA	12	4	
Gemischte Histologie	4	3	
Sonstige Histologie	6	9	
Vorerkrankung Herz	ja= 31 / nein= 85	ja= 31 / nein= 72	0,653
Vorerkrankung Niere	ja= 9 / nein=107	ja= 2 / nein=101	0,064
Vorerkrankung Neurologie	ja= 8 / nein=108	ja= 6 / nein= 97	0,789
Vorerkrankung Lunge	ja= 38 / nein= 78	ja= 42 / nein= 61	0,261
Vorerkrankung Allergie	ja= 5 / nein=111	ja= 2 / nein=101	0,451
Sonstige Vorerkrankungen	ja= 55 / nein= 61	ja= 57 / nein= 46	0,279

Betrachtet man Tabelle 34, so wird deutlich, dass sich einzig der Faktor Body Mass Index statistisch signifikant zwischen den beiden Therapiearmen unterscheidet. Die p-Werte der Faktoren Tumorgrosse T und Nierenvorerkrankung liegen in der Nähe des Signifikanzniveaus von 5% ($p= 0,066$ bzw. $p= 0,064$), erreichen aber keine statistische Signifikanz. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen lassen sich bezüglich ihrer prädiktiven bzw. prognostischen Ausgangsdaten bis auf den Body Mass Index keine signifikanten Unterschiede feststellen. Die Patientenkollektive weisen damit als Voraussetzung für die Vergleichbarkeit der Therapiearme Homogenität auf.

Da der Faktor Body Mass Index als einziger Parameter einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen aufweist, soll er im Folgenden etwas genauer betrachtet werden. Abbildung 30 veranschaulicht die Verteilung der Werte, stratifiziert nach den beiden Therapiearmen. Betrachtet man die „Box“ des Boxplots (25%- bis 75%-Quartil), wird deutlich, dass diejenigen Patienten, die in den Therapiearm „Simultane Radio-/Chemotherapie“ randomisiert worden waren, insgesamt einen höheren Body Mass Index aufweisen, als diejenigen Patienten, die in den Therapiearm „Alleinige Strahlentherapie“ randomisiert worden waren. Die Streuung der Werte ist in der Gruppe der mit simultaner Radio-/Chemotherapie behandelten Patienten grösser als in der Vergleichsgruppe. Das Minimum liegt hier tiefer (15,6 vs. 16,2), das Maximum höher (37,0 vs. 33,6).

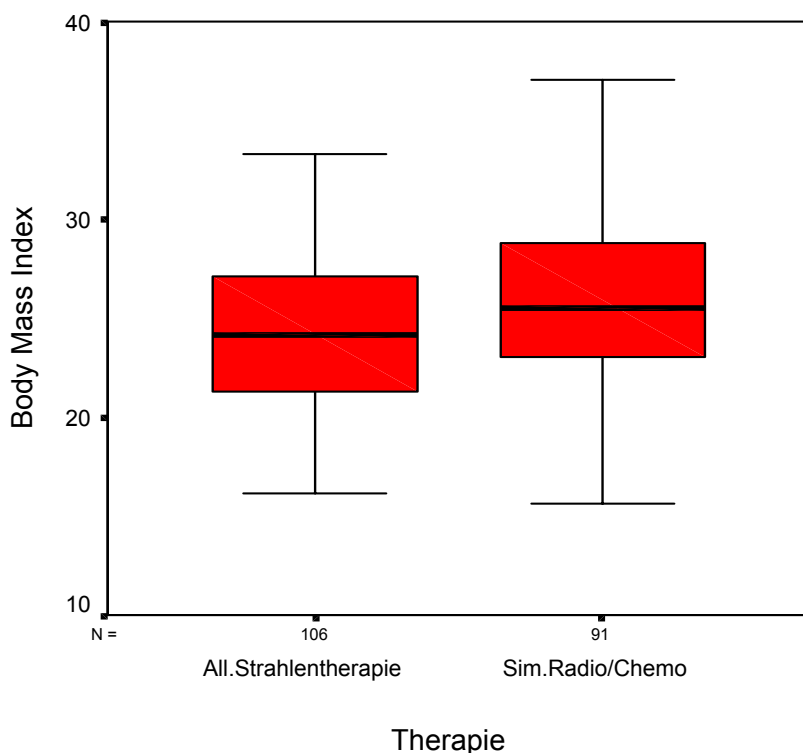


Abb.30: Verteilung des Body Mass Index innerhalb der beiden Behandlungsgruppen

Progression des Tumors unter den beiden Therapiearmen

Von den 219 in der Studie randomisierten Patienten waren im Abschlussstaging drei Monate nach Ende der Therapie (alleinige Radiatio bzw. simultane Radio-/ Chemotherapie) insgesamt 150 Patienten bezüglich ihrer Tumorresponse auswertbar.

Insgesamt 50 Patienten erlitten eine Progression des Tumors. Von diesen 50 Patienten mit Tumorprogression waren 33 mit alleiniger Strahlentherapie und 17 mit simultaner Radio-/ Chemotherapie behandelt worden (siehe auch Abschnitt 3.3.2). In der Liste der Patienten, die aufgrund einer Tumorprogression noch vor Ende der jeweiligen Therapie ihre Teilnahme an der Studie beendeten (= drop-out), fanden sich insgesamt sechs Patienten. Drei Patienten überschritten sich in den beiden Auflistungen. In der drop-out-Liste finden sich demnach drei weitere Patienten, die im Abschlussstaging zum Zeitpunkt der Auswertung (noch) nicht erfasst worden waren (siehe auch Abschnitt 3.2.1). Einer von Ihnen war in den Therapiearm „alleinige Radiatio“, die zwei anderen in den Therapiearm „simultane Radio-/Chemotherapie“ randomisiert worden. Zählt man diese drei zu den im Abschlussstaging als progredient registrierten Patienten hinzu, so ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 53 Patienten, von denen 34 unter alleiniger Radiotherapie 19 unter simultaner Radio-/Chemotherapie eine Progression des Tumors erlitten. Diese 53 Fälle wurden nun im Rahmen einer logistischen Regressionsanalyse auf prädiktive bzw. prognostische Faktoren untersucht. Die Zielgrösse „Aufreten einer Progression“ wurde als binäre Grösse eingeführt, das Ereignis Progression mit 1, sein Ausbleiben mit 0 bezeichnet. Folgende Parameter wurden hierbei in die Analyse eingeschlossen:

1. Demographische Patientenparameter:

- Therapie
- Behandlungszentrum
- Alter
- Geschlecht
- Body Mass Index
- Karnofsky Index
- Tumorstadium
- Tumorgösse T
- Lymphknotenstatus N
- Histologie

2. Anamnese/Vorerkrankungen:

- Herzerkrankungen
- Nierenerkrankungen
- Neurologische Erkrankungen
- Lungenerkrankungen
- Allergische Erkrankungen
- Sonstige Vorerkrankungen

Der Faktor Behandlungszentrum ging, wie in Abschnitt 3.3.1 beschrieben, je nach Fallzahl einzeln aufgeführt oder zu einer Bezugsklinik zusammengefasst als kategoriales Merkmal in die logistische Regressionsanalyse ein. Die Faktoren Tumorgrösse T, Lymphknotenstatus N sowie Histologie wurden jeweils als kategoriale Merkmale eingegeben.

Da, wie oben veranschaulicht, beim Kollektivvergleich der beiden Therapiearme der Faktor Body Mass Index einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen aufwies, ist er für die weitere Analysen als potentiell prädiktiver Faktor zu sehen. Dies bedeutet, dass im folgenden der Unterschied bezüglich der Verteilung des Body Mass Index zwischen den beiden Therapiegruppen berücksichtigt werden muss. Ergäbe sich beispielsweise für die Frage nach der Häufigkeit einer Tumorprogression unter Therapie ein statistisch signifikanter p-Wert für den Faktor Therapie, so muss festgestellt werden, ob dieser Unterschied tatsächlich durch die verschiedenen Therapien zustande kommt, oder aber durch den Unterschied in der Verteilung des Body Mass Index beeinflusst wird.

Aus diesem Grunde flossen in einem ersten Analyseschritt nur die Faktoren Therapie und Body Mass Index in die Regressionsanalyse ein. Hierbei konnten 152 der 153 beobachteten Patienten eingeschlossen werden. Für keinen der beiden Parameter ergibt sich ein statistisch signifikanter p-Wert.

In einem zweiten Schritt wurden die Faktoren Behandlungszentrum, Alter, Geschlecht und der Faktorenkomplex der Vorerkrankungen in die Analyse eingeschlossen, da der Studienzentrale für diese Faktoren zum Zeitpunkt der Auswertung bereits vollständige Angaben vorlagen. Alle 153 beobachteten Patienten konnten berücksichtigt werden. Auch an dieser Stelle zeigt sich keiner der Faktoren als statistisch signifikant.

In einem dritten Schritt flossen die Faktoren Karnofsky Index, Tumorstadium, Tumorgrösse T, Lymphknotenstatus N und Histologie in die Analyse ein. Hierbei konnten 143 der 153 beobachteten Patienten in die Analyse eingeschlossen werden. Der Faktor Tumorstadium zeigt sich statistisch signifikant (p-Wert= 0,014). Das relative Risiko wird mit 3,783

angegeben. Da das relative Risiko in diesem Fall definiert ist als Quotient aus Risiko von Patienten mit Tumorstadium IIIB (Ereignis = 1) geteilt durch Risiko von Patienten mit Tumorstadium IIIA (Ereignis = 0), bedeutet dies, dass Patienten mit Tumorstadium IIIB ein nahezu 4-fach höheres Risiko haben, unter der entsprechenden Therapie eine Progression ihres Tumors zu erleiden als Patienten mit Tumorstadium IIIA.

Tabelle 35 veranschaulicht die im Einzelnen ermittelten p-Werte.

Tab.35: p-Werte und relatives Risiko der beobachteten prädiktiven bzw. prognostischen Faktoren unter den beiden Therapiearmen bezogen auf das Ereignis der Progression des Tumors – univariate Analyse

	p-Wert univariate Analyse	Relatives Risiko Exp (B)
Therapie	0,070	
Body Mass Index	0,656	
Behandlungszentrum	0,714	
Alter	0,175	
Geschlecht	0,631	
Herzerkrankungen	0,864	
Nierenerkrankungen	0,314	
Neurologische Erkrankungen	0,126	
Lungenerkrankungen	0,940	
Allergische Erkrankungen	0,681	
Sonstige Vorerkrankungen	0,322	
Karnofsky Index	0,887	
Tumorstadium	0,014	3,785
Tumorgrosse T	0,057	
Lymphknotenstatus N	0,338	
Histologie	0,982	

Tabelle 36 zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten des Ereignisses „Aufreten einer Tumorprogression unter alleiniger Strahlentherapie bzw simultaner Radio-/Chemotherapie“, bezogen auf das Tumorstadium der Patienten.

In beiden Therapiegruppen erleiden diejenigen Patienten mit Tumorstadium IIIB häufiger eine Progression des Tumors als diejenigen mit dem Stadium IIIA (38,3% vs.18,8%).

Tab.36: absolute und relative Häufigkeiten des Auftretens einer Tumorprogression unter den beiden Therapiearmen, bezogen auf das Tumorstadium

	Pat. ohne Progression Ereignis = 0	Pat. mit Progression Ereignis = 1	Gesamt	%-Anteil der Pat. mit Progression
IIIA	26	6	32	18,8
IIIB	74	46	120	38,3

Tumorresponse unter den beiden Therapiearmen

Von den 150 im Abschlussstaging 3 Monate nach Therapieende beurteilbaren Patienten hatten im Therapiearm „alleinige Radiotherapie“ 6 Patienten eine komplette Remission (CR), 34 eine partielle Remission (PR), 10 eine stabile Erkrankung (SD) und 33 eine Progression (PD) des Tumors aufzuweisen. Im Therapiearm „simultane Radio-/Chemotherapie“ waren es 11 Patienten mit CR, 24 Patienten mit PR, 15 Patienten mit SD und 17 Patienten mit PD (siehe Abschnitt 3.2.2). Die Ergebnisse der Remission unter den beiden Therapiearmen wurden nun bezüglich prädiktiver bzw. prognostischer Faktoren mittels einer logistischen Regressionsanalyse untersucht. Die Remissionsereignisse wurden dichotomisiert, wobei CR und PR zusammengefasst und gleich 1, SD und PD zusammengefasst und gleich 0 gesetzt wurden. Untersucht wurden dieselben Faktoren, wie bereits bei der Frage nach der Häufigkeit der Tumorprogression (s.o.). Auch an dieser Stelle erfolgte die Analyse in drei Schritten, wobei wiederum dieselben Faktoren gemeinsam bzw. getrennt analysiert wurden, wie oben ausführlich dargestellt. Bei der Analyse der Faktoren Therapie und Body Mass Index konnten 149 der 150 Patienten eingeschlossen werden. Für die Analyse der Faktoren Behandlungszentrum, Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen wurden alle 150 beobachteten Patienten berücksichtigt. Bei der Betrachtung der Faktoren Karnofsky Index, Tumorstadium,

Tumorgrösse T, Lymphknotenstatus N und Histologie gingen 141 Patienten in die Analyse ein. Tabelle 37 veranschaulicht die einzelnen Ergebnisse.

Tab.37: p-Werte und relatives Risiko der beobachteten prädiktiven bzw. prognostischen Faktoren unter den beiden Therapiearmen bezogen auf die Remission (CR und PR = 1, SD und PD = 0) – univariate Analyse

	p-Wert univariate Analyse	Relatives Risiko Exp (B)
Therapie	0,557	
Body Mass Index	0,758	
Behandlungszentrum	0,057	
Alter	0,993	
Geschlecht	0,797	
EKG-Befund	0,827	
Herzerkrankungen	0,583	
Nierenerkrankungen	0,190	
Neurologische Erkrankungen	0,016	0,113
Lungenerkrankungen	0,867	
Allergische Erkrankungen	1,000	
Sonstige Vorerkrankungen	0,250	
Karnofsky Index	0,117	
Tumorstadium	0,183	
Tumorgrösse T	0,077	
Lymphknotenstatus N	0,204	
Histologie	0,252	

Der Faktor Neurologische Vorerkrankungen zeigt statistische Signifikanz (p-Wert= 0,016).

Das relative Risiko beträgt 0,113. Diejenigen Patienten, die in ihrer Anamnese keine neurologische Vorerkrankung aufweisen, haben ein etwa neunfach erhöhtes Risiko unter der jeweiligen Therapie eine ungünstige Tumorresponse (SD oder PD) zu entwickeln, als Patienten, die in ihrer Anamnese eine neurologische Vorerkrankung aufweisen.

Zur Verdeutlichung der Richtung der Signifikanz zeigt Tabelle 38 die absoluten und relativen Häufigkeiten der Remissionsraten bezogen auf den Faktor Neurologische Vorerkrankung.

Tab.38: absolute und relative Häufigkeiten der unter beiden Therapiearmen aufgetretenen Remissionen bezogen auf eine neurologische Vorerkrankung der beobachteten Patienten

	Pat. mit CR und PR (= 0)	Pat. mit NC und PD (= 1)	Gesamt	%-Anteil der Pat. mit NC und PD
keine neurologische Vorerkrankung	67	74	141	52,5
Neurologische Vorerkrankung	8	1	9	11,1

Diejenigen Patienten, die zum Zeitpunkt ihres Eintritts in die Studie an einer neurologischen Erkrankung litten, entwickeln unter Therapie seltener eine stabile Erkrankung bzw. eine Progression des Tumors als diejenigen Patienten, die keine neurologische Vorerkrankung in ihrer Anamnese aufweisen (11,1% vs. 52,5%).

Toxizitäten vom Grad 3 und/oder 4 unter den beiden Therapiearmen

Im folgenden werden, analog zu den unter Induktionstherapie aufgetretenen Toxizitäten, die unter den beiden Therapiearmen aufgetretenen Toxizitäten bezüglich prädiktiver bzw. prognostischer Faktoren überprüft. Untersucht werden auch an dieser Stelle ausschliesslich Toxizitäten vom Schweregrad 3 und 4. Voraussetzung für das Einfließen in die Analyse war ausserdem, dass die Anzahl der Ereignisse (d.h. des Auftretens einer Toxizität vom Grad 3 bzw. 4) bei mindestens n= 4 lag. Erfüllt wurde diese Voraussetzung von den Toxizitäten

- Alopezie
- Schmerz
- Ösophagitis

Nur für diese 3 Toxizitäten erfolgte eine Analyse.

Beobachtet wurden bei der Evaluation der Toxizitäten diejenigen Patienten, die mindestens eine Strahlentherapiedosis im Rahmen ihres Therapiearmes erhalten hatten. Da laut Therapieprotokoll im experimentellen Therapiearm „simultane Radio-/Chemotherapie“ die erste Bestrahlung zwar zeitversetzt aber am selben, ersten Tag der Chemotherapie zu applizieren war, eignet sich die erste erhaltene Strahlentherapiedosis somit als Auswahlkriterium für beide Therapiearme. Unter Berücksichtigung dieses Auswahlkriteriums konnten insgesamt 178 der 219 randomisierten Patienten in die Analyse der aufgetretenen Toxizitäten eingeschlossen werden.

Alle bisher im Abschnitt 3.3.2 aufgeführten Faktoren gingen auch bei der Betrachtung des Auftretens von Toxizitäten in die Analysen ein. Wie oben bereits ausgeführt, wurden die Faktoren jeweils in drei Schritten, im ersten Therapie und Body Mass Index, im zweiten Behandlungszentrum, Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen und im dritten Karnofsky Index, Tumorstadium, Tumorgröße T, Lymphknotenstatus N und Histologie in Form einer logistischen Regression analysiert. Hierbei konnten für den ersten Schritt der Analyse (Therapie und Body Mass Index) jeweils 176 der insgesamt 178 bezüglich des Auftretens von Toxizitäten auswertbaren Patienten, für den zweiten Schritt (Behandlungszentrum, Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen) alle 178 Patienten und für den dritten Schritt jeweils 168 Patienten berücksichtigt werden. Der Faktor Behandlungszentrum ging in oben beschriebener Weise in die Funktion ein (siehe Abschnitt 3.3.1). Die Faktoren Tumorgröße T, Lymphknotenstatus N und Histologie wurden als kategoriale Merkmale eingegeben.

Die Toxizität *Alopezie* kam von allen aufgetretenen Toxizitäten vom Grad 3 und 4 im randomisierten Studienteil am häufigsten vor. Insgesamt 25 Patienten entwickelten unter alleiniger Radiatio eine Alopezie vom Schweregrad 3, unter simultaner Radio-/Chemotherapie waren es 35 Patienten mit Alopezie vom Grad 3 und ein Patient mit Alopezie vom Grad 4 (siehe auch Abschnitt 3.2.3). Die Faktoren Therapie (p-Wert= 0,006), Behandlungszentrum (p-Wert< 0,001) und Tumorhistologie (p-Wert= 0,033) zeigen in der univariaten Analyse statistische Signifikanz. Die statistische Signifikanz bleibt für die Faktoren Therapie und Behandlungszentrum in der multivariaten Analyse bestehen. Im Anschluss wurde eine zunächst uni-, dann multivariate Analyse der drei signifikanten Faktoren durchgeführt, wobei insgesamt 175 Patienten eingeschlossen werden konnten. Tabelle 39 zeigt die im Einzelnen ermittelten p-Werte. Bei den Faktoren Therapie, Behandlungszentrum und Histologie sind die p-Werte dieser zuletzt genannten Regressionsanalyse entnommen.

Tab.39: p-Werte und relatives Risiko der beobachteten prädiktiven bzw. prognostischen Faktoren unter den beiden Therapiearmen bezogen auf das Auftreten der Toxizität „Alopezie“ – univariate und multivariate Analyse

	p-Wert univariate Analyse	p-Wert multivariate Analyse	Relatives Risiko Exp (B)
Therapie	0,007	0,019	2,514
Body Mass Index	0,705		
Behandlungszentrum	0,000	0,000	
Alter	0,782		
Geschlecht	0,858		
Herzerkrankungen	0,939		
Nierenerkrankungen	0,990		
Neurologische Erkrankungen	0,109		
Lungenerkrankungen	0,489		
Allergische Erkrankungen	0,526		
Sonstige Vorerkrankungen	0,180		
Karnofsky Index	0,052		
Tumorstadium	0,591		
Tumorgrosse T	0,887		
Lymphknotenstatus N	0,342		
Histologie	0,042		

Die p-Werte des Faktors Therapie sind sowohl bei uni- als auch bei multivariater Betrachtung statistisch signifikant. Das relative Risiko wird mit 2,514 angegeben. Der Therapiearm „alleinige Radiotherapie“ war in der Analyse gleich 0, der Therapiearm „simultane Radio-/Chemotherapie“ gleich 1 gesetzt worden. Diejenigen Patienten, die simultane Radio-/Chemotherapie erhielten, haben gegenüber denjenigen Patienten, die ausschliesslich bestrahlt wurden, ein etwa 2,5-fach erhöhtes Risiko, unter der Therapie eine Alopezie vom Grad 3 oder 4 zu entwickeln.

Tabelle 40 zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten des Auftretens der Toxizität Alopezie bezogen auf die jeweilige Therapieform. Hierbei konnten alle 178 auswertbaren Patienten berücksichtigt werden. Unter simultaner Radio-/Chemotherapie tritt als Nebenwirkung häufiger eine Alopezie vom Grad 3 oder 4 auf als unter alleiniger Strahlentherapie (43,2% vs. 24,7%).

Tab.40: absolute und relative Häufigkeiten der unter beiden Therapiearmen aufgetretenen Toxizität Alopezie (Grad 3/4) bezogen auf die erhaltene Therapie nach Randomisierung der beobachteten Patienten

	Pat. ohne Alopezie (Grad 3/4)	Pat. mit Alopezie (Grad 3/4)	Gesamt	%-Anteil der Pat. mit Alopezie (Grad 3/4)
Alleinige Strahlentherapie	73	24	97	24,7
Simultane Radio-Chemotherapie	46	35	81	43,2

Der Faktor Behandlungszentrum ist sowohl in der uni-, als auch in der multivariaten Analyse statistisch signifikant (p-Wert < 0,001). Es besteht somit bezüglich des Risikos, unter dem jeweiligen Therapiearm eine Alopezie vom Grad 3 oder 4 zu entwickeln ein Unterschied zwischen den verschiedenen Behandlungszentren. Tabelle 41 zeigt die Auflistung der einzelnen Behandlungszentren und die absoluten sowie die relativen Häufigkeiten der in ihnen im jeweiligen Therapiearm aufgetretenen Alopeziefälle.

Tab.41: absolute und relative Häufigkeiten der unter beiden Therapiearmen aufgetretenen Toxizität Alopezie (Grad 3/4) bezogen auf die an der Studie beteiligten Behandlungszentren

Behandlungszentrum	keine Alopezie	Alopezie	Gesamt	%-Anteil an Alopezie
0	52	13	65	20,0
1	13	3	16	18,8
4	27	6	33	18,2
7	13	0	13	0,0
10	3	8	11	72,7
15	3	17	20	85,0
19	4	6	10	60,0
20	4	6	10	60,0
Gesamt	119	59	178	33,1

Betrachtet man Tabelle 41, so wird deutlich, dass der prozentuale Anteil an Patienten, die unter der jeweiligen Therapie eine schwere Alopezie erlitten, in den verschiedenen Behandlungszentren unterschiedlich hoch ist. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Im Zentrum 7 erlitt kein einziger der 13 dort therapierten Patienten eine Alopezie vom Grad 3 oder 4.

In den Zentren 10 und 15 liegt der prozentuale Anteil an Patienten mit aufgetretener Alopezie vom Grad 3 oder 4 im Vergleich zur Bezugsklinik hoch (72,7% bzw. 85,0% gegenüber 20,0%).

Der als kategoriales Merkmal in die Analyse eingegebene Faktor Histologie zeigt in der univariaten Analyse statistische Signifikanz (p-Wert= 0,042). Die statistische Signifikanz bleibt in der multivariaten Analyse nicht bestehen. Der Faktor Histologie ist mit den Faktoren Therapie und Behandlungszentrum korreliert. Der Unterschied bezüglich des Auftretens von Alopezie vom Grad 3 und 4 ist durch den Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen und dem Unterschied zwischen den verschiedenen Behandlungszentren erklärt. Der Faktor Histologie hat keinen zusätzlichen Einfluss auf das Auftreten einer Alopezie vom Grad 3 oder 4 unter der jeweiligen Therapie. Die folgende Tabelle zeigt die absoluten und relativen des Auftretens einer Alopezie vom Grad 3 oder 4 unter der jeweiligen Therapie bezogen auf die Tumorphistologie der beobachteten Patienten.

Tab.42: absolute und relative Häufigkeiten der unter beiden Therapiearmen aufgetretenen Toxizität Alopezie (Grad 3/4) bezogen auf die Tumorhistologie

Histologie	Keine Alopezie	Alopezie	Gesamt	%-Anteil Alopezie
Adenokarzinom	23	10	33	30,3
Plattenepithelkarzinom	71	41	112	36,6
Grosszelliges Karzinom	14	0	14	0,0
Gemischte Histologie	3	2	5	40,0
Sonstige nichtkleinzellige Karzinome	5	6	11	54,5

Keiner der Patienten, bei denen ein grosszelliges Lungenkarzinom festgestellt worden war, entwickelte unter der jeweiligen Therapie eine Alopezie vom Schweregrad 3 oder 4. Der Anteil der Patienten, die unter der jeweiligen Therapie eine Alopezie vom Grad 3 oder 4 erlitten, liegt bei den Patienten mit Adenokarzinom bei etwa einem Drittel (30,3%). In ähnlicher Grössenordnung liegt der entsprechende Anteil bei den Patienten mit Plattenepithelkarzinom (36,6%). Am höchsten ist der Anteil an Patienten mit erlittener Alopezie vom Grad 3 oder 4 bei den Patienten, deren Histologie der Kategorie „Sonstige nichtkleinzellige Lungenkarzinome“ zugeordnet wurde (54,5%).

Die Toxizität *Schmerz* trat mit WHO-Grad 3 insgesamt achtmal unter den randomisierten Patienten auf, jeweils viermal unter alleiniger Strahlentherapie und unter simultaner Radio-/ Chemotherapie. Kein Patient erlitt Schmerzen vom Grad 4 (siehe Abschnitt 3.2.3). Auf der Suche nach prädiktiven bzw. prognostischen Faktoren zeigen sich in der univariaten Analyse die Faktoren Body Mass Index (p-Wert= 0,013), Behandlungszentrum (p-Wert= 0,006), Karnofsky Index (p-Wert= 0,010) und Histologie (p-Wert= 0,034) statistisch signifikant. Die statistische Signifikanz bleibt für die Faktoren Body Mass Index und Karnofsky Index auch in der multivariaten Analyse bestehen. Tabelle 43 veranschaulicht die einzelnen p-Werte.

Tab.43: p-Werte und relatives Risiko der beobachteten prädiktiven bzw. prognostischen Faktoren unter den beiden Therapiearmen bezogen auf das Auftreten der Toxizität „Schmerz“ – univariate und multivariate Analyse

	p-Wert univariate Analyse	p-Wert multivariate Analyse	Relatives Risiko Exp (B)
Therapie	0,766		
Body Mass Index	0,013	0,017	0,772
Behandlungszentrum	0,006		
Alter	0,202		
Geschlecht	0,971		
Herzerkrankungen	0,640		
Nierenerkrankungen	0,504		
Neurologische Erkrankungen	0,480		
Lungenerkrankungen	0,573		
Allergische Erkrankungen	0,623		
Sonstige Vorerkrankungen	0,291		
Karnofsky Index	0,010	0,017	0,872
Tumorstadium	0,462		
Tumorgrosse T	0,793		
Lymphknotenstatus N	0,702		
Histologie	0,034		

Der Faktor Body Mass Index zeigt sowohl bei uni-, wie auch bei multivariater Analyse statistische Signifikanz (p-Wert= 0,013 bzw. p-Wert= 0,017). Die p-Werte bleiben auch bei alleiniger Berücksichtigung des Body Mass Index in der Analyse (ohne den Faktor Therapie) statistisch signifikant, das Auftreten der Toxizität Schmerz vom Grad 3 wird also unabhängig von der gegebenen Therapie vom Body Mass Index der Patienten beeinflusst. Der Body Mass Index ist daher als prognostischer und nicht als prädiktiver Faktor einzustufen. Das relative Risiko beträgt 0,772. Das Risiko unter der jeweiligen Therapie Schmerzen vom Grad 3 zu erleiden, sinkt mit zunehmendem Body Mass Index.

Abbildung 31 veranschaulicht die Verteilung des Body Mass Index bezogen auf das Auftreten von Schmerzen vom Grad 3 unter der jeweiligen Therapie.

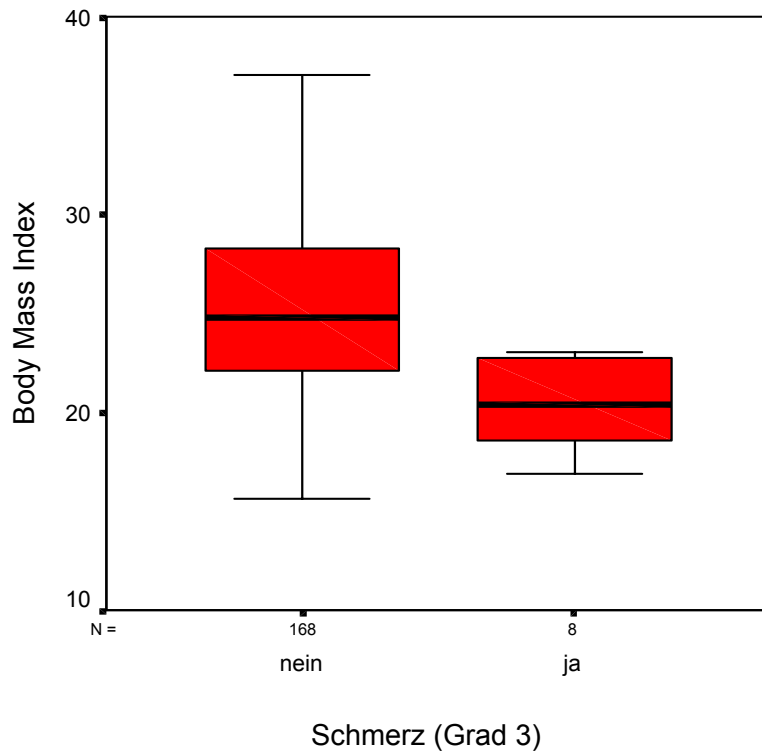


Abb.31: Verteilung des Body Mass Index unter den randomisierten Patienten, stratifiziert nach dem Auftreten von starkem Schmerz (Schweregrad 3) unter den beiden Therapiearmen

Betrachtet man die „Box“ des Box Plots, also 25%-und 75%-Quartil sowie Median, so wird deutlich, dass die Gruppe der Patienten ohne Schmerzen einen höheren BMI aufweist als die Patienten, bei welchen Schmerzen als Nebenwirkung aufgetreten (siehe Tabelle 44). Die Streuung der Daten ist bei denjenigen Patienten ohne Auftreten von Schmerz vom Grad 3 grösser. In dieser Gruppe liegt das Minimum tiefer als in der Gruppe mit Auftreten von Schmerz vom Grad 3 (15,6 versus 16,9), das Maximum liegt höher (37,03 versus 22,35). Je niedriger der Body Mass Index und damit je geringer das Gewicht der Patienten ist, desto häufiger treten unter der jeweiligen Therapie starke Schmerzen auf.

Tab.44: Median und Quartile des Body Mass Index bezogen auf das Ausreten der Toxizität „Schmerz“ unter beiden Therapiearmen

	Pat. ohne Schmerz (Grad 3) Ereignis = 0	Pat. mit Schmerz (Grad 3) Ereignis = 1
25%-Quartil	22,15	18,68
Median	24,79	19,58
75%-Quartil	28,31	19,70

Der Faktor Behandlungszentrum zeigt in der univariaten Regressionsanalyse statistische Signifikanz ($p=0,006$). Die statistische Signifikanz bleibt in der multivariaten Analyse nicht bestehen.

Es besteht bezüglich des Risikos, unter der jeweiligen Therapie schwere Schmerzen zu erleiden, ein Unterschied zwischen den verschiedenen Behandlungszentren. Tabelle 45 zeigt die Auflistung der einzelnen Behandlungszentren und die absoluten sowie die relativen Häufigkeiten der in ihnen im jeweiligen Therapiearm aufgetretenen Schmerzereignissen.

Tab.45: absolute und relative Häufigkeiten der unter beiden Therapiearmen aufgetretenen Toxizität Schmerz (Grad 3) bezogen auf die an der Studie beteiligten Behandlungszentren

Behandlungszentrum	kein Schmerz	Schmerz	Gesamt	%-Anteil an Schmerz
0	63	2	65	3,1
1	16	0	16	0,0
4	33	0	33	0,0
7	10	3	13	23,1
10	9	2	11	18,2
15	20	0	20	0,0
19	10	0	10	0,0
20	9	1	10	10,0
Gesamt	170	8	178	4,5

Betrachtet man Tabelle 45, so wird deutlich, dass der prozentuale Anteil an Patienten, die unter der jeweiligen Therapie Schmerzen vom Grad 3 erlitten, in den verschiedenen Zentren unterschiedlich hoch ist. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

In den Zentren 1, 4, 15 und 19 war jeweils kein einziger der dort behandelten Patienten von einem schweren Schmerzereignis betroffen. Auch in der Bezugsklinik ist der prozentuale Anteil an Patienten mit erlittenen Schmerzen vom Grad 3 mit 3,1% gering.

Die prozentualen Anteile an Patienten, die in den Zentren 7 und 10 unter der jeweiligen Therapie schwere Schmerzen vom Grad 3 erlitten, liegen im Gruppenvergleich hoch (23,1% bzw 18,2%).

Auch der Faktor Karnofsky Index zeigt sich sowohl bei uni-, als auch bei multivariater Betrachtung statistisch signifikant (p-Wert= 0,010 bzw. p-Wert= 0,017).

Das relative Risiko beträgt 0,872. Das Risiko, unter der jeweiligen Therapie schwere Schmerzen vom Grad 3 zu erleiden, sinkt mit zunehmendem Karnofsky Index.

Das folgende Diagramm zeigt die Verteilung des Auftretens von Schmerzen vom Grad 3 unter der jeweiligen Therapie bezogen auf den Karnofsky Index der beobachteten Patienten.

Tab.46: absolute und relative Häufigkeiten der unter beiden Therapiearmen aufgetretenen Toxizität Schmerz (Grad 3) bezogen auf den Karnofsky Index

Karnofsky Index	kein Schmerz	Schmerz	Gesamt	%-Anteil Schmerz
70	6	2	8	25,0
80	38	2	40	5,0
90	80	4	84	4,8
100	42	0	42	0,0

Am höchsten ist der Anteil an Patienten mit aufgetretenen starken Schmerzen unter Therapie in der Gruppe der Patienten mit einem Karnofsky Index von 70 (25,0%), am niedrigsten in der Gruppe der Patienten mit einem Karnofsky Index von 100 (00,0%). Bei den Patienten mit einem Karnofsky Index von 80 liegt der prozentuale Anteil der Patienten mit aufgetretenen Schmerzen vom Grad 3 geringfügig höher als bei den Patienten mit einem Karnofsky Index von 90 (5,0% versus 4,8%).

Kurz eingegangen werden soll auch auf den Faktor Histologie, eingegeben als kategoriales Merkmal, der bei univariater Betrachtung im Rahmen der Regressionsanalyse einen statistisch signifikanten p-Wert aufzuweisen hatte (p-Wert= 0,034). Die statistische Signifikanz bleibt im zweiten, multivariaten Analyseschritt nicht bestehen. Als statistischer Test wurde der χ^2 -Test durchgeführt. Er ist nicht statistisch signifikant.

Der Faktor Histologie ist mit dem Faktor Karnofsky Index korreliert. Der Unterschied bezüglich des Auftretens von starken Schmerzen im jeweiligen Therapiearm ist durch den Unterschied im Karnofsky Index erklärt. Der Faktor Histologie hat keinen zusätzlichen Einfluss auf das Auftreten von Schmerz vom Grad 3.

Die Toxizität *Ösophagitis* trat mit WHO-Grad 3 insgesamt 16-mal unter den randomisierten Patienten auf, sechsmal unter alleiniger Strahlentherapie und 11-mal unter simultaner Radio-/ Chemotherapie. Kein Patient erlitt eine *Ösophagitis* vom Grad 4 (siehe Abschnitt 3.2.3). Auf der Suche nach prädiktiven bzw. prognostischen Faktoren zeigt sich keiner der in die logistische Regressionsanalyse eingeschlossenen Faktoren statistisch signifikant. Alle errechneten p-Werte liegen über dem Signifikanzniveau von 5%. Keiner der beobachteten Faktoren, einschliesslich der untersuchten Therapien, nimmt somit Einfluss auf das Auftreten einer schweren *Ösophagitis*. Tabelle 47 veranschaulicht die einzelnen p-Werte.

Tab.47: p-Werte der beobachteten prädiktiven bzw. prognostischen Faktoren unter den beiden Therapiearmen bezogen auf das Auftreten der Toxizität „Ösophagitis“– univariate Analyse

	p-Wert univariate Analyse
Therapie	0,084
Body Mass Index	0,143
Behandlungszentrum	0,236
Alter	0,358
Geschlecht	0,541
Herzerkrankungen	0,167
Nierenerkrankungen	0,317
Neurologische Erkrankungen	0,290
Lungenerkrankungen	0,559
Allergische Erkrankungen	0,420
Sonstige Vorerkrankungen	0,428
Karnofsky Index	0,356
Tumorstadium	0,253
Tumorgösse T	0,877
Lymphknotenstatus N	0,495
Histologie	0,832

4. DISKUSSION

4.1 Ergebnisse und Analyse der Induktionstherapie

Operabilität der Patienten unter Induktionstherapie

Von den insgesamt 250 Patienten, die im Zwischenstaging nach Ende der Induktionstherapie bezüglich ihres Tumoransprechens beurteilt werden konnten, wurden insgesamt neun als operabel eingestuft und schieden aus der Studie aus, um sich thoraxchirurgisch weiterbehandeln zu lassen (siehe auch Abschnitt 3.1.1). Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 3,6 aller im Zwischenstaging bezüglich ihrer Tumorresponse beurteilbaren Patienten. Bezieht man die neun operabel Gewordenen auf all diejenigen Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens einen Zyklus der Induktionstherapie erhalten hatten (n= 260), so entspricht dies einem prozentualen Anteil von 3,5. Wie diese prozentualen Anteile im Vergleich mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen zu werten sind, ist schwierig zu sagen, da alle zu diesem Thema herangezogenen Publikationen Patienten mit den Tumorstadien IIB-III A, also ohnehin potentiell resezierbare Tumorstadien einschliessen und es sich ausserdem zum Teil um strenger selektionierte Patientenkollektive handelt, von denen jeweils alle oder zumindest ein sehr hoher Prozentsatz der insgesamt beobachteten Patienten im Anschluss an die Chemotherapie reseziert wurden.^{32, 46, 80, 87, 88}

Insgesamt drei (1,2%) Patienten entwickelten unter Induktionstherapie eine CR, 100 (40,0%) Patienten eine PR. Von den neun operabel gewordenen Patienten wiesen im Zwischenstaging zwei (22,2%) eine CR und sieben (77,8%) eine PR auf (siehe auch Abschnitt 3.1.2). Bei drei (33,3%) von ihnen lag initial ein Tumorstadium III A, bei sechs (66,7%) von ihnen ein Tumorstadium IIB vor. Bezüglich des Eintretens einer Operabilität konnte mittels logistischer Regressionsanalyse kein prognostischer Faktor mit statistischer Signifikanz ausgemacht werden (siehe auch Abschnitt 3.3.1). Hierbei ist jedoch die niedrige Anzahl an Ereignissen zu berücksichtigen (n= 9 bzw. 3,6%). Die statistische Power des Tests ist gering.

Möglicherweise können relevante Faktoren nicht ermittelt werden, da die statistische Power zu gering ist. In keiner der zu diesem Thema herangezogenen Publikationen wird die Frage nach prognostischen Faktoren bezüglich des Eintretens einer Operabilität näher untersucht, so dass an dieser Stelle auch keine vergleichende Aussage zwischen den verschiedenen Studien gemacht werden kann.^{32, 80, 87, 88} Die Anzahl bzw. der Prozentsatz an kompletten Resektionen,

die postoperative Morbidität und Mortalität sowie die Überlebensrate der neun operabel gewordenen Patienten sind in der hier vorliegenden Arbeit nicht untersucht worden. Diese Ergebnisse in Zukunft auszuwerten ist mit Sicherheit ein für die Studie interessanter Aspekt. In der bereits älteren Phase III Studie von Roth et al.⁸⁸ ergibt sich nach einer Dreifach-Induktionschemotherapie mit Cisplatin, Cyclophosphamid und Etoposid eine insgesamt niedrige Rate an kompletten Resektionen (39%). In der von De Marinis et al.³² auf dem ASCO-Kongress 2003 präsentierten Phase II Studie liegt die Rate an kompletten Resektionen nach Dreifach-Induktionschemotherapie mit Gemcitabine, Paclitaxel und Cisplatin bei 54,3%. Bei beiden Studien ist jedoch zu beachten, dass ausschliesslich Patienten mit potentiell resezierbarem Tumorstadium IIIA eingeschlossen wurden. Zudem sind die Fallzahlen in beiden Studien niedrig (60 bzw. 47 Patienten)^{32,88}, so dass sowohl die einzelnen Ergebnisse als auch der Vergleich der verschiedenen Studien kritisch gesehen werden muss. Sowohl in den älteren kleinen Phase III-Studien von Roth et al.⁸⁸ und Rosell et al.⁸⁷ als auch in den neueren Phase II Studien von Pisters et al.⁸⁰ und De Marinis et al.³² findet sich kein Hinweis auf eine erhöhte postoperative Morbidität und/oder Mortalität nach Induktionschemotherapie. Wiederum sind an dieser Stelle als kritische Punkte die niedrigen Fallzahlen in den einzelnen Studien sowie die prognostisch günstigeren Tumorstadien der eingeschlossenen Patienten zu erwähnen (IIb-IIIa)^{32,80,87,88}

Interessant ist, bezogen auf die unter Induktionstherapie operabel gewordenen Patienten, vor allem ihre Überlebenszeit und der Vergleich ihrer Überlebenszeit mit derjenigen der nicht operierten, dafür aber in einen der beiden Therapiearme randomisierten Patienten. Alle vier bisher genannten Studien, die den Ansatz einer Induktionschemotherapie mit anschliessender Operation beinhalten, zeigen beeindruckend gute Überlebensdaten, sowohl was die mediane Überlebenszeit (26-64 Monate)^{87,88}, als auch was die 1- (76-87%)^{32,80}, 3- (48-60%)^{32,88} und 5-Jahresüberlebensrate (46%)⁸⁰ betrifft.

Vorzeitiges Versterben der Patienten unter Induktionstherapie

Insgesamt verstarben sieben Patienten verstarben unter der Induktionstherapie, welche 2 Zyklen mit 200 mg/m² Paclitaxel und Carboplatin AUC 6 beinhaltete (siehe auch Abschnitt 3.1.1 und 3.3.1). Dies sind bezogen auf 260 Patienten, die mindestens einen Zyklus der Induktionstherapie erhalten hatten, 2,7%.

Die early-death-Rate liegt somit in etwa gleichauf mit der im vergleichbaren Paclitaxel/Carboplatin-Arm der randomisierten Phase III-Studie von Kelly et al.⁶³. Hier beträgt der Prozentsatz der frühzeitig Verstorbenen 2,4%, wobei zusätzlich zu Patienten mit Tumorstadium IIIB auch Patienten mit Tumorstadium IV eingeschlossen worden waren und die Paclitaxel-Dosis mit 225 mg/m² pro Zyklus etwas höher lag als in der hier ausgewerteten CTRT-99/97-Studie. In der von De Marinis et al.³² auf dem ASCO-Kongress 2003 vorgestellten Phase II-Studie liegt die early-death-Rate unter Induktionstherapie mit Gemcitabine, Paclitaxel und Cisplatin mit 2,1% ebenfalls in derselben Grössenordnung. Geringfügig höher ist der Anteil an frühzeitig Verstorbenen mit 4,0% im Cisplatin/Vinorelbine-Arm von Kelly et al.⁶³ und mit 5,1% unter Induktionstherapie mit Cisplatin und Vinblastine in der Phase III-Studie von Dillmann et al.³⁵. Auch bei Grunenwald et al.⁴⁶ liegt die early-death-Rate unter Induktionstherapie mit 7,5% höher als in der CTRT-99/97-Studie, wobei zu beachten ist, dass die Patienten zusätzlich zur Chemotherapie mit Cisplatin, 5-Fluoruracil und Vinblastine eine simultane Bestrahlung mit 42 Gy erhielten. Zusammenfassend könnte man anhand der eben ausgeführten Datenlage feststellen, dass Chemotherapiekombinationen mit Paclitaxel bezogen auf die Mortalitätsrate im Vergleich zu anderen Substanzkombinationen eine tendenziell bessere Verträglichkeit aufweisen und dass unter simultaner Radio-/Chemotherapie im Gegensatz zu alleiniger Chemotherapie mit einer erhöhten Mortalität gerechnet werden muss.

Die einzelnen Todesursachen der sieben unter Induktion verstorbenen Patienten sind in der hier vorliegenden Arbeit nicht untersucht worden. Sicher wäre es interessant herauszufinden, ob die eingetretenen Todesfälle primär auf Tumorprogress oder auf Therapietoxizität oder aber auf andere Ursachen zurückzuführen sind. In den oben aufgeführten Studien sind die meisten Fälle von early death Progress-assoziiert.^{32, 35, 46} Es finden sich allerdings sowohl bei Kelly et al.⁶³ als auch bei Grunenwald et al.⁴⁶ Todesfälle, die eindeutig als therapietoxisch deklariert werden.

In der logistischen Regressionsanalyse zeigt sich bezogen auf das Ereignis „early death“ das Patientenalter als einziger prognostischer Faktor statistisch signifikant (p-Wert= 0,024) (siehe auch Abschnitt 3.3.1). Das relative Risiko beträgt 1,149. Somit steigt mit zunehmendem Alter das Risiko an unter der Induktionstherapie zu versterben. Der Altersmedian der CTRT-99/97-Studie liegt bei 62,4 Jahren. Dies entspricht in etwa dem Altersmedian der Patientenkollektive in den oben aufgeführten Studien.^{32, 35, 46, 63} In keiner dieser Studien wurde das Ereignis „early death“ auf prognostische Faktoren untersucht. Die Anzahl der Todesfälle, die in der CTRT-99/97-Studie unter „early death“ zu verbuchen sind, ist mit n= 7 bzw. 2,7% niedrig.

Das Ergebnis der Regressionsanalyse ist somit kritisch zu beurteilen, da eine zu geringe statistische Power vorliegt. Es besteht sicher Konsens über die Tatsache, dass höheres Alter bei onkologischen Patienten ein erhöhtes Risiko für morbiditätsbedingte und therapiebedingte Komplikationen und Mortalität mit sich bringt.⁵² Dies ist auch der Grund, warum bei vielen klinischen Studien ein Patientenalter > 70 Jahre ein primäres Ausschlusskriterium darstellt.^{59,}⁶⁴ Dies stellt insofern ein Problem dar, als dass ein erheblicher Anteil an Patienten mit onkologischen Erkrankungen, auch des Lungenkarzinoms, eben dieser prognostisch ungünstigen Altersgruppe angehören.³⁰ Verschiedene Arbeitsgruppen versuchen daher heute auch im Bereich der multimodalen Tumortherapie Therapiekonzepte speziell für die sog. „poor-prognosis“-Gruppe von Patienten zu erstellen.^{45, 83, 84} Ein Beispiel ist die 2003 publizierte Studie von Semrau et al.⁹⁴, in der ein selektioniertes Patientenkollektiv untersucht wird, welches neben anderen Risikofaktoren den Einschluss von Patienten in der Altersgruppe von 71-75 Jahren beinhaltet. 33 Patienten wurden mit einer simultanen Radio-/Chemotherapie (Vinorelbine+Cisplatin oder Vinorelbine+Carboplatin und zusätzlich konventionelle Bestrahlung bis 63 Gy) behandelt. Die Überlebensdaten sprechen trotz ungünstiger Risikokonstellation des Patientenkollektivs für ein Überlebensvorteil im Vergleich zu weniger toxischen Therapieansätzen.⁹⁴

Progression des Tumors unter Induktionstherapie

Insgesamt 43 Patienten zeigten unter der Induktionstherapie eine Progression des Tumors (siehe auch Abschnitt 3.1.1, 3.1.2 und 3.3.1). Dies sind bezogen auf 260 Patienten, die mindestens einen Zyklus der Induktionstherapie erhalten hatten, 16,5%. Nach Abschluss des Studienprotokolls und Auswertung aller Patienten betrug der Anteil an Patienten mit Tumorprogression 15,2%, blieb also im Wesentlichen stabil.⁵⁷ Im Vergleich zur Dosisfindungsstudie¹⁰³ liegt der Anteil an unter Induktionstherapie progredient gewordenen Tumoren doppelt so hoch (16,5% vs 8%). Dies obwohl die Paclitaxeldosis pro Zyklus in der Dosisfindungsstudie niedriger war als in der hier ausgewerteten CTRT-99/97-Studie. Andererseits ist der Vergleich der Ergebnisse zwischen Dosisfindungs- und randomisierter Phase III-Studie aufgrund der unterschiedlichen, in der Phase II-Studie deutlich strengeren Patientenselektion kritisch zu beurteilen. In der Phase III-Studie von Kelly et al.⁶³ lag der prozentuale Anteil an Patienten, die aufgrund einer Tumorprogression das Studienprotokoll vorzeitig verliessen, deutlich höher. Im Paclitaxel/Carboplatin-Arm war der Progress-Anteil

mehr als doppelt so hoch wie in der CTRT-99/97-Studie (39%). Im Vinorelbine/Cisplatin-Arm waren 34% der Patienten von einem Tumorprogress unter Induktionstherapie betroffen.⁶³ Beim Vergleich der beiden Studien ist jedoch darauf zu achten, dass bei Kelly et al.⁶³ ausser einem geringfügigem Anteil an Patienten mit Tumorstadium IIIB die meisten Patienten initial Tumorstadium IV aufwiesen. Auch wenn in der in Abschnitt 3.3.1 besprochenen logistischen Regressionsanalyse der Faktor Tumorstadium keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Tumorprogression zeigt (p-Wert= 0,106), so muss dennoch davon ausgegangen werden, dass eine weniger ausgedehnte Erkrankung unter antineoplastischer Therapie besser in ihrem Verlauf beeinflusst werden kann, als eine lokal bzw. systemisch stärker fortgeschrittene Erkrankung.^{22, 33, 99} Betrachtet man die Ergebnisse von Pisters et al.⁸⁰, so scheinen sie diese Hypothese zu stützen. Eingeschlossen wurden in dieser Phase II-Studie lediglich Patienten mit weniger ausgedehnten Tumorstadien (IB-III A). Der prozentuale Anteil an Patienten, die eine vergleichbare Induktionstherapie erhielten, liegt deutlich niedriger als in der CTRT-99/97-Studie (4% bzw. 8%).⁸⁰ Allerdings finden sich in der Literatur auch gegensätzliche Aussagen: in der Studie von Pohl et al.⁸¹ beispielsweise zeigt sich unter Induktionstherapie mit Paclitaxel und Ifosfamid kein Unterschied im Therapieansprechen zwischen Tumorstadium III A und IIIB. Drei auf dem ASCO-Kongress 2003 präsentierte Studien mit vergleichbar hohen Fallzahlen und Einschlusskriterien verwendeten jeweils Dreifachkombinationen einer Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (Stadium III A und IIIB). Bei De Marinis et al.³² und Cortesi et al.²⁹ kam die Kombination von Gemcitabine, Paclitaxel und Cisplatin zur Anwendung, Friedmann et al.³⁸ verwendeten die Kombination von Vinorelbine, Paclitaxel und Carboplatin. Der prozentuale Anteil an Patienten, die unter Chemotherapie progredient wurden, liegt in den beiden Studien, die Gemcitabine zusätzlich zu Paclitaxel und Cisplatin verwendeten, niedriger als in der CTRT-99/97-Studie (8,5% bzw. 11%).^{29, 32} Bei Friedmann et al.³⁸ zeigten dagegen 20,4% der Patienten unter der Kombination mit Vinorelbine zusätzlich zu Paclitaxel und Carboplatin Tumorprogress. Insgesamt finden sich in der Literatur Hinweise dafür, dass in der Chemotherapie des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms Dreifachkombinationen im Vergleich zu Zweifachkombinationen in Bezug auf Tumoransprechraten und Rezidivfreiheit vorteilhafte Ergebnisse zeigen. Auch ein positiver Einfluss auf das Überleben wird beschrieben.²⁸ Möglicherweise zeigt die Kombination von Gemcitabine mit einer Platin- und Taxol-haltigen Chemotherapie bei nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen bessere Wirksamkeit als die Kombination von Vinorelbine mit den genannten Substanzen.^{29, 32, 38}

Das Patientenalter zeigt in der in Abschnitt 3.3.1 besprochenen logistischen Regressionsanalyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Tumorprogression unter Induktionstherapie (p-Wert= 0,040) (siehe Abschnitt 3.3.1). Das Risiko, unter Induktionstherapie einen Tumorprogress zu erleiden ist für jüngere Patienten höher als für ältere Patienten (rel. Risiko= 0,964). Andersherum gesagt: Je höher das Alter, desto niedriger die Progressionsinzidenz. Ein in dieselbe Richtung weisendes Ergebnis findet man in der 2002 von Ceresoli et al.²¹ publizierten Risikoanalyse. Hierbei zeigten die prognostischen Faktoren Alter und Lymphknotenstatus einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Hirnmetastasen bei lokal fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom unter multimodaler Therapie.

Der Faktor Alter blieb auch in der multivariaten Analyse statistisch signifikant, während der Faktor Lymphknotenstatus in der multivariaten Analyse lediglich Borderline-Signifikanz (p-Wert knapp über 5%) zeigte. Die Korrelation zwischen Patientenalter und Progressionsinzidenz ist bei Ceresoli et al.²¹ gleichartig wie in der CTRT-99/97-Studie. Patienten in der Altersgruppe unter 60 Jahren haben ein erhöhtes Risiko Hirnmetastasen zu entwickeln und eine verkürzte rezidivfreie Zeit (TBR= time to brain recurrence) als Patienten in der Altersgruppe über 60 Jahre.

Der Vergleich der beiden Studien ist insofern nicht ganz unproblematisch, als dass die einzelnen Progresslokalisationen in der hier vorliegenden Arbeit nicht näher bestimmt worden sind. Es erfolgte auch keine Trennung zwischen lokalem Progress und dem Auftreten von Fernmetastasen. Die Lokalisation der stattgehabten Progression unter Induktionstherapie näher aufzuschlüsseln, ist mit Sicherheit ein für die Studie in Zukunft wichtiger Aspekt. Eine genauere Aussage darüber, ob jüngere Patienten insgesamt oder aber nur in Bezug auf Fernmetastasen oder gar nur in Bezug auf Hirnmetastasen stärker von einem Progress unter Chemotherapie gefährdet sind als ältere Patienten würde dadurch ermöglicht. Da jedoch davon ausgegangen werden kann, dass es sich zumindest bei ein Teil der als progredient verzeichneten Läsionen in der CTRT-99/97-Studie um Fernmetastasen und aufgrund des biologischen Verhaltens von nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen sicher auch um zerebrale Filiae³⁴ handelt, stützen die Ergebnisse von Ceresoli et al.²¹ dennoch die hier aufgestellte Hypothese, dass jüngere Patienten stärker von einem Tumorprogress unter Induktionstherapie gefährdet sind als ältere Patienten.

Die Tatsache, dass bei Ceresoli et al.²¹ auch der Lymphknotenstatus einen Einfluss auf das Auftreten einer Tumorprogression zu haben scheint, unterstützt zudem die oben aufgestellte

Behauptung, dass Patienten mit stärker ausgedehntem Tumorbefall ein erhöhtes Risiko haben unter Therapie einen Tumorprogress zu erleiden.

Tumorresponse unter Induktionstherapie

Von den 250 im Zwischenstaging nach Induktionstherapie beurteilbaren Patienten wiesen 3 (1,2%) eine komplette Remission (CR), 100 (40,0%) eine partielle Remission (PR), 112 (44,8%) eine stabile Erkrankung (NC) und 35 (14,0%) eine Progression (PD) des Tumors auf (siehe auch Abschnitt 3.1.2 und 3.4.1). Dies ergibt eine Remissions-Rate (*overall response rate*) von insgesamt 41,2%. Sie blieb nach Ende des Studienprotokolls und vollständiger Auswertung sämtlicher Patienten im Wesentlichen unverändert (40,2%).⁵⁷ Prognostische Faktoren sind das Patientenalter (p-Wert= 0,037) und der Karnofsky Index (p-Wert= 0,016) (siehe Abschnitt 3.3.1).

Die Remissionsergebnisse liegen im mittleren Bereich eines 1999 publizierten Review, in dem unter anderem verschiedene Phase II-Studien mit Paclitaxel/Carboplatin-Kombinationen bei Patienten mit Tumorstadium IIIB und IV Erwähnung finden.⁴³ Hierbei berichten Greco et al.⁴³ von Remissionsraten zwischen 25% und 55%.

Zu einer ähnlich hohen Rate an partiellen Remissionen gelangt auch die von Glantz et al.⁴¹ in einer zusammenfassenden Arbeit vorgestellte Phase I-Studie unter alleiniger Chemotherapie mit Paclitaxel ohne Zusatz einer platinhaltigen Substanz (38%). Dies obwohl alle sechs verwendeten Dosisstufen der Monosubstanz Paclitaxel geringer waren als in der hier ausgewerteten CTRT-99/97-Studie (100-175 mg/m²) und die Einschlusskriterien Patienten bis zu einem Karnofsky Index von 60% zuließen, während in der CTRT-99/97-Studie der niedrigste Karnofsky Index bei 70% liegt. Der Vergleich der Ergebnisse einer solchen Phase I-Studie mit der hier betrachteten randomisierten Phase III-Studie ist aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns und v.a. aufgrund der damit einhergehenden unterschiedlich strengen Selektion sicher kritisch.

Zu einer in etwa gleich hohen Remissions-Rate wie die CTRT-99/97-Studie kommt die von Greco et al.⁴⁴ 1996 publizierte Phase II-Studie mit einer *overall response rate* von 42%. Die in dieser Studie verwendete Chemotherapie beinhaltete eine Dreifach-Kombination aus Paclitaxel, Cisplatin und Etoposid. Im Vergleich zur CTRT-99/97-Studie scheint die zusätzliche Gabe von Etoposid zu einer Taxol- und Platinhaltigen Substanzkombination keinen Vorteil bezüglich des Tumoransprechens mit sich zu bringen.

Niedriger als in der hier diskutierten Arbeit liegen die Remissionsraten in den Studien von Kelly et al.⁶³, Dillmann et al.³⁵ und Glorieux et al.⁴². In der Studie von Kelly et al.⁶³ ergibt sich bei einer vergleichbar hohen CR-Rate (1%) und einer deutlich niedrigeren PR-Rate (24%) eine Gesamt-Remissionsrate von 25%. Auch liegt hier wie oben ausgeführt die PD-Rate im Vergleich mit der CTRT-99/97-Studie höher (26% vs. 14,0% bzw. 16,5%). Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei Kelly et al.⁶³ ein grosser Anteil der eingeschlossenen Patienten bereits initial ein Tumorstadium IV aufwies. Auch wenn in der in Abschnitt 3.4.1 besprochenen logistischen Regressionsanalyse der Faktor Tumorstadium keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Eintreten einer Remission zeigt (p-Wert= 0,142), so muss wie oben bereits ausgeführt dennoch davon ausgegangen werden, dass eine weniger ausgedehnte Erkrankung unter antineoplastischer Therapie besser in ihrem Verlauf beeinflusst werden kann, als bei einer lokal bzw. systemisch stärker fortgeschrittenen Ausbreitung des Tumors.^{22, 33, 99}

Auch Dillmann et al.³⁵ erzielten unter Induktionstherapie mit Cisplatin und Vinblastine lediglich eine Gesamt-Remissionsrate von 26%. Zählt man die Fälle von sog. *minor evaluable regression* hinzu, so beträgt die Response-Rate 36% und liegt damit immer noch niedriger als in der CTRT-99/97-Studie. Hierzu lässt sich die Hypothese aufstellen, dass die Kombination von Cisplatin und Vinblastine im Vergleich zur Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium III weniger wirksam ist.

Bei Glorieux et al.⁴² beträgt die *overall response rate* im hochdosierten Paclitaxel-Arm 23,2% und im niedrigdosierten Paclitaxel-Arm 25,8%.

Auch an dieser Stelle ist zu beachten, dass ausser Patienten mit Tumorstadium IIIA und IIIB auch solche mit Stadium IV eingeschlossen worden waren. Ausserdem liessen die Einschlusskriterien Patienten mit einem Karnofsky Index von bis zu 60% zu, während in der CTRT-99/97-Studie der niedrigste Karnofsky Index bei 70% liegt. Dies ist insofern von Bedeutung, als dass sich der Karnofsky Index in der in Abschnitt 3.3.1 besprochenen Regressionsanalyse als prognostischer Faktor in Bezug auf die Tumorresponse erweist (p-Wert= 0,016) (siehe Abschnitt 3.3.1). Das Risiko unter Induktionstherapie eine Progression des Tumors zu erleiden, ist umso höher, je niedriger der Karnofsky Index liegt (rel. Risiko= 0,957). Oder umgekehrt: Je höher der Karnofsky Index, desto häufiger tritt unter Induktionstherapie eine komplette bzw. partielle Remission auf. Man könnte also argumentieren, dass ein Grund für die im Vergleich zur CTRT-99/97-Studie niedrigere Rate an kompletten und partiellen Remissionen bei Glorieux et al.⁴² in der Tatsache zu sehen ist,

dass in der Studienpopulation mehr Patienten mit einem niedrigeren Karnofsky Index enthalten sind.

Im Vergleich zu den Ergebnissen der CTRT-99/97-Studie ergab sich in der Dosisfindungsstudie ¹⁰³ eine geringfügig höhere Rate an partiellen Remissionen (47% vs. 40,0%). Allerdings wurde kein Fall einer kompletten Remission vermerkt. Während der Anteil an Patienten mit stabiler Erkrankung ebenfalls geringfügig höher lag als in der CTRT-99/97-Studie (50% vs. 44,8%), war der Progressionsanteil wie bereits oben ausgeführt deutlich geringer (3% vs. 14,0% bzw. 16,5%).

Höhere Remissionsraten als in der hier diskutierten Arbeit finden sich auch in den Studien von Belani et al. ⁹ (55%), Pisters et al. ⁸⁰ (56%) und Marks et al. ⁷² (49%). Sowohl bei Pisters et al. ⁸⁰ als auch bei Marks et al. ⁷² sind in der Studienpopulation ausser Patienten mit Tumorstadium III auch solche mit weniger ausgedehnten Tumorstadien enthalten (IB, IIB) (2, 17), was wie oben ausgeführt ein Grund sein könnte, weswegen die Tumorantwort im Vergleich zur CTRT-99/97-Studie günstiger ausfällt. ²² Interessanterweise ist die *overall response rate* bei Pisters et al. ⁸⁰ nur in dem Studienarm, in dem die Patienten zwei präoperative Zyklen Chemotherapie erhalten, erhöht (56% vs. 41,2%). Im anderen Studienarm mit drei präoperativen Zyklen liegen die Ergebnisse mit denen der CTRT-99/97-Studie gleichauf (40% vs. 41,2%).

Bei Marks et al. ⁷² ist der Anteil an Patienten mit PR im Vergleich zur CTRT-99/97-Studie höher (49% vs. 40,0%), der Anteil an Patienten mit unter Chemotherapie entwickelter Progression liegt jedoch in derselben Grössenordnung (15,4% vs. 14,0% bzw. 16,5%). Vier neuere Studien, die alle den Ansatz einer Dreifach-Kombination von zytotoxischen Substanzen enthalten, zeigen im Vergleich zur hier diskutierten Arbeit deutlich höhere Remissionsraten unter der jeweiligen Chemotherapie (61%-72,3%). ^{29, 32, 38, 39} De Marinis et al. ³² und Cortesi et al. ²⁹ verwendeten jeweils Gemcitabine zusätzlich zur Kombination von Paclitaxel und Cisplatin. In beiden Studien liegt sowohl die Gesamt-Remissionsrate höher (72,3% bzw. 61%), als auch die Progressionsrate niedriger (8,5% bzw. 6%) als in der CTRT-99/97-Studie. Friedmann et al. ³⁸ untersucht in seiner Studie die Kombination aus Vinorelbine, Paclitaxel und Carboplatin. Die Rate an partiellen Remissionen liegt mit 68,2% zwar höher als in der CTRT-99/97-Studie, dafür ergibt sich wie oben bereits ausgeführt auch ein grösserer Anteil an Patienten mit Tumorprogression unter Chemotherapie (20,4% vs. 14,0% bzw. 16,5%). In der Diskussion um den Tumorprogress unter Induktionstherapie war die These aufgestellt worden, dass Chemotherapien mit Dreifachkombinationen antineoplastischer Substanzen im Vergleich zu Zweifachkombinationen unter Umständen

bessere bessere Wirksamkeit zeigen (siehe oben). Hierbei zeigt die Kombination von Gemcitabine mit einer Platin- und Taxol-haltigen Chemotherapie bei nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen möglicherweise bessere Wirksamkeit als die Kombination von Vinorelbine mit den genannten Substanzen.^{29,32,38} Die eben ausgeführten Ergebnisse scheinen diese These zu stützen, da unter der Kombination mit Vinorelbine zwar die Response-Rate einerseits, die Progressionsrate aber andererseits höher liegt als in der CTRT-99/97-Studie.

Furuse et al.³⁹ verwenden in ihrer Phase II-Studie die Dreifach-Kombination aus Cisplatin, Vindesine und Mitomycin als Induktionstherapie. Die *overall response rate* ist höher als in der hier diskutierten Arbeit (66,4% vs. 41,2%). Dies ist vor allem auf den erhöhten Anteil an PR zurückzuführen (65,1% vs. 40,0%), während der Anteil an CR in derselben Größenordnung liegt (1,3% vs. 1,2%). Der Anteil an PD ist ausserdem geringer als in der CTRT-99/97-Studie (5,7% vs. 14,0% bzw. 16,5%). Die Kombination aus Cisplatin, Vindesine und Mitomycin zeigt somit ebenfalls Wirksamkeit beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium III. Ob diese Substanzkombination in ihrer Wirksamkeit tatsächlich Vorteile gegenüber der Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin erbringt, bleibt fraglich. Dies muss ggf. in einer vergleichenden, randomisierten Studie genauer untersucht werden.

In der in Abschnitt 3.3.1 besprochenen logistischen Regressionsanalyse zeigen die Faktoren Patientenalter und Karnofsky Index einen signifikanten Einfluss auf das Eintreten einer Tumorremission (siehe Abschnitt 3.3.1). Die Korrelation zwischen Karnofsky Index und Tumorresponse wurde oben bereits erläutert (siehe Abschnitt 3.3.1). Nirgendwo in der zu diesem Thema herangezogenen Literatur wird der Einfluss des Karnofsky Index auf die Tumorresponse unter Chemotherapie untersucht, so dass hierzu keine vergleichende Aussage gemacht werden kann. Den einzigen Hinweis darauf, dass der Karnofsky Index (möglicherweise über eine verbesserte Tumorresponse) zu einem verbesserten Gesamtüberleben führt, findet man bei Furuse et al.³⁹. Der Karnofsky Index zeigt sich als prognostischer Parameter für die Überlebenszeit (p-Wert= 0,00097). Je höher der Karnofsky Index, desto länger die Überlebenszeit³⁹. Auch Mandreka et al. Beschreiben den Karnofsky Index bzw. *performance status* des Patienten als bekannten prognostischen Faktor.⁷⁰ Ob in diesem Zusammenhang zwischen Karnofsky Index und Überleben tatsächlich eine durch den Karnofsky Index beeinflusste Tumorresponse eine Rolle spielt, ist allerdings fraglich. Auch der Faktor Alter zeigt statistische Signifikanz (p-Wert= 0,037). Die Korrelation zwischen Alter und Tumorresponse entspricht der oben bereits ausgeführten Korrelation zwischen Alter und Tumorprogression. Je höher das Alter des Patienten, desto geringer das

Risiko unter Induktionstherapie eine Progression des Tumors bzw. eine stabile Erkrankung zu entwickeln und desto häufiger fällt die Response des Tumors günstig aus (CR oder PR). Beide in Abschnitt 3.3.1 besprochenen logistischen Regressionsanalysen stützen somit die These, dass ein höheres Patientenalter grundsätzlich mit einem besseren Tumorausprechen bzw. mit einer niedrigeren Progressionstendenz unter kombinierter Chemotherapie einhergeht. In keiner der zu diesem Thema hinzugezogenen Publikationen wird der Einfluss des Alters auf die Tumorresponse unter Chemotherapie untersucht, so dass hierzu keine vergleichende Aussage gemacht werden kann. Bei Furuse et al.³⁹ findet sich lediglich die Aussage, dass das Patientenalter in Bezug auf das Überleben der Patienten keinen prognostischen Faktor darstellt. Grundsätzlich ist denkbar, den vorteilhaften Einfluss des Alters auf das Tumorverhalten durch das im Alter insgesamt verlangsamte biologische Zellwachstum zu erklären, welches sich auf Tumorzellen ebenso wie auf gesunde Körperzellen bezieht und somit ein schnelles, aggressives Tumorwachstum bremst.

Toxizitäten vom Grad 3 und 4 unter Induktionstherapie

Allergie

Die Toxizität Allergie trat unter Induktionstherapie viermal mit Grad 3 und einmal mit Grad 4 auf. Insgesamt fünf Patienten waren von einer allergischen Reaktion vom Grad 3 oder 4 unter Induktionstherapie betroffen (siehe auch Abschnitt 3.1.3 und 3.3.1). Dies sind bezogen auf 260 Patienten, die mindestens einen Zyklus der Induktionstherapie erhalten hatten, 1,9%. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit dem in der Studie von Glorieux et al.⁴² Hier zeigen im hochdosierten Paclitaxel-Arm 2% der Patienten eine allergische bzw. Hypersensitivitätsreaktion vom Grad 3 oder 4, im niedrigdosierten Paclitaxel-Arm sind es 3,3% mit einer Hypersensitivitätsreaktion vom Grad 3. In der in Abschnitt 3.3.1 besprochenen logistischen Regressionsanalyse zeigt keiner der untersuchten Faktoren einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Allergie vom Grad 3 oder 4. Auch bei Glorieux et al.⁴² findet sich kein Hinweis auf prognostische Faktoren in Bezug auf das Auftreten einer schweren Hypersensitivitätsreaktion. Sicher ist, dass schwere Hypersensitivitätsreaktionen vom o.g. Typ zum bekannten Nebenwirkungsprofil von Paclitaxel gehören.⁵ Mithilfe entsprechender Prämedikation (Steroide, H1- und H2-Antagonisten) ist es nach anfänglichen Schwierigkeiten gelungen, die Inzidenz schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen auf 1-3%

zu reduzieren.^{4,5} Ein Gesamtanteil von knapp 2% an schweren allergischen Reaktionen unter der kombinierten Chemotherapie ist somit als tolerabel anzusehen. Interessant wäre in Zukunft zu untersuchen, ob die genannten Fälle von schwerer Hypersensitivitätsreaktion jeweils zu einem Ausschluss aus dem Studienprotokoll führten (drop-out) oder ob die beschriebene Nebenwirkung zumindest teilweise durch Modifizierung der Prämedikation unter Kontrolle zu bringen war.

Alopezie

Von allen unter Induktionstherapie aufgetretenen Toxizitäten vom Grad 3 und 4 kam die Toxizität Alopezie am häufigsten vor. Insgesamt 79 Patienten entwickelten unter Induktionstherapie eine Alopezie vom Grad 3, ein Patient war von einer Alopezie vom Grad 4 betroffen (siehe auch Abschnitt 3.1.3 und 3.3.1). Dies sind bezogen auf 260 Patienten, die mindestens einen Zyklus der Induktionstherapie erhalten hatten, 30,8% mit einer unter Induktionstherapie aufgetretenen Alopezie vom Grad 3 oder 4. Im Vergleich hierzu findet sich bei Glorieux et al.⁴² in beiden Therapiearmen kein einziger Patient mit einer Alopezie vom Grad 3 oder 4. Die Rate an Alopeziefällen vom Grad 2 liegt dagegen in derselben Größenordnung wie die Rate an Alopeziefällen vom Grad 3 und 4 in der hier diskutierten Arbeit (78,1% im hochdosierten bzw. 83,9% im niedrigdosierten Paclitaxel-Arm).⁴² In der in Abschnitt 3.3.1 besprochenen logistischen Regessionsanalyse zeigt der Faktor Behandlungszentrum einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer schweren Alopezie unter Induktionstherapie. In keiner der zu diesem Thema hinzugezogenen Publikationen findet sich ein entsprechender Hinweis. Dieses Ergebnis näher zu interpretieren fällt auch mit Blick auf die in Tabelle 27 aufgeführten absoluten und relativen Häufigkeiten in den beteiligten Zentren schwer (siehe Abschnitt 3.3.1). Es ist lediglich festzustellen, dass das Risiko eine schwere Alopezie zu entwickeln, in den verschiedenen Zentren unterschiedlich hoch ist. Gründe für die Unterschiede zwischen den einzelnen Zentren bezüglich des Auftretens von schwerer Alopezie unter entsprechender Therapie müssen ggf. genauer untersucht werden.

Zusätzlich gilt: Da zur Erstellung der hier vorliegenden Arbeit zu den verschiedenen Aspekten multiple logistische Regessionsanalysen durchgeführt wurden, muss grundsätzlich immer damit gerechnet werden, dass sich unter all den erhobenen Ergebnissen auch einige zufällig aufgetretene Signifikanzen wiederfinden. Mit anderen Worten: bei der Fülle der durchgeführten statistischen Tests sind falsch positive Ergebnisse zu berücksichtigen. Die

komplette, reversible Alopezie (WHO-Grad 3) ist als bekannte und nahezu in allen Fällen auftretende Nebenwirkung unter Paclitaxel-Therapie beschrieben.⁵ Der hohe Anteil der auch in der CTRT-99/97-Studie aufgetretenen Alopezien ist durch die Art der Therapie somit hinreichend erklärt und es ist schwierig nachzuvollziehen, in welcher Art und Weise die Klinik, in der die entsprechende Therapie verabreicht wurde, auf die Inzidenz an schwerer Alopezie Einfluss nehmen sollte.

Granulozytopenie

Viermal entwickelten Patienten unter Induktionstherapie eine Granulozytopenie vom Grad 3, viermal trat eine Granulozytopenie vom Grad 4 auf (siehe Abschnitt 3.1.3 und 3.3.1). Dies sind insgesamt acht Fälle von Granulozytopenie bzw. Neutropenie vom Grad 3 und 4 unter Induktionstherapie oder 3,1% bezogen auf 260 Patienten, die mindestens einen Zyklus der Induktionstherapie erhalten hatten.

Im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien ist dies ein auffallend niedriger Anteil an Patienten mit schwerer Neutropenie unter Chemotherapie.^{29, 32, 41, 42, 52, 63, 101} Unter der Kombination von Paclitaxel mit Cis- oder Carboplatin liegt bei vergleichbarer Dosierung die Häufigkeit von schwerer Granulozytopenie in den hierzu hinzugezogenen Publikationen zwischen 28% und 60% gegenüber den 3,1% in der hier diskutierten Arbeit.^{42, 52, 63, 101} Auch in den Studien von Cortesi et al.²⁹ und De Marinis et al.³², die zur Induktionstherapie eine Dreifach-Kombination von Gemcitabine, Paclitaxel und Cisplatin verwendeten, zeigt sich eine deutlich höhere Rate an schwerer Granulozytopenie als in der CTRT-99/97-Studie. Hierzu ist zu sagen, dass alle drei in der Kombination verwendeten Substanzen zytotoxisch sind und Myelosuppression zu ihren bekannten Nebenwirkungsprofilen gehört. Kombiniert man in der Therapie alle drei Substanzen, so ist grundsätzlich mit einer insgesamt höheren Zytotoxizität zu rechnen. Dies ist bezogen auf die Häufigkeit des Auftretens von Granulozytopenie an dieser Stelle kein ausschlaggebendes Argument, liegen doch die prozentualen Anteile an aufgetretener Granulozytopenie in den Studien unter Zweifach-Kombination in derselben Größenordnung bzw. sogar höher als unter Dreifach-Chemotherapie.^{29, 32, 42, 52, 63, 101}

Glantz et al.⁴¹ gelangen in ihrer Phase I-Studie unter alleiniger Paclitaxel-Therapie zu ähnlichen Ergebnissen bezogen auf das Auftreten von Neutropenie vom Grad 3 und 4 wie die CTRT-99/97-Studie (4,2%-8,3% vs. 3,1%). Die Verwendung von Monotherapie einerseits

und kombinierter Chemotherapie andererseits sowie Unterschiede im Hinblick auf Studiendesign und Fallzahlen macht den Vergleich der beiden Studien jedoch problematisch. Es muss an dieser Stelle eingeräumt werden, dass für das im Vergleich zur Literatur auffallend seltene Auftreten von schwerer Neutropenie unter Induktionstherapie keine zufriedenstellende Ursache angeführt werden kann. Vom Auftreten eines neutropenischen Fiebers wird sowohl bei Cortesi et al.²⁹ als auch bei De Marinis et al.³² berichtet. Bei Cortesi et al.²⁹ war ein Patient (2,1%), bei De Marinis et al.³² zwei Patienten (4,2%) von neutropenischem Fieber betroffen. In der CTRT-99/97-Studie zeigte sich kein Fall von neutropenischem Fieber unter Induktionstherapie (siehe auch Abschnitt 3.1.3). Es muss an dieser Stelle nochmal darauf aufmerksam gemacht werden, dass im entsprechenden Dokumentationsbogen die Toxizität „Granulozytopenie“ als solche nicht aufgelistet war (siehe Abschnitt 3.1.3 und Anhang IVa). Die o.g. Fälle von Neutropenie wurden vom entsprechenden Prüfarzt jeweils freihändig und zusätzlich in den Dokumentationsbogen eingetragen. Es ist nicht auszuschliessen, dass einige Prüfarzte in Ermangelung einer entsprechenden Auflistung das Auftreten von Neutropenie unter der vorhandenen Auflistung „Leukozytopenie“ verzeichneten. Dieser Umstand kann ebenfalls mit ein Grund für die geringe Anzahl an Granulozytopenien unter Induktionstherapie sein. Wie im Folgenden diskutiert, tritt jedoch auch die Toxizität Leukozytopenie unter Induktionstherapie auffallend selten auf und erklärt somit nicht ausreichend den Unterschied in der Häufigkeit zwischen den hinzugezogenen Publikationen und der CTRT-99/97-Studie.

In der in Abschnitt 3.3.1 besprochenen logistischen Regressionsanalyse zeigt der Faktor Tumorgrosse einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Granulozytopenie vom Grad 3 und 4 unter Induktionstherapie (p-Wert < 0,0001) (siehe Abschnitt 3.3.1). Patienten mit Tumorgrosse T1 entwickeln deutlich häufiger eine schwere Granulozytopenie als Patienten mit Tumorgrosse T2-T4 bzw. Tx (p-Wert < 0,0001). Nirgendwo in der zu diesem Thema hinzugezogenen Literatur findet sich ein entsprechender Hinweis auf eine solche Korrelation.^{29, 32, 41, 42, 52, 63, 101} Hensing et al.⁵² berichten lediglich, dass der Faktor Alter in Bezug auf das Auftreten von schwerer Neutropenie unter Chemotherapie keinen statistisch signifikanten Einfluss hat. Auch pathophysiologisch macht der Zusammenhang höhere Toxizität bei niedrigerem Tumorstadium keinen Sinn. Die an dieser Stelle erhobene Korrelation ist sehr wahrscheinlich ein zufälliges Ergebnis. Bei der Fülle der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten statistischen Tests sind falsch positive Ergebnisse (d.h. fälschlicherweise statistisch signifikante Resultate) zu berücksichtigen. Dies umso mehr, als in Bezug auf die prognostischen bzw. prädiktiven Faktoren jeweils explorativ, d.h. ohne

gezielte Hypothese vorgegangen wurde. Zu bemerken ist zudem, dass die Anzahl der Patienten mit Tumorstadium T1 deutlich geringer ist als die Anzahl der Patienten mit Tumorstadium \geq T2.

Leukozytopenie

Sechs Patienten entwickelten unter Induktionstherapie eine Leukozytopenie vom Grad 3, während ein Patient von einer Leukozytopenie vom Grad 4 betroffen war (siehe Abschnitt 3.1.3 und 3.3.1). Dies sind insgesamt sieben Patienten mit einer Leukozytopenie vom Grad 3 oder 4 unter Induktionstherapie. Bezogen auf 260 Patienten, die mindestens einen Zyklus der Induktionstherapie erhalten hatten, ergibt dies einen Anteil von 2,7%.

Dieser prozentuale Anteil liegt im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien auffallend niedrig.^{38, 39, 42, 52, 63} Im Paclitaxel/Carboplatin-Arm der Studie von Kelly et al.⁶³

(randomisierte Phase III-Studie, insgesamt 408 untersuchte Patienten) wird der Anteil an Patienten, bei denen eine schwere Leukozytopenie aufgetreten war, mit 15,3% angegeben. Ebenfalls deutlich höher als in der CTRT-99/97-Studie sind die prozentualen Anteile an Leukozytopenie vom Grad 3 und 4 bei Glorieux et al.⁴² (2-Kohorten-Studie, insgesamt 130 untersuchte Patienten). Dies gilt sowohl für den hoch- (34,3%) als auch für den niedrigdosierten Paclitaxel-Arm (19,3%). In allen drei Studien wurde dieselbe Carboplatin-Dosis verwendet.^{42, 63} Die Paclitaxel-Dosis ist bei Kelly et al.⁶³ und im Hochdosis-Paclitaxel-Arm von Glorieux et al.⁴² zwar höher als in der CTRT-99/97-Studie (225 mg/m² vs. 200 mg/m²), ob dies jedoch ausschlaggebend für den grossen Unterschied bezüglich des Auftretens von schwerer Leukozytopenie ist, ist zu bezweifeln, da auch im niedrigdosierten Paclitaxel-Arm (175 mg/m²) von Glorieux et al.⁴² der Anteil an schweren Leukozytopenien deutlich höher liegt als in der CTRT-99/97-Studie (19,3% vs. 2,7%).

Auch in den Studien von Friedmann et al.³⁸ (prospektive Studie, insgesamt 44 untersuchte Patienten) und Furuse et al.³⁹ (randomisierte Phase III-Studie, insgesamt 320 untersuchte Patienten) kommen unter Chemotherapie deutlich häufiger schwere Leukozytopenien vor als in der hier diskutierten Arbeit. Friedmann et al.³⁸ berichten von 33,4% Leukozytopenien vom Grad 3 und 4. Im sequentiellen Arm von Furuse et al.³⁹ sind es unter Induktionstherapie 51,9% Leukozytopenien vom Grad 3 und 24,7% Leukozytopenien vom Grad 4. Beide Studien verwenden zur Chemotherapie eine Dreifach-Kombination zytotoxischer Substanzen. Es ist davon auszugehen, dass eine Dreifach-Kombination von Chemotherapeutika ein grösseres zytotoxisches Potential beinhaltet als eine Zweifachkombination. Da das

blutbildende Knochenmark eines der sensibelsten Organe für zytotoxische Substanzen darstellt ¹¹, muss bei Verwendung von Dreifachkombinationen in der Chemotherapie ggf. mit einer erhöhten hämatologischen Toxizität gerechnet werden. Die eben ausgeführten Ergebnisse stützen diese Aussage.

In der im Abschnitt 3.3.1 besprochenen logistischen Regressionsanalyse zeigt keiner der untersuchten, potentiell prognostischen Faktoren einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer schweren Leukozytopenie (siehe Abschnitt 3.3.1). Auch in der zu diesem Thema hinzugezogenen Literatur findet sich kein als prognostisch bzw. prädiktiv deklariertes Faktor in Bezug auf das Auftreten von Leukozytopenie unter zytotoxischer Therapie. ^{38, 39, 42, 46, 63} Hensing et al. ⁵², die den Einfluss des Patientenalters auf diverse Parameter genauer untersuchen, stellen lediglich fest, dass bezüglich des Auftretens von Leukozytopenie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden gegenübergestellten Altersgruppen besteht.

Schmerz

Die Toxizität Schmerz trat unter Induktionstherapie insgesamt neunmal mit dem Schweregrad 3 auf (siehe auch Abschnitt 3.1.3 und 3.3.1). Dies sind bezogen auf 260 Patienten, die mindestens einen Zyklus der Induktionstherapie erhalten hatten, 3,5%.

Schwierig zu beurteilen ist dieses Ergebnis vor allem deswegen, da in der Datenerfassung eine genaue Aufschlüsselung der Toxizität Schmerz nicht vorgesehen war. Die Angabe, dass ein Patient unter der Induktionstherapie schwere Schmerzen erlitt, beinhaltet somit keine Information über Lokalisation und Qualität der aufgetretenen Schmerzen. Dies erschwert auch den Vergleich zu Ergebnissen anderer Studien. Es kann jedoch aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils von Paclitaxel ^{5, 10} davon ausgegangen werden, dass es sich bei den registrierten Schmerzereignissen vor allem um My- bzw. Arthralgien gehandelt hat. In der Studie von Glorieux et al. ⁴², in der die Toxizität Schmerz als Myalgie bzw. Arthralgie definiert war, lag der Anteil an schweren Schmerzereignissen unter Therapie im niedrigdosierten Paclitaxel-Arm (175 mg/m²) in derselben Größenordnung wie in der CTRT-99/97-Studie (3,2% vs. 3,5%). Etwas höher war der Anteil an Schmerzereignissen vom Grad 3 und 4 im hochdosierten Paclitaxel-Arm (225 mg/m²) (8,2% vs. 3,5%). Möglicherweise korreliert das Auftreten von starken myalgischen bzw. arthralgischen Beschwerden mit der verabreichten Paclitaxel-Dosis. ⁵

Hensing et al.⁵² berichten von höheren Raten an aufgetretenen Schmerzen (definiert als Myalgie bzw. Arthralgie), wobei hier auch Schmerzen vom Grad 2 in die Analyse miteingeschlossen wurden. In der Gruppe der älteren Patienten liegt der Anteil an Patienten mit aufgetretenen myalgischen bzw. arthralgischen Schmerzen bei 9%, in der Gruppe der jüngeren Patienten bei 15%.

In der in Abschnitt 3.3.1 besprochenen logistischen Regressionsanalyse zeigt der Faktor Nierenvorerkrankung einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten starker Schmerzen unter Induktionstherapie (p-Wert= 0,010) (siehe Abschnitt 3.3.1). Das Risiko unter Therapie starke Schmerzen zu erleiden, ist für Patienten mit einer vorbestehenden Nierenerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne Nierenvorerkrankung deutlich erhöht (rel. Risiko= 6,9) (siehe auch Abschnitt 3.3.1). Weder bei Glorieux et al.⁴² noch bei Hensing et al.⁵² findet sich ein entsprechender Hinweis für eine solche Korrelation. Hensing et al.⁵² berichten lediglich, dass das Patientenalter bezogen auf das Auftreten starker Schmerzen keinen prognostischen Faktor darstellt. Neben einer anderen Pharmakokinetik ist folgender Erklärungsansatz für den Zusammenhang zwischen einer vorbestehenden Nierenerkrankung und dem Auftreten schwerer Schmerzen unter zytotoxischer Therapie denkbar: Eine Erkrankung der Nieren stellt für den Organismus unabhängig von ihrer Ätiologie aufgrund der in ihrem Rahmen auftretenden Funktionseinschränkung bzw. Insuffizienz der Nieren einen chronisch-pathologischen Zustand dar. Im Rahmen einer solchen chronischen Erkrankung ist es möglich, dass die allgemeine Schmerzschwelle dauerhaft herabgesetzt wird und somit unter zusätzlicher Belastung, wie beispielsweise einer zytostatischen Therapie subjektiv stärkere Schmerzen empfunden werden. Dies umso mehr, als bereits unabhängig von einer zusätzlichen onkologischen Problematik Schmerzen bei chronischen Nierenpathologien und v.a. chronischem Nierenversagen ein bekanntes Phänomen sind.^{77, 82} Die Korrelation der beiden Parameter ist an dieser Stelle in jedem Fall problematisch zu beurteilen, da wie oben ausgeführt weder der Schmerz noch die beschriebenen Nierenvorerkrankungen näher charakterisiert werden. Zudem muss, wie oben bereits aufgeführt, aufgrund der grossen Anzahl an durchgeführten Regressionsanalysen unter all den erhobenen Ergebnissen immer mit der Möglichkeit von falsch positiven Ergebnissen gerechnet werden.

Übelkeit/Erbrechen

Insgesamt sechs Patienten entwickelten unter Induktionstherapie Übelkeit und/oder Erbrechen vom Schweregrad 3 (siehe auch Abschnitt 3.1.3 und 3.3.1). Dies sind bezogen auf 260 Patienten, die mindestens einen Zyklus der Induktionstherapie erhalten hatten, 2,3%.

In etwa derselben Grössenordnung liegen die Ergebnisse in den beiden gut vergleichbaren randomisierten Phase III-Studien von Kelly et al.⁶³ und Glorieux et al.⁴² Geringfügig häufiger als in der CTRT-99/97-Studie traten Übelkeit und Erbrechen im Paclitaxel/Carboplatin-Arm bei Kelly et al.⁶³ (5,4% vs. 2,3%) und im hochdosierten Paclitaxel-Arm bei Glorieux et al.⁴² (6,1% vs. 2,3%) auf. Im niedrigdosierten Paclitaxel-Arm zeigte kein einziger Patient Übelkeit und Erbrechen vom Grad 3 oder 4.⁴² Möglicherweise korreliert auch hier das Auftreten von starker Übelkeit und Erbrechen mit der verabreichten Paclitaxel-Dosis.

Interessanterweise liegt die Rate an Patienten mit Übelkeit und Erbrechen im Vinorelbine/Cisplatin-Arm bei Kelly et al.⁶³ deutlich höher als unter den eben erwähnten Paclitaxel/Carboplatin-Kombinationen (15,2%). Dies kann als Hinweis dafür gewertet werden, dass Vinorelbine in Kombination mit einer platinhaltigen Substanz bezogen auf das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen unter Therapie schlechter verträglich ist als Paclitaxel in entsprechender Kombination, wobei die Toxizität Übelkeit/Erbrechen unter Vinorelbine als selten auftretend beschrieben wird.¹⁰

Unter Dreifach-Chemotherapie bei der kleineren prospektiven Studie von De Marinis et al.³² (insgesamt 47 Patienten; Gemcitabine, Paclitaxel, Cisplatin) trat die Toxizität Übelkeit/Erbrechen vom Grad 3 etwa dreimal häufiger auf als in der CTRT-99/97-Studie (8,5%). Möglicherweise erhöht die Zugabe von Gemcitabine zu einem Paclitaxel und Carboplatin-haltigen Regime die Häufigkeit des Auftretens dieser Toxizität.

Von deutlich höheren Raten an schwerer Übelkeit und Erbrechen berichten Hensing et al.⁵² in ihrer retrospektiven Analyse einer randomisierten Phase III-Studie mit insgesamt 230 untersuchten Patienten. Hierbei entwickelten in der Altersgruppe >70 Jahre 14%, in der Altersgruppe < 70 Jahre 15% aller Patienten unter Therapie Übelkeit und Erbrechen. Zu beachten ist, dass hierbei auch Patienten mit Übelkeit und Erbrechen vom Grad 2 in die Analyse eingeschlossen wurden.

In der im Abschnitt 3.3.1 besprochenen logistischen Regressionsanalyse zeigt keiner der untersuchten Faktoren einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von schwerer Übelkeit und Erbrechen unter Induktionstherapie. In keiner der zu diesem Thema herangezogenen Publikationen wird die Toxizität Übelkeit/Erbrechen bezüglich

prognostischer Parameter untersucht, so dass hierzu keine vergleichende Aussage gemacht werden kann. Hensing et al.⁵² berichten lediglich, dass das Patientenalter keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von schwerer Übelkeit und Erbrechen zeigt. Sicher ist, dass Übelkeit und Erbrechen zum bekannten Nebenwirkungsprofil sowohl von Paclitaxel als auch von Carboplatin gehören.¹⁰

4.2 Ergebnisse und Analyse des randomisierten Studienteils

Operabilität der Patienten unter den beiden Therapiearmen

Die Frage nach einer nach Abschluss der gesamten Therapie eingetretenen Operabilität wird in der hier vorliegenden Arbeit nicht untersucht, auch und vor allem aufgrund der zum Zeitpunkt der Auswertung unvollständigen Datenlage gerade im Hinblick auf den randomisierten Studienteil. Dieser Frage in Zukunft nachzugehen ist mit Sicherheit ein für die Studie interessanter Aspekt. Als Ausblick soll im Folgenden auf einige Studien eingegangen werden, die Vorteile bezüglich der lokalen Tumorkontrolle sowie bezüglich des Überlebens für eine im Anschluss an eine kombinierte Radio-/Chemotherapie durchgeführte Tumoresektion zeigen. Alle im folgenden aufgeführten Phase II-Studien vereinen das neoadjuvante Konzept einer kombinierten Radio-/Chemotherapie auf die im Anschluss nach Möglichkeit eine Tumoresektion durchgeführt wurde. In den Studien von Grunenwald et al.⁴⁶ und Ichinose et al.⁶⁰ wurden ausschliesslich Patienten mit Tumorstadium IIIB eingeschlossen, in der Studie von Budach et al.¹⁷ zusätzlich Patienten mit Tumorstadium IIIA und in der Studie von Gray et al.⁴⁷ nahmen Patienten mit Tumorstadium IIB-IIIIB teil. Die Raten an nach Induktionstherapie resezierbaren Patienten liegen zwischen 46% und 82%.^{46, 47, 60} Die Rate an kompletten Resektionen ist bei Gray et al.⁴⁷ mit 32% niedrig, höher liegt sie bei Budach et al. mit 47%¹⁷ und fast doppelt so hoch bei Grunenwald et al. mit 58%.⁴⁶ Die postoperative Morbidität wird bei Grunenwald et al.⁴⁶ mit 24%, bei Ichinose et al.⁶⁰ mit 36% angegeben. Die postoperative Mortalität liegt zwischen 4% und 8%^{46, 47, 60} und es wird sowohl bei Grunenwald et al.⁴⁶ als auch bei Gray et al.⁴⁷ auf das Problem der erhöhten postoperativen Komplikationsrate nach stattgehabter induktiver Radio-/Chemotherapie hingewiesen.

Die Überlebensdaten sind vielversprechend. Das mediane Überleben wird in der Studie von Budach et al. mit 22 Monaten angegeben.¹⁷ Die 1-Jahres-Überlebensrate bei Ichinose et al. liegt bei 73%.⁶⁰ Die 2-Jahresüberlebensrate liegt bei Budach et al. bei 48%¹⁷, bei Gray et al.⁴⁷ beträgt sie für Patienten mit kompletter Resektion 67%, bei Patienten mit nach Induktionstherapie erreichter pathologischer CR 78%.⁴⁷ Die 3-Jahres-Überlebensrate liegt bei Budach et al.¹⁷ bei 37%, wobei sie bei den operierten Patienten 57% gegenüber 8% bei den nicht operierten erreicht ($p < 0,0001$).¹⁷ In einem ähnlich hohen Bereich liegt die 3-Jahres-Überlebensrate auch bei Ichinose et al. mit 56%.⁶⁰ Die 5-Jahres-Überlebensrate für das gesamte Patientenkollektiv liegt bei Grunenwald et al. bei 19%. 28% beträgt es für die Patienten mit nach Induktion erreichter pathologischer PR, 35% für Patienten mit nach Induktion erreichter pathologischer PR, bei denen eine komplette Resektion erzielt werden konnte und 47% für Patienten mit pathologischer PR, die nach Induktionstherapie einen Lymphknotenstatus von N0 oder N1 aufzuweisen hatten. Die multivariat durchgeführte Regressionsanalyse zeigte, dass der einzige prognostische Faktor bezüglich des Gesamtüberlebens der postinduktorische Lymphknotenstatus war.

Vergleicht man die hier aufgeführten Ergebnisse mit Überlebensdaten unter alleiniger Radio-/Chemotherapie ohne zusätzliche Operation, so scheint ein Vorteil für ein neoadjuvantes Konzept der Radio-/Chemotherapie mit anschliessender Tumorresektion zu bestehen.⁹¹ Auch wenn der Vergleich verschiedener Studien mit Hinblick auf Fallzahlen und Patientenselektion problematisch ist, so wird es sich mit Sicherheit lohnen, die endgültigen Überlebensdaten auch der hier vorliegenden CTRT-99/97-Studie mit den Ergebnissen dieser Autoren zu vergleichen, um eventuell einen Hinweis dafür zu erhalten, ob eine zusätzliche operative Therapie tatsächlich einen Überlebensvorteil für Patienten mit lokal fortgeschrittenem, primär nicht resezierbarem Lungenkarzinom mit sich bringt. Zusätzlich sollte bei Vollständigkeit der Datenlage der Frage nachgegangen werden, ob einige Patienten der CTRT-99/97-Studie nach Abschluss der Therapie zusätzlich einer operativen Therapie zugeführt wurden und wenn ja, wie sich die Überlebensdaten dieser Patienten gegenüber denen der nicht operierten Patienten verhalten.

Progression des Tumors unter den beiden Therapiearmen

Eine Progression des Tumors zeigten 34 von 84 (40,5%) Patienten unter alleiniger Radiotherapie und 19 von 69 (27,5%) Patienten unter simultaner Radio-/Chemotherapie (siehe Abschnitt 3.2.1, 3.2.2 und 3.3.2).

Vergleicht man den Progressionsanteil des simultanen Therapiearmes mit dem Ergebnis der Dosisfindungsstudie¹⁰³, so fällt auf, dass unter simultaner Radio-/ Chemotherapie in der CTRT-99/97-Studie ein Tumorprogress sehr viel häufiger zu beobachten war als unter entsprechender Therapie in der Dosisfindungsstudie (27,5% vs. 6%). Die wöchentliche Paclitaxel-Dosis betrug in der CTRT-99/97-Studie 60 mg/m². Die Dosisfindungsstudie beinhaltete sowohl zwei niedrigere (40 mg/m², 50 mg/m²) als auch ein höheres Dosislevel in ihrem Aufbau (70 mg/m²). Dieser Umstand, die unterschiedlich hohen Fallzahlen sowie das unterschiedliche Studiendesign (Dosisfindungsstudie = Phase II-Studie, welche immer strenger selektioniert) erschweren den Vergleich der beiden Studien hinsichtlich ihrer Ergebnisse.

In der von Zajda et al.¹⁰⁶ auf dem ASCO-Kongress 2003 präsentierten Phase II-Studie liegt die Rate an Tumorprogressionen unter simultaner Radio-/Chemotherapie in derselben Größenordnung wie in der CTRT-99/97-Studie (25% vs. 27,5%). Der Vergleich der beiden Studien ist auch hier aufgrund unterschiedlicher Applikationsschemata, unterschiedlichen Studiendesigns und unterschiedlich hoher Fallzahlen problematisch. Tägliche Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin simultan zu einer normofraktionierten Radiotherapie und anschließende Konsolidierungstherapie mit Paclitaxel und Carboplatin scheint in Bezug auf die Tumorprogredienz ähnliche Wirkung zu zeigen wie eine simultane Chemotherapie mit wöchentlichem Applikationsschema von Paclitaxel nach Induktionstherapie mit Paclitaxel und Carboplatin.¹⁰⁶

Grunenwald et al.⁴⁶ berichten von einer im Vergleich zur CTRT-99/97-Studie niedrigeren Rate an progredient gewordenen Tumoren unter simultaner Radio-/Chemotherapie (15% vs. 27,5%). Hierbei ist jedoch wiederum zu bemerken, dass es sich bei Grunenwald et al.⁴⁶ im Gegensatz zur CTRT-99/97-Studie um eine Phase II-Studie handelt. Phase II Studien führen bekanntermassen aufgrund ihrer stärkeren Selektion häufig zu besseren Ansprechraten unter Therapie. Zudem ist zu berücksichtigen, dass sich sowohl die Chemo-, als auch die Radiotherapie von der in der hier diskutierten Arbeit verwendeten unterschieden. Bei Grunenwald et al.⁴⁶ bestand die Chemotherapie aus Cisplatin, 5-Fluoruracil und Vinblastine, die Bestrahlung erfolgte bei Hyperfraktionierung bis zu einer Gesamtdosis von 42 Gy und

wurde in zwei Blöcken mit dazwischen liegender 10-12-tägiger Pause verabreicht (sog. *split course*). Eine Aussage darüber zu machen, ob und wenn ja welche der Therapiekomponenten die im Vergleich zur CTRT-99/97-Studie vorteilhaften Ergebnisse von Grunenwald et al.⁴⁶ beeinflusst, ist schwierig. Das Applikationskonzept von Grunenwald et al.⁴⁶ zeigt in jedem Fall Wirksamkeit in der Behandlung von nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen im Stadium IIIB.

In der in Abschnitt 3.3.2 besprochenen logistischen Regressionsanalyse zeigt sich das Tumorstadium in Bezug auf das Auftreten einer Tumorprogression als prognostischer Faktor ($p=0,014$) (siehe auch Abschnitt 3.4.2). Patienten mit Tumorstadium IIIB haben, unabhängig von der erhaltenen Therapie, im Vergleich zu Patienten mit Tumorstadium IIIA ein höheres Risiko, einen Tumorprogress zu entwickeln (rel. Risiko= 3,785) (siehe Abschnitt 3.3.2).

In der Dosisfindungsstudie¹⁰³ ist der Anteil an Patienten mit Tumorstadium IIIA im Vergleich zur hier diskutierten Arbeit höher (37% vs. 23%). Möglicherweise ist die in der Dosisfindungsstudie¹⁰³ auffallend niedrigere Inzidenz an Tumorprogression unter simultaner Radio-/Chemotherapie auch in diesem Zusammenhang zu sehen.

In der Studie von Zajda et al.¹⁰⁶ ist die Verteilung der Tumorstadien innerhalb der Studienpopulation ähnlich wie in der CTRT-99/97-Studie (IIIA: 25% vs. 23%, IIIB: 75% vs. 77%). Interessanterweise liegt auch die Häufigkeit des Tumorprogress unter Therapie in derselben Größenordnung (25% vs. 27,5%). Bei Grunenwald et al.⁴⁶ wurden nur Patienten mit Tumorstadium IIIB eingeschlossen. Trotzdem tritt unter simultaner Radio-/Chemotherapie seltener eine Tumorprogression auf als in der CTRT-99/97-Studie (15% vs. 27,5%). Dies ist möglicherweise durch die oben erwähnte stärkere Selektion mit konsekutiv besseren Ergebnissen bei Phase II-Studien im Vergleich zu Phase III-Studien zu erklären.

In der Risikoanalyse von Ceresoli et al.²¹ (112 untersuchte Patienten) finden sich Hinweise, die die festgestellte Korrelation zwischen Tumorstadium und Tumorprogress zu bestätigen scheinen. Neben dem Patientenalter zeigt auch ein ausgedehnter Tumorbefall der hilären und mediastinalen Lymphknoten einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Hirnmetastasen unter multimodaler Therapie (p -Wert= 0,003). Zwar verbleibt in der von Ceresoli et al.²¹ durchgeführten multivariaten Analyse lediglich eine Borderline-Signifikanz dieser Korrelation, der mögliche Zusammenhang zwischen ausgedehntem Lymphknotenbefall und der Inzidenz von zerebralen Filiae wird dennoch aufgezeigt. Der Vergleich der beiden Studien ist, wie in der Diskussion der Induktionsergebnisse bereits ausgeführt, insofern nicht ganz unproblematisch, als dass die einzelnen Progresslokalisationen in der hier vorliegenden

Arbeit nicht näher aufgeschlüsselt worden sind. Da jedoch davon ausgegangen werden kann, dass es sich zumindest bei einem Teil der als progredient verzeichneten Läsionen in der CTRT-99/97-Studie um Fernmetastasen und aufgrund des biologischen Verhaltens von nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen sicher auch um zerebrale Filiae handelt³⁴, stützen die Ergebnisse von Ceresoli et al.²¹ dennoch die hier aufgestellte Hypothese, dass Patienten mit einer lokal ausgedehnteren Erkrankung (und einem damit höheren Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation) stärker von einem Tumorprogress unter Induktionstherapie gefährdet sind als Patienten mit weniger ausgedehntem Tumorbefall.

Ein weiterer wichtiger Aspekt in Bezug auf die Progressionsinzidenz des Tumors unter den beiden Therapiearmen ist der Unterschied zwischen alleiniger Radiatio einerseits und simultaner Radio-/Chemotherapie andererseits. Der Unterschied zwischen den beiden Therapien ist nicht statistisch signifikant (p-Wert= 0,070). Unter alleiniger Strahlentherapie tritt aber häufiger eine Tumorprogression auf als unter simultaner Radio-/Chemotherapie (40,5% vs. 27,5%). Die randomisierte Studie von Schaake-Koning et al.⁹² mit insgesamt 331 untersuchten Patienten beschreibt eine gleichsinnige Tendenz ihrer Ergebnisse. Hier wird unter simultaner Radio-/Chemotherapie eine bessere lokale Tumorkontrolle erreicht als unter alleiniger Radiatio (p-Wert= 0,015). Auch das rezidivfreie Überleben, welches die langfristige Konsequenz aus der initialen Tumorkontrolle darstellt, verbessert sich unter simultaner Radio-/Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie (p= 0,048). In der endgültigen Auswertung der CTRT-99/97-Studie ist die Rezidivrate unter alleiniger Radiotherapie ebenfalls deutlich höher als unter simultaner Radio-/Chemotherapie (85.9% vs. 65.7%). Interessanterweise zeigt sich auch in Bezug auf die Rezidivrate das Tumorstadium als statistisch signifikanter prognostischer Faktor. Auch ist das rezidivfreie Überleben in der Gruppe mit simultaner Radio-/Chemotherapie im Vergleich zur Gruppe mit alleiniger Radiatio signifikant verlängert (*median time to progression* 11.5 vs. 6.3 Monate, p < 0.001).⁵⁷

Tumorresponse unter den beiden Therapiearmen

Von den 83 im Abschlussstaging 3 Monate nach Therapieende beurteilbaren Patienten wiesen unter alleiniger Radiatio 6 (7,2%) eine komplette Remission (CR), 34 (41,0%) eine partielle Remission (PR), 10 (12,0%) eine stabile Erkrankung (NC) und 33 (39,8%) eine Progression (PD) des Tumors auf (siehe Abschnitt 3.2.2 und 3.3.2). Dies ergibt eine Remissionsrate von

insgesamt 48,2% (*overall response rate*). Im Therapiearm „simultane Radio-/Chemotherapie“ waren im Abschlussstaging 3 Monate nach Therapieende 67 Patienten beurteilbar. Von ihnen wiesen 11 (16,4%) eine CR, 24 (35,8%) eine PR, 15 (22,4%) eine NC und 17 (25,4%) eine PD des Tumors auf (siehe Abschnitt 3.2.2 und 3.3.2). Hier liegt die *overall response rate* bei 52,2%.

Der Unterschied zwischen den beiden Therapien ist statistisch nicht signifikant (p -Wert= 0,557). Nach Ende des Studienprotokolls und vollständiger Auswertung aller Patientendaten zeigt sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bezüglich ihrer Tumorresponse ($p = 0.02$). Eingeschlossen in die Analyse wurden hierbei auch die im jeweiligen Therapiearm innerhalb der ersten 3 Monate nach Therapieende verstorbenen Patienten.⁵⁷

In einer grossen Phase III-Studie von Furuse et al.³⁹ zeigt der Vergleich von sequentieller und simultaner Radio-/Chemotherapie einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien bezogen auf Response (p -Wert= 0,0002) und Überleben (p -Wert= 0,04). Hierbei erweist sich die simultane Radio-/Chemotherapie der sequentiellen Therapie gegenüber in ihrer Wirksamkeit überlegen (*overall response rate*: 84% vs. 66,4%). Im Vergleich zur CTRT-99/97-Studie ist zu berücksichtigen, dass dem simultanen Therapiearm keine Induktionstherapie vorangegangen ist. Trotzdem ist die Response-Rate gerade in diesem Arm deutlich höher als in der hier vorgestellten Arbeit (84% vs. 52,2%). Dies obwohl die Strahlentherapie in diesem Arm niedriger dosiert war als in der CTRT-99/97-Studie (28 Gy vs. 60 Gy). Auch unter sequentieller Radio-/Chemotherapie erreichen die Patienten bei Furuse et al.³⁹ höhere Remissionsraten als in der hier vorliegenden Arbeit (66,4% vs. 48,2%). Der Grund für das deutlich bessere Remissionsergebnis von Furuse et al.³⁹ ist möglicherweise in der Zusammensetzung der Chemotherapie (Cisplatin, Vindesine, Mitomycin) zu sehen. Es scheint sich hierbei um ein in Kombination mit Strahlentherapie hochwirksames Regime beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom zu handeln. Ein direkter Vergleich der von Furuse et al.³⁹ eingesetzten Substanzkombination zur Wirksamkeit von Paclitaxel bzw. Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin steht aus und muss ggf. in einer eigenen, vergleichenden Studie untersucht werden. Die Studie von Byhardt et al.¹⁸, die fünf multimodale Therapiestudien vergleicht, liefert ebenfalls einen Hinweis für das Bestehen eines Unterschiedes zwischen alleiniger Radiatio nach stattgehabter Induktionstherapie und simultaner Radio-/Chemotherapie nach Induktionstherapie. In der Gruppe der Patienten, die mit alleiniger Strahlentherapie nach Induktionstherapie behandelt wurden, liegt der Anteil an

kompletten bzw. partiellen Remissionen tiefer als unter simultaner Radio-/Chemotherapie nach Induktionstherapie (63% vs. 77%). Der Unterschied ist hier statistisch signifikant ($p=0,03$). Die Wirksamkeit der simultanen Radio-/Chemotherapie nach Induktionstherapie liegt in derselben Grössenordnung wie unter hyperfraktionierter Radiatio mit simultaner Chemotherapie (77% vs. 79%). Man kann davon ausgehen, dass diese beiden Therapieansätze ein ähnlich hohes Wirkpotential im Rahmen multimodaler Konzepte aufweisen. Im Vergleich zur CTRT-99/97-Studie ist die *overall response rate* bei Byhardt et al.¹⁸ sowohl unter alleiniger Radiatio nach Induktionstherapie wie auch unter simultaner Radio-/ Chemotherapie nach Induktionstherapie höher (63% vs. 48,2% und 77% vs. 52,2%). Der Vergleich der beiden Studien fällt nicht ganz leicht, da in der Publikation von Byhardt et al.¹⁸ keine Aussage zum verwendeten Strahlentherapie- und Chemotherapieregime gemacht wird. Ausserdem ist zu berücksichtigen, dass in allen von Byhardt et al.¹⁸ analysierten Studien ausser Patienten mit Tumorstadium III auch Patienten mit Tumorstadium II eingeschlossen worden waren. Zudem handelt es sich bei vier der fünf in dieser Arbeit analysierten Studien um Phase II-Studien, nur eine ist eine Phase III-Studie. Es ist also davon auszugehen, dass die insgesamt 461 retrospektiv analysierten Patienten zum grössten Teil einer strengeren Selektion bei Einschluss unterlagen, als dies in der CTRT-99/97-Studie der Fall war. Dies alles sind mögliche Gründe für die im Vergleich zur CTRT-99/97-Studie höheren Remissionsraten. Der Faktor Tumorstadium zeigt zwar in der in Abschnitt 3.3.2 besprochenen logistischen Regressionanalyse bezogen auf die Tumorresponse keine statistische Signifikanz. Grundsätzlich ist aber auch im Hinblick auf die Diskussion zum Thema Tumorprogression (siehe oben) davon auszugehen, dass weniger ausgedehnte Tumoren unter Therapie besser in ihrem Verlauf zu beeinflussen sind, als dies bei stärker ausgedehntem Tumorbefall der Fall ist.

Die Remissionsergebnisse im Therapiearm „simultane Radio-/Chemotherapie“ sind im Literaturvergleich auffallend niedrig. Eine ganze Reihe von Studien zeigt deutlich höhere Response-Raten (*overall response rate*) unter entsprechender Therapie (75%-94%).^{1, 18, 23, 24, 25, 27, 39, 41, 43, 62, 78, 92, 103, 106} Ein grosser Teil von ihnen bestand aus alleiniger simultaner Radio-/Chemotherapie ohne vorherige Durchführung einer Induktionstherapie.^{1, 18, 24, 27, 39, 41, 61, 92} In anderen kam keine Induktionstherapie, dafür eine im Anschluss an den simultanen Therapieteil durchgeführte Konsolidierungstherapie zur Anwendung.^{23, 25, 62} Diese Beobachtungen werfen einen für die CTRT-99/97-Studie wichtigen Aspekt auf. Das Konzept der sequentiellen Radio-/Chemotherapie ebenso wie das Konzept der simultanen Radio-/Chemotherapie sind bereits vielfach, auch im Rahmen von Phase III-Studien untersucht

worden, beiden wird eine Wirksamkeit in der Behandlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms zugesprochen.^{35, 39, 91, 92} Es gibt ausserdem Hinweise dafür, dass die simultane Radio-/Chemotherapie der sequentiellen Radio-/ Chemotherapie in Bezug auf ihre Wirksamkeit überlegen ist.^{18, 39} Das Konzept, die sequentielle mit der simultanen Radio-/Chemotherapie zu kombinieren, wie dies im experimentellen Arm des CTRT-99/97-Protokolls der Fall ist, findet sich erst in neuerer Zeit und ist bisher ausschliesslich in Phase I- und Phase II-Studien getestet worden.^{29, 44, 103} Bisher gibt es keinen Vergleich zwischen simultaner Radio-/Chemotherapie mit und ohne vorheriger Induktionstherapie, so dass die Antwort auf die Frage, ob eine zusätzliche Induktionstherapie vor simultaner Radio-/Chemotherapie tatsächlich eine bessere Wirksamkeit zeigt bzw. einen Überlebensvorteil bringt, weiterhin offen bleibt. Auch die CTRT-99/97-Studie wird diese Frage nicht beantworten, da sie die Kombination aus Induktions- und simultaner Radio-/Chemotherapie zwar verwendet, aber insgesamt mit der sequentiellen Radio-/Chemotherapie vergleicht. Ebenfalls unbeantwortet ist die Frage, ob ein Unterschied zwischen der Applikation einer Induktionstherapie und der einer im Anschluss an den simultanen Therapieteil durchgeführten Konsolidierungstherapie besteht. Unter diesen Gesichtspunkten wäre es für die CTRT-99/97-Studie von grossem Interesse zu versuchen, die Rolle der Induktionstherapie im experimentellen Therapiearm näher aufzuschlüsseln. In der hier vorliegenden Arbeit ist der Einfluss der Induktionstherapie auf das endgültige Remissionsergebnis unter Therapie nicht untersucht worden. Interessant wäre es, die Response-Raten im Abschlussstaging mit den jeweiligen Response-Raten im Zwischenstaging zu vergleichen und somit zu bestimmen, ob und zu welchem Prozentsatz die im Zwischenstaging erzielten Remissionsergebnisse sich unter simultaner Radio-/ Chemotherapie weiter verbesserten, gleichblieben oder aber verschlechterten. Dies zu analysieren wäre auch für den Therapiearm „alleinige Radiatio“ ein interessanter Aspekt.

In den oben aufgeführten Publikationen findet sich kein Hinweis darauf, unter welchem der Therapieansätze (alleinige simultane Radio-/Chemotherapie, simultane Radio-/Chemotherapie mit vorheriger Induktionstherapie, simultane Radio-/Chemotherapie mit anschliessender Konsolidierungstherapie) die besseren Response-Raten erzielt wurden. Die Remissionsergebnisse von 75%-94% sind innerhalb der verschiedenen Studien gleichmässig verteilt.

Vier Studien zeigen unter simultaner Radio-/Chemotherapie ähnlich hohe Response-Raten wie die hier diskutierte Arbeit.^{29, 78, 94, 100} In drei von ihnen kam keine Induktionstherapie zusätzlich zur simultanen Radio-/Chemotherapie zur Anwendung.^{78, 94, 100} Vogt et al.¹⁰⁰

erzielten eine *overall response rate* von 61,2%. Die verwendeten Paclitaxel-Dosen lagen tiefer als in der CTRT-99/97-Studie (45-55 mg/m² vs. 60 mg/m²). Der Vergleich der beiden Studien ist jedoch wegen des unterschiedlichen Studiendesigns (Phase I versus Phase II-Studie) und der unterschiedlich hoher Fallzahlen (18 vs. 63) problematisch.

In der Phase II-Studie von Nakanishi et al.⁷⁸ mit insgesamt 50 untersuchten Patienten beträgt die *overall response rate* 60%. Die Chemotherapie bestand hier aus Paclitaxel, das im Vergleich mit der CTRT-99/97-Studie zwar niedriger dosiert (45 mg/m² vs. 60 mg/m²), dafür aber mit Carboplatin kombiniert war. Die Wirksamkeit dieser niedrig dosierten Zweierkombination scheint unter Bestrahlung also ähnlich zu sein wie unter höherdosierter Monotherapie mit Paclitaxel. Bei Semrau et al.⁹⁴ entwickelten insgesamt 63,6% der 33 untersuchten Patienten eine Tumorremission unter simultaner Radio-/ Chemotherapie. Die Chemotherapie bestand hier aus Vinorelbine und Cisplatin. Zu berücksichtigen ist, dass es sich in dieser Studie in Bezug auf das Patientenkollektiv durchwegs um sog. „poor prognosis“-Patienten handelte (siehe oben). Ausser Patienten mit Tumorstadium III waren auch Patienten nach R2-Resektion des Tumors und Patienten mit Tumorrezidiv in die Studie eingeschlossen worden. Die im Gesamtvergleich (siehe oben) eher niedrigen Response-Raten von Semrau et al.⁹⁴ sind unter diesen Gesichtspunkten möglicherweise als günstig einzustufen. Bei Cortesi et al.²⁹ bestand die Induktionstherapie aus der Dreifach-Kombination von Gemcitabine, Paclitaxel und Cisplatin, anschliessend erfolgte eine simultane Radio-/Chemotherapie mit niedrig dosiertem Gemcitabine. Die *overall response rate* ist nur geringfügig höher als in der hier diskutierten Arbeit (64,5% vs. 52,2%). Gemcitabine scheint unter Bestrahlung eine ähnliche Wirksamkeit zu haben wie Paclitaxel, wobei zu beachten ist, dass es sich bei der Studie von Cortesi et al.²⁹ um eine Phase II-Studie mit sehr wahrscheinlich strenger selektioniertem Patientengut handelt.

Die Gesamt-Remission im Therapiearm „alleinige Radiatio“ war, wie oben bereits erwähnt niedriger als im experimentellem Therapiearm und beträgt 48,2%. Die Response-Rate liegt somit höher als in beiden Therapiearmen in einer von Belani et al.⁹ durchgeführten Phase III-Studie mit insgesamt 119 randomisierten Patienten. Die Response Raten betragen hier 24% bzw. 23%. Schaake-Koning et al.⁹² berichten von einer im Vergleich zur hier diskutierten Arbeit höheren Remissionsrate unter alleiniger Strahlentherapie ohne vorhergehende Induktionstherapie (70,5% vs. 48,2%). Zu berücksichtigen ist, dass in der Studie von Schaake-Koning et al.⁹² ausser Patienten mit Stadium III auch Patienten mit Stadium I und II eingeschlossen worden waren. Dieser Umstand ist durchaus eine Erklärung für das im Vergleich zur CTRT-99/97-Studie insgesamt bessere Tumoransprechen.

Dillmann et al.³⁵ verglichen in ihrer Phase III-Studie mit insgesamt 155 randomisierten Patienten Radiatio nach Induktionstherapie mit alleiniger Strahlentherapie. Unter alleiniger Radiatio ohne vorherige Induktionstherapie ist die *overall response rate* erwartungsgemäss niedriger als in der CTRT-99/97-Studie (35% vs. 48,2%). Unter sequentieller Radio-/Chemotherapie liegt sie in derselben Grössenordnung wie die in der hier diskutierten Arbeit (46% vs. 48,2%). Der Unterschied zwischen den beiden Therapien ist statistisch signifikant (p-Wert= 0,0066).

In der in Abschnitt 3.3.2 besprochenen logistischen Regressionsanalyse zeigt der Faktor „neurologische Vorerkrankungen“ einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Tumorresponse (p-Wert= 0,016). Patienten, die keine neurologische Erkrankung in ihrer Anamnese aufweisen, haben im Vergleich zu Patienten mit neurologischer Vorerkrankung ein erhöhtes Risiko, unter Therapie eine NC oder PD zu entwickeln (rel. Risiko= 0,113). CR und PR kommen prozentual gesehen häufiger bei Patienten mit einer neurologischen Vorerkrankung vor (siehe Abschnitt 3.3.2). In keiner der zu diesem Thema hinzugezogenen Publikationen (siehe oben) findet sich ein entsprechender Hinweis. Auch pathophysiologisch ist keine Erklärung dafür offensichtlich, in welcher Weise das Vorliegen einer neurologischen Erkrankung das Ansprechen eines Lungenkarzinoms unter Therapie beeinflussen sollte. Die an dieser Stelle erhobene Korrelation ist sehr wahrscheinlich ein zufälliges Ergebnis. Da, wie oben bereits erwähnt, zur Erstellung der hier vorliegenden Arbeit zu den verschiedenen Aspekten multiple logistische Regressionsanalysen durchgeführt wurden, muss grundsätzlich immer damit gerechnet werden, dass sich unter all den erhobenen Ergebnissen auch einige zufällig aufgetretene Signifikanzen wiederfinden. Zudem ist an dieser Stelle bei einer Gesamtanzahl von nur 9 (von 150 ausgewerteten) Patienten mit neurologischer Vorerkrankung die statistische Power des Tests zu gering, um eine eindeutige Aussage zum Ergebnis machen zu können.

Toxizitäten vom Grad 3 und 4 unter beiden Therapiearmen

Alopezie

Insgesamt 24,7% der Patienten entwickelten unter alleiniger Strahlentherapie eine Alopezie vom Schweregrad 3, unter simultaner Radio-/Chemotherapie waren es 43,2% mit einer Alopezie vom Schweregrad 3 oder 4 (siehe Abschnitt 3.2.3 und 3.3.2).

In den meisten zu diesem Thema herangezogenen Publikationen findet sich keine Aussage über die Häufigkeit von schwerer Alopezie unter entsprechender antineoplastischer Therapie. Dies liegt sehr wahrscheinlich daran, dass die Alopezie selbst in ihrer schwersten Form (WHO-Grad 4) keine potentiell lebensbedrohliche Therapiekomplication darstellt, so dass die Erwähnung ihrer Inzidenz den meisten Autoren nicht allzu wichtig erscheint. Berücksichtigt man jedoch die Tatsache, dass eine schwere Alopezie auch aufgrund ihres stigmatisierenden Effektes für einen Grossteil der Patienten in der ohnehin psychisch destabilisierenden Situation ihrer Tumorerkrankung einen zusätzlichen psychischen Belastungsfaktor darstellt, so ist zumindest ihre Zurkenntnisnahme ein durchaus wichtiger Aspekt eines ganzheitlichen Therapiekonzeptes.

In zwei Phase-II-Studien von Choy et al.^{24, 25, 26} findet die Toxizität Alopezie Erwähnung. In keiner der beiden Studien trat eine Alopezie vom Schweregrad 3 oder 4 auf. Dies ist insofern bemerkenswert, als dass der rasche und vollständige Haarausfall als typische Nebenwirkung von Paclitaxel beschrieben wird.⁵ Alopezie unter Carboplatin, welches in beiden Phase II-Studien ebenfalls zum Einsatz kam, ist hingegen ein eher seltenes Ereignis.¹⁰ Möglicherweise ist das Ausbleiben von schweren Alopezien bei Choy et al.^{24, 25, 26} dadurch zu erklären, dass die wöchentliche Paclitaxel-Dosis in beiden Phase-II-Studien niedriger war als im Protokoll der CTRT-99/97-Studie (50 mg/m² vs. 60 mg/m²).

In der in Abschnitt 3.3.2 besprochenen logistischen Regressionsanalyse zeigen die Faktoren Therapie (p-Wert= 0,007), Behandlungszentrum (p-Wert< 0,0001) und Histologie (0,042) einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Alopezie vom Grad 3 und 4 (siehe Abschnitt 3.3.2).

Der prozentuale Anteil an Patienten mit schwerer Alopezie unter Therapie ist in der Gruppe der Patienten mit simultaner Radio-/Chemotherapie grösser, als in der Gruppe der Patienten mit alleiniger thorakaler Bestrahlung (43,2% vs. 24,7%). Vermutlich sind die Alopezieraten unter alleiniger Bestrahlung ein Überhang aus der vorhergehenden Induktionschemotherapie. Das Risiko eine schwere Alopezie zu entwickeln ist unter simultaner Radio-/Chemotherapie höher als unter alleiniger Radiatio (rel. Risiko= 2,514) (siehe Abschnitt 3.3.2).

Wie schon unter Induktionstherapie zeigt der Faktor Behandlungszentrum auch im randomisierten Studienteil einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer schweren Alopezie. In keiner der zu diesem Thema hinzugezogenen Publikationen findet sich ein entsprechender Hinweis. Auch mit Blick auf die in Tab. 41 aufgeführten absoluten und relativen Häufigkeiten an aufgetretener Alopezie in den beteiligten Zentren (siehe Abschnitt 3.3.2), fällt die Interpretation der Ergebnisse schwer. Es ist lediglich festzustellen, dass das

Risiko eine schwere Alopezie zu entwickeln in den verschiedenen Zentren unterschiedlich hoch ist. Gründe für die Unterschiede zwischen den einzelnen Zentren bezüglich des Auftretens von schwerer Alopezie unter entsprechender Therapie müssen ggf. genauer untersucht werden. Auch an dieser Stelle ist, wie bereits mehrfach erwähnt, die Möglichkeit eines falsch positiven Ergebnisses bei explorativer Datenauswertung in Betracht zu ziehen. Der Faktor Histologie zeigt in der univariaten logistischen Regressionsanalyse statistische Signifikanz, die in der multivariaten Analyse jedoch nicht bestehen bleibt (siehe Abschnitt 3.3.2). Der Faktor Histologie ist somit mit den Faktoren Therapie und Behandlungszentrum korreliert und zeigt keinen eigenen Einfluss auf das Auftreten einer schweren Alopezie. Zwar besteht ein Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer schweren Alopezie zwischen den verschiedenen histologischen Subtypen (p-Wert= 0,042) (siehe Abschnitt 3.3.2). Dieser hat seine Ursache aber nicht in der entsprechenden Tumorphistologie. Auch pathophysiologisch bietet sich keine plausible Erklärung dafür an, in welcher Weise die Histologie eines Lungenkarzinoms das Auftreten einer schweren Alopezie unter antineoplastischer Therapie beeinflussen sollte.

Schmerz

4 von 97 (4,1%) Patienten im Therapiearm „alleinige Strahlentherapie“ und ebenfalls 4 von 81 (4,9%) Patienten im Therapiearm „simultane Radio-/Chemotherapie“ klagten unter der Behandlung über Schmerzen vom Schweregrad 3.

Wie im Diskussionsteil der Induktionsergebnisse bereits erwähnt, war in der ursprünglichen Datenerhebung eine Aufschlüsselung der Toxizität Schmerz nicht vorgesehen (siehe Anhang IVb). Es fehlt daher die Information über Lokalisation und Qualität der angegebenen Schmerzen, was die Beurteilung der Ergebnisse deutlich erschwert. Dies insbesondere, als im Zusammenhang mit der Frage nach Toxizitäten unter Therapie vor allem die Unterscheidung zwischen rein tumorbedingten und therapiebedingten Schmerzen von essentieller Wichtigkeit ist. Zudem findet die Toxizität Schmerz in keiner der zu diesem Thema hinzugezogenen Publikationen Erwähnung^{18, 47, 91, 92, 101}, so dass an dieser Stelle zur Schmerzinzidenz auch keine vergleichende Aussage gemacht werden kann. Dies ist insofern erstaunlich, als dass das Vorhandensein schwerer, morphinbedürftiger Schmerzen (WHO-Grad 3 und 4) die Lebensqualität der Patienten drastisch einschränkt und somit im Rahmen eines ganzheitlichen Therapiekonzeptes durchaus von allgemeinem Interesse ist.

In der in Abschnitt 3.3.2 besprochenen logistischen Regressionsanalyse zeigen die Faktoren Behandlungszentrum (p-Wert= 0,006), Body Mass Index (p-Wert= 0,013), Karnofsky Index (p-Wert= 0,010) und Histologie (p-Wert= 0,034) einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von schweren Schmerzen unter Therapie. Wie oben bereits erwähnt ist in keiner der zu diesem Thema hinzugezogenen Publikationen die Frage nach prognostischen Faktoren untersucht worden.

Den Einfluss des Faktors Behandlungszentrum auf das Auftreten schwerer Schmerzen zu interpretieren fällt mit Blick auf die in Tabelle 45 aufgeführten absoluten und relativen Häufigkeiten schwer (siehe Abschnitt 3.3.2). Festzustellen ist lediglich, dass das Risiko unter Therapie schwere Schmerzen zu entwickeln in den verschiedenen Zentren unterschiedlich hoch ist. Ein Grund für diesen Unterschied zwischen den Behandlungszentren im Hinblick auf das Auftreten starker Schmerzen könnten Unterschiede in der Schmerztherapie sein. Unter Umständen ist also nicht die Inzidenz starker Schmerzen in den einzelnen Therapiezentren unterschiedlich hoch, die analgetischen Massnahmen in den von hoher Inzidenz betroffenen Zentren aber unzureichend. Diese Aussage muss ggf. in einer getrennten Untersuchung geprüft werden.

Die Korrelation der Faktoren Body Mass Index und Karnofsky Index mit dem Auftreten von Schmerz vom Grad 3 ist gleichsinnig. Je höher der Body Mass Index bzw. der Karnofsky Index, desto seltener treten unter Therapie starke Schmerzen auf (rel. Risiko: 0,772 bzw. 0,872) (siehe Abschnitt 3.3.2). Im Falle des Karnofsky Index erscheint dieser Zusammenhang durchaus plausibel. Man kann davon ausgehen, dass Patienten mit einem hohen Karnofsky Index im Vergleich zu Patienten mit einem niedrigen Karnofsky Index eine subjektiv wie objektiv höhere Schmerzschwelle haben. Dies kann durch den besseren Allgemeinzustand, die erhaltene physische Mobilität und die allgemein höhere Lebensqualität begründet werden.

⁸⁹ Auch im Falle des Body Mass Index ist die beschriebene Korrelation nachvollziehbar. Gewichtsverlust im Rahmen einer Tumorerkrankung ist ein im Vorfeld sowie im Verlauf der Therapie häufig erhobener Parameter und gilt auch im Hinblick auf die Gesamtprognose als einflussnehmender Faktor.⁷⁰ Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass Patienten, die ihr Gewicht trotz einer Tumorerkrankung bzw. deren Therapie auf einem stabilen Niveau halten können, sich in einem klinisch besseren Allgemeinzustand befinden, als Patienten, die unter zunehmender Tumorkachexie und damit einhergehender allgemeiner Schwäche leiden. In diesem Zusammenhang ist auch der Einfluss eines höheren Body Mass Index auf das Auftreten von starken Schmerzen unter Therapie zu sehen.⁷⁴ Umgekehrt ist ein sehr hoher

Body Mass Index, also Fettleibigkeit nicht mit einer erhöhten Toxizität unter Radio-/Chemotherapie assoziiert.^{40, 74}

Der Faktor Histologie zeigt in der univariaten logistischen Regressionsanalyse statistische Signifikanz, die in der multivariaten Analyse jedoch nicht bestehen bleibt (siehe Abschnitt 3.3.2). Er ist mit dem Faktor Karnofsky Index korreliert und zeigt somit keinen eigenen Einfluss auf das Auftreten von starken Schmerzen unter Therapie. Auch pathophysiologisch bietet sich keine plausible Erklärung dafür an, in welcher Weise die Histologie eines Lungenkarzinoms das Auftreten von starken Schmerzen unter antineoplastischer Therapie beeinflussen sollte. Denkbar wären in diesem Zusammenhang Hormone oder andere Zellfaktoren, die histologieabhängig von den entsprechenden Tumorzellen sezerniert werden und eine paraneoplastische Schmerzsymptomatik bedingen.

Ösophagitis

Eine Ösophagitis vom Schweregrad 3 trat sechsmal unter alleiniger Radiatio und elfmal unter simultaner Radio-/Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 3.2.3). Dies entspricht bezogen auf die jeweils auswertbaren Patienten einem Anteil von 6,2% unter alleiniger Radiatio und 13,6% unter simultaner Radio-/Chemotherapie. Unter simultaner Radio-/Chemotherapie entwickelten demnach etwa doppelt so viele Patienten eine Ösophagitis vom Grad 3 wie unter alleiniger Strahlentherapie.

Der Unterschied zwischen den beiden Therapien ist nicht statistisch signifikant (p-Wert= 0,084) (siehe Abschnitt 3.3.2). Der p-Wert liegt aber in der Nähe des Signifikanzniveaus von 5%. Es ist denkbar, dass bezüglich der Therapie in Wahrheit eine Signifikanz vorliegt, die sich bei der gegebenen, niedrigen Fallzahl und der damit geringen statistischen Power jedoch nicht demonstrieren lässt. Schon im Studienprotokoll wird erwähnt, dass die zu erwartende Rate an schweren Ösophagitiden unter konventioneller Bestrahlung bei etwa 1,5% liegt, unter simultaner Radio-/Chemotherapie jedoch ein Toxizitätsanstieg zu erwarten ist. Auf diesen Punkt wird weiter unten in diesem Abschnitt eingegangen.

In der Dosisfindungsstudie¹⁰³ entwickelten bei einer Dosierung von 70 mg/m²/Woche Paclitaxel alle Patienten eine schwere Ösophagitis und definierten dadurch die Ösophagitis als dosislimitierende Toxizität (*DLT= dose limiting toxicity*) und die Dosierung von 60 mg/m²/Woche Paclitaxel als tolerable Maximaldosis (*MTD= maximum tolerable dose*). Im Gegensatz zu den 100% von einer schweren Ösophagitis betroffenen Patienten auf dem Dosislevel von 70 mg/m²/Woche Paclitaxel betrug der Anteil an Patienten mit Ösophagitis

vom Grad 3 und 4 unter 60 mg/m²/Woche Paclitaxel 7,1%, unter 50 mg/m²/Woche Paclitaxel 0% und unter 40 mg/m²/Woche Paclitaxel 14,3%. Diese Ergebnisse sprechen durchaus für einen dosisabhängig additiven toxischen Effekt auf die Ösophagusmukosa bei Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie.

Eine Reihe von Studien anderer Autoren zeigt unter simultaner Radio-/Chemotherapie höhere Raten an Ösophagitis vom Grad 3 und/oder 4 als die hier diskutierte Arbeit.^{2, 8, 24, 25, 41, 101} In einer Phase II-Studie von Vokes et al.¹⁰¹, welche eine Induktionschemotherapie mit entweder Vinorelbine, Gemcitabine oder Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin sowie eine anschließende simultane Radio-/Chemotherapie mit jeweils derselben Chemotherapiekombination untereinander vergleicht, liegt die Rate an schweren Ösophagitiden im Paclitaxel-Arm bei 38%. In der Phase II-Studie von Wagner et al.² entwickelten unter simultaner Radio-/ Chemotherapie mit Paclitaxel/Cisplatin und normofraktionierter Radiatio 52,6% aller behandelten Patienten eine Ösophagitis vom Grad 3 oder 4. In beiden Studien war zum einen die initiale Paclitaxel-Dosis höher gewählt als im CTRT-99/97-Protokoll (135 mg/m² vs. 60 mg/m²), zum anderen enthielt die Chemotherapie Cisplatin zusätzlich zu Paclitaxel. Sowohl die höhere Paclitaxel-Dosis als auch der zusätzliche mukosaschädigende und radiosensitivierende Effekt des Cisplatins sind Erklärungsmöglichkeiten für die in diesen Studien höhere Toxizität unter Therapie. Zwei Phase-II-Studien von Choy et al.^{24, 25, 26} zeigen ebenfalls eine höhere Inzidenz an schweren Ösophagitiden unter Therapie (45,9% bzw. 25,8% vs. 13,2%). Die Paclitaxel-Dosis war in beiden Studien niedriger gewählt als in der hier diskutierten Arbeit (50 mg/m² vs. 60 mg/m²), in beiden wurde jedoch Carboplatin zusätzlich zu Paclitaxel verwendet. Die Kombination dieser beiden Substanzen unter Bestrahlung ist auch hier eine mögliche Erklärung für die im Vergleich zur CTRT-99/97-Studie höhere Rate an schweren Ösophagitiden. In der 2000 publizierte Studie von Choy et al.^{25, 26} besteht die Bestrahlung nicht aus konventioneller sondern aus hyperfraktionierter Radiatio. Dieser Umstand ist ebenfalls als Ursache für die im Vergleich zur CTRT-99/97-Studie erhöhte Toxizität in dieser Studie denkbar (Ösophagitis-Rate 25,8%). In der Literatur wird mehrfach beschrieben, dass das Risiko eine schwere Ösophagitis zu entwickeln unter diesem aggressiveren Therapieansatz höher ist als unter konventioneller Strahlentherapie.^{9, 61} Auch Glantz et al.⁴¹ berichten in einer von ihnen durchgeführten Phase II-Studie mit insgesamt 29 untersuchten Patienten, von einer höheren Inzidenz an schweren Ösophagitiden (37% vs. 13,6%). Sie verwendeten dabei sowohl dieselbe Paclitaxel-Dosis (60 mg/m²) als auch dieselbe Strahlendosis (60 Gy) wie die CTRT-99/97-Studie.

In der gut vergleichbaren Studie von Belani et al.⁸ mit insgesamt 257 untersuchten Patienten, in welcher 3 Therapiearme miteinander verglichen werden (Induktionschemotherapie + alleinige Radiatio vs. Induktionschemotherapie + simultane Radio-/Chemotherapie vs. Simultane Radio-/ Chemotherapie + Konsolidierungs-chemotherapie) sind die Ösophagitisraten in den beiden Armen unter simultaner Radio-/ Chemotherapie deutlich höher als in der CTRT-99/97-Studie (19% bzw. 28% vs. 13,6%). Belani et al.⁸ verwendeten zur simultanen Radio-/Chemotherapie jedoch jeweils eine kombinierte Chemotherapie, bestehend aus Paclitaxe und Carboplatin. Dies ist ein denkbarer Grund für die fast doppelt so hohen Raten an schweren Ösophagitiden in dieser Arbeit und spricht dafür, in einem sequentiell-simultanen Radio-/Chemotherapie-Konzept für die simultane Radio-/ Chemotherapie nur eine zytostatische Substanz zusätzlich zur Radiatio zu verwenden.

In einer anderen Phase II-Studie von Belani et al.⁷ ist die Inzidenz schwerer Ösophagitiden niedriger als in der CTRT-99/97-Studie (7,9% vs. 13,6%). Die Paclitaxel-Dosis war im Vergleich zur hier diskutierten Arbeit geringer gewählt (45 mg/m² vs. 60 mg/m²) und wurde während der simultanen Radio-/Chemotherapie zusätzlich mit Carboplatin kombiniert. Die Strahlentherapie wurde mit einer Gesamtdosis von 60 Gy normofraktioniert verabreicht. Trotz der Kombination mit Carboplatin ist die niedrige Rate an aufgetretener Toxizität in dieser Arbeit, auch im Vergleich zur vorher genannten, damit zu begründen, dass nicht zusätzlich eine Induktions- bzw. Konsolidierungschemotherapie mit zusätzlich schädigendem Effekt auf die Ösophagismukosa durchgeführt wurde.

Geringer als in der CTRT-99/97-Studie ist der Anteil an aufgetretener schwerer Ösophagitis auch in den beiden Therapiearmen unter simultaner Radio-/Chemotherapie in der randomisierten Studie von Schaake-Koning et al.⁹² (1,2% bzw. 4,6% vs. 13,6%). Die Chemotherapie bestand hierbei aus Cisplatin, welches entweder täglich oder wöchentlich simultan zur Bestrahlung appliziert wurde. Die Kombination aus Cisplatin und Paclitaxel wird oben im Text im Vergleich zur alleinigen Gabe von Paclitaxel für die höhere Toxizität unter simultaner Radio-/ Chemotherapie verantwortlich gemacht. Cisplatin allein scheint unter Bestrahlung jedoch weniger toxisch auf den Ösophagus zu wirken als Paclitaxel allein.

Auch in der kleinen Studie von Semrau et al.⁹⁴ mit insgesamt 33 prospektiv untersuchten Patienten wird von einer niedrigeren Inzidenz an schwerer Ösophagitis unter simultaner Radio-/Chemotherapie (3% vs. 13,6%) berichtet. Hierbei kam in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin Vinorelbine zur Anwendung. Die Kombination aus Vinorelbine mit einer Platin-haltigen Substanz unter Bestrahlung scheint bezogen auf den Ösophagus besser verträglich zu sein als die Kombination von Paclitaxel mit entsprechenden Substanzen^{2,101},

zeigt doch auch Vokes et al.¹⁰¹ im direkten Vergleich verschieden zusammengesetzter simultaner Radio-/Chemotherapien eine niedrigere Rate an schwerer Ösophagitis unter Vinorelbine/Cisplatin als unter Paclitaxel/Cisplatin (24% vs. 38%) (siehe auch oben). Einen ähnlich hohen Anteil an Ösophagitis vom Grad 3 oder 4 wie die hier diskutierte Arbeit zeigen die Studien von Cortesi et al.²⁹ und Jeremic et al.⁶¹ (13% bzw. 15% vs. 13,6%). Cortesi et al.²⁹ verwendeten simultan zur Bestrahlung Gemcitabine als zytotoxische Substanz, was zur Vermutung führen könnte, dass Gemcitabine und Paclitaxel unter Bestrahlung einen ähnlichen Effekt bezogen auf die Toxizität des Ösophagus zeigen. Hierbei ist zu beachten, dass Gemcitabine während kombinierter Radio-/Chemotherapie in einer deutlich niedrigeren Dosis gegeben wird als bei systemischen Therapien, da sich sonst seine Toxizität, v.a. auch bezüglich des Entstehens einer Lungenfibrose, als deutlich zu hoch herausgestellt hat.³⁷ Jeremic et al.⁶¹ kommen auf einen ähnlich hohen Anteil an schwerer Ösophagitis, obwohl zur Bestrahlung hyperfraktionierte Strahlentherapie verwendet wurde. Die simultane Chemotherapie bestand aus Carboplatin und Etoposid. Ob Etoposid im Vergleich zu Paclitaxel in dieser Hinsicht einen so protektiven Effekt aufweist, dass die unter hyperfraktionierter Bestrahlung höher erwartete Inzidenz an schwerer Ösophagitis aufgewogen wird, ist fraglich. Dazu ist zu sagen, dass die in der Studie von Jeremic et al.⁶¹ veröffentlichten Ergebnisse sowohl bezogen auf aufgetretene Toxizitäten als auch bezogen auf Response- und Überlebensraten im Literaturvergleich so vorteilhaft sind, dass sich dem Leser Zweifel an ihrer Vergleichbarkeit aufdrängen. Die Autoren selber weisen in der Publikation auf die sehr „günstigen“ demographischen Kriterien ihrer Studienpopulation hin (Phase II-Studie).

Der Vergleich der in unserer Studie aufgetretenen Rate von 13,6% Ösophagitis vom Grad 3 unter simultaner Radio-/Chemotherapie mit entsprechenden Ergebnissen in der Literatur fällt mit Blick auf den oben stehenden Abschnitt schwer: Sowohl bezüglich Studiendesign und Patientenzahlen als auch bezüglich der Art und zeitlichen Abfolge der jeweiligen Therapie (Strahlen- bzw. Chemotherapie) besteht eine ausgeprägte Inhomogenität. Dies ist grundsätzlich ein Problem in der multimodalen Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms, insbesondere auch für den Prozess der Etablierung von Therapiestandards: die schier unübersehbare Zahl von möglichen und untersuchten Therapiekombinationen. Der Anteil an aufgetretener Ösophagitis vom Grad 3 im Therapiearm „alleinige Strahlentherapie“ soll im Folgenden mit der gut vergleichbaren Phase III-Studie von Belani et al.⁹ mit insgesamt 141 untersuchten Patienten verglichen werden. Hierbei wurde eine Induktionschemotherapie mit Paclitaxel/Carboplatin appliziert, gefolgt von

hyperfraktionierter, akzelerierter Radiatio versus normofraktionierter Radiatio. In dem Therapiearm, in dem die Patienten mit hyperfraktionierter Bestrahlung behandelt wurden, ist die Ösophagitis-Rate (Schweregrad 3 und 4) um ein vielfaches höher als in der CTRT-99/97-Studie (25,4% vs. 6,2%). Unter konventioneller Bestrahlung ist der Anteil an schweren Ösophagitiden ebenfalls mehr als doppelt so hoch wie in der CTRT-99/97-Studie (16,1% vs. 6,2%), wenn auch deutlich niedriger als unter hyperfraktionierter Radiatio. Diese Ergebnisse stützen einerseits die oben formulierte Aussage, dass unter hyperfraktionierter Radiatio eine höhere Toxizität bezogen auf den Ösophagus zu erwarten ist als unter konventionell fraktionierter Bestrahlung. Die insgesamt höhere Toxizität bei Belani et al.⁹ ist möglicherweise durch die während der Induktionstherapie höhere verabreichte Dosis von Paclitaxel im Vergleich zur CTRT-99/97-Studie (225mg/m² vs. 200 mg/m²) und einer damit einhergehenden ausgeprägteren Vorschädigung der Ösophagismukosa zu erklären.

In der randomisierten Phase III-Studie von Dillmann et al.³⁵ treten unter alleiniger Radiatio nach stattgehabter Induktionstherapie (mit Cisplatin und Vinblastine) schwere Ösophagitiden seltener auf als in der CTRT-99/97-Studie (1% vs. 6,2%). Der Bestrahlungsmodus ist bei Dillmann et al.³⁵ mit dem der CTRT-99/97-Studie identisch. Interessant wäre zu untersuchen, ob die unterschiedlichen im Vorfeld durchgeführten Induktionstherapien über eine mehr oder weniger ausgeprägte Vorschädigung des Gewebes möglicherweise einen Einfluss auf die unterschiedlich hohen Raten an schwerer Ösophagitis unter Radiatio haben.

Insgesamt liegt der Anteil von 6,2% an schweren unter alleiniger Radiatio nach Induktionstherapie aufgetretenen Ösophagitiden um ein Mehrfaches über dem im Studienprotokoll erwarteten Wert von 1,5%. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit entsprechen jedoch der aus dem Sichten der Literatur^{2,9,24,101} entstandenen Erwartung, dass die Raten an schweren Ösophagitiden bei sequentieller Paclitaxel-haltiger Radio-/Chemotherapie niedriger sind als unter simultaner Paclitaxel-haltiger Radio-/Chemotherapie. Auch die oben erwähnten Studie von Belani et al.⁸, in welcher 3 Therapiearme miteinander verglichen werden (Induktionschemotherapie + alleinige Radiatio vs. Induktionschemotherapie + simultane Radio-/Chemotherapie vs. Simultane Radio-/Chemotherapie + Konsolidierungs-chemotherapie) gelangt zu dieser Aussage, da die Ösophagitisraten unter Induktionstherapie mit alleiniger Radiatio sehr viel geringer waren als in den beiden Therapiearmen, welche eine simultane Radio-/ Chemotherapie beinhalteten (3% vs. 19% bzw. 28%).

In der in Abschnitt 3.3.2 besprochenen logistischen Regressionsanalyse zeigt keiner der untersuchten, potentiell prädiktiven bzw. prognostischen Parameter einen statistisch

signifikanten Einfluss auf das Auftreten von schwerer Ösophagitis. Zu derselben Aussage gelangt die Risikofaktoranalyse von Wei et al.¹⁰², welche ebenfalls keinen klinischen Faktor als signifikant einflussnehmend auf das Auftreten schwerer Ösophagitiden ausmachen kann. Sie kommt aber zu dem Ergebnis, dass die Ösophagitisrate massgeblich von dosimetrischen Faktoren, also Gesamtdosis an der Ösophagismukosa und Volumen des bestrahlten Ösophagus abhängig ist. Das Auftreten von schwerer Ösophagitis unter simultaner Radio-/Chemotherapie wird bei Antonadou et al.¹ durch die Zugabe bzw. das Weglassen von Amifostine, einem Radioprotektor, in signifikanter Weise beeinflusst. Amifostine zeigt hierbei einen deutlich protektiven Effekt, der Anteil von schwerer Ösophagitis beträgt unter Amifostine-Gabe 38,9% vs. 84,4% ohne Amifostine. Die Studie von Movsas et al.⁷⁶ bestätigt diesen statistisch signifikanten Einfluss des Amifostines nicht, wobei die Therapie im Vergleich zur Studie von Antonadou et al.¹ deutlich aggressiver ist. Fundierte Erkenntnisse darüber zu entwickeln, ob Amifostine in einem multimodalen Therapiekonzept des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms protektiv im Hinblick auf die Entwicklung einer schweren Ösophagitis unter Therapie Einfluss nehmen kann, ist sicher von allgemeinem Interesse. Die Ösophagitis vom Grad 3 und 4 bedeutet für jeden betroffenen Patienten eine deutliche Einschränkung seiner Lebensqualität und zählt immer noch zu den Ursachen von therapieassoziiierter Mortalität. Unklar bei der Verwendung von Radioprotektoren wie Amifostine ist jedoch, inwieweit sie nicht nur gesundes Gewebe, sondern auch Tumorgewebe vor den zytotoxischen Auswirkungen einer Bestrahlung schützen und somit die Wirksamkeit der Therapie einschränken. Zwar wird primär von einer relativ grösseren zytoprotektiven Wirkung auf normales Gewebe im Vergleich zu Tumorgewebe ausgegangen. In einem 2005 publizierten Review von Block et al. findet sich kein Hinweis auf eine tumorprotektive Wirkung von Amifostine.¹⁵

5. ZUSAMMENFASSUNG

Das Lungenkarzinom ist die weltweit häufigste Krebserkrankung und mit einer sehr hohen Mortalität behaftet. Es gibt verschiedene histologische Subtypen. Die unter den nichtkleinzelligen Karzinomen zusammengefassten Subtypen machen ca. 75% aller Lungenkarzinome aus. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der UICC-Klassifikation unter Berücksichtigung der TNM-Klassifikation. In den frühen Stadien (Stadium I bis IIIa) steht die chirurgische Tumorsektion mit oder ohne zusätzlicher zytostatischer Therapie im Vordergrund. Häufig ist jedoch auch in diesen frühen Stadien eine Operation aufgrund technischer Inoperabilität und/oder funktioneller Gegebenheiten bereits nicht mehr möglich. Ab dem Stadium IIIB gilt ein Lungenkarzinom als primär nicht resektabel. Liegt ein Stadium IV vor, sind also bereits Fernmetastasen nachgewiesen worden, ist die Therapieintention als rein palliativ anzusehen. Selbst in den nicht metastasierten Stadien (Stadium I bis IIIb) sind die Langzeitergebnisse der operativen Therapie sowie der Strahlentherapie immer noch enttäuschend, so dass in den letzten Jahren zunehmend multimodale Ansätze, also Kombinationen von Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie untersucht wurden. Für jedes der Stadien I bis IIIB bieten sich verschiedene Ansätze der multimodalen Therapie an. Problematisch hierbei ist, dass von der Art und der zeitlichen Abfolge jeweils sehr unterschiedliche Formen der Strahlen- bzw. Chemotherapie möglich sind und angewendet werden, so dass eine schier unübersehbare Zahl an Therapiekombinationen resultiert und bis zum heutigen Tag keine einheitlichen Therapiestandards etabliert werden konnten. In der Therapie des lokal fortgeschrittenen, inoperablen Lungenkarzinoms gilt zwar noch in einigen Zentren die alleinige Strahlentherapie als der Standard. Aufgrund der unbefriedigenden Langzeitergebnisse versucht man aber auch hier durch Einsatz mehrerer Therapieansätze, also durch die Kombination von Strahlen- und Chemotherapie, die Ergebnisse zu verbessern.

Die CTRT-99/97-Studie ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte Phase III-Studie, in welcher bei Patienten mit einem nichtkleinzelligen, nicht resektablen Lungenkarzinom im Stadium IIIA und IIIB eine sequentielle Chemo- und alleinige Strahlentherapie mit einer sequentiellen Chemo- und simultanen Radio-/Chemotherapie verglichen werden. Insgesamt 303 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, 219 von ihnen konnten nach der Induktionschemotherapie in einen der beiden Therapiearme randomisiert werden. Alle Patienten erhielten initial eine kombinierte systemische Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel. Bei Ansprechen des Tumors auf diese Induktionstherapie erfolgte die Zuteilung in

einen der beiden Therapiearme nach dem Zufallsprinzip. Arm A der randomisierten Studienphase bestand aus einer alleinigen Strahlentherapie, welche normofraktioniert mit einer Gesamtdosis von mindestens 60 Gy verabreicht wurde. Arm B enthielt dieselbe Strahlentherapie, begleitend wurde wöchentlich Paclitaxel als Chemotherapie verabreicht. Ziel der Studie ist der Vergleich des medianen Überlebens zwischen den beiden Therapiearmen sowie der Vergleich der Remissionsdauer (*time to progression*). Nebenziele waren die vergleichende Evaluation des Tumoransprechens und der unter Therapie aufgetretenen Toxizitäten.

Die hier vorliegende Dissertation hat sich die Nebenziele der CTRT-99/97-Studie zu ihren Hauptzielen gemacht. Die Tumoransprechrates (*response*) unter Induktionstherapie sowie unter den beiden Therapiearmen wird beschrieben und unter Einbeziehung entsprechender Ergebnisse in der Literatur diskutiert. Die Tumorresponse zwischen den beiden Therapiearmen wird verglichen. Die Tumorresponse wird zudem explorativ bezüglich prädiktiver bzw. prognostischer Faktoren untersucht. Die unter Induktionstherapie aufgetretenen Toxizitäten werden beschrieben und explorativ bezüglich prognostischer Parameter untersucht. Die unter den beiden Therapiearmen des randomisierten Studienteils aufgetretenen Toxizitäten werden miteinander verglichen und ebenfalls in Bezug auf prädiktive bzw. prognostische Faktoren analysiert. Die Häufigkeit und Art der aufgetretenen Toxizitäten wird unter Bezugnahme auf entsprechende Ergebnisse in der bestehenden Literatur diskutiert.

Im Ergebnisteil erfolgt zunächst eine genaue, deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs bezüglich seiner demographischen Parameter und zwar sowohl in Bezug auf die gesamte Studienpopulation als auch auf diejenigen Patienten, welche im Anschluss an die Induktionstherapie in einen der beiden Therapiearme randomisiert werden konnten. Hierbei zeigen sich die beiden Behandlungsgruppen bezüglich ihrer Vergleichbarkeit homogen.

Die Tumorresponse-Raten unter Induktionstherapie sind wie folgt: 1,2 % der Patienten zeigten unter Induktionstherapie eine komplette Remission, 40,0% eine partielle Remission, 44,8% eine stabile Erkrankung und 14,0% eine Tumorprogression. Im Vergleich zur beigezogenen Literatur und unter Berücksichtigung unterschiedlicher Patientenselektionierung in den verschiedenen Studien und unterschiedlicher Therapieprotokolle liegen diese Raten im mittleren Bereich. Als prognostischer Faktor in Bezug auf die *Response* und Progression des Tumors zeigt sich in der logistischen Regressionsanalyse der Faktor Patientenalter statistisch signifikant. Je höher das Alter des

Patienten, desto geringer ist das Risiko für eine Progression des Tumors unter Therapie und desto besser spricht der Tumor auf die Therapie an. Weiterhin zeigt in der logistischen Regressionsanalyse der Faktor Karnofsky-Index statistische Signifikanz. Je höher der Karnofsky Index, desto günstiger fällt die *Tumorresponse* unter Therapie aus.

Die Beschreibung der unter Induktionstherapie aufgetretenen Toxizitäten erfolgt rein deskriptiv. Bezüglich prognostischer Faktoren untersucht wurden ausschliesslich Toxizitäten, welche mit einem Schweregrad von 3 und/oder 4 auftraten. Voraussetzung für das Einfließen in die Analyse war ausserdem, dass die Anzahl der Ereignisse bei mindestens $n = 4$ lag. Dies betraf unter Induktionstherapie folgende Toxizitäten: *Allergie, Alopezie, Granulozytopenie, Leukozytopenie, Schmerz* und *Übelkeit/Erbrechen*. Einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer *Alopezie* unter Therapie zeigte der Faktor Behandlungszentrum. Als prognostisch signifikant in Bezug auf das Auftreten einer *Granulozytopenie* wurde der Faktor Tumorstadium ermittelt. Das Risiko, unter Therapie die Toxizität *Schmerz* zu entwickeln, wurde durch eine vorbestehende Nierenerkrankung in der Patientenanamnese erhöht.

Die *Tumorresponse*-Raten unter den beiden Therapiearmen waren wie folgt verteilt: Unter alleiniger Radiatio zeigten 7,2% der Patienten eine komplette Remission, 41% eine partielle Remission, 12% eine stabile Erkrankung und 39,8% eine Progression des Tumors. Unter simultaner Radio-/Chemotherapie entwickelten 16,4% der Patienten eine komplette Remission, 35,8% eine partielle Remission, 22,4% eine stabile Erkrankung und 25,4% eine Tumorprogression. Der Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen ist statistisch nicht signifikant: $p = 0,70$ bzw. $p = 0,557$. Die Analyse der prognostischen Faktoren ergab, dass das Risiko, eine Tumorprogression unter Therapie zu erleiden, höher in der Gruppe der Patienten mit Tumorstadium IIIB im Vergleich zu den Patienten mit Tumorstadium IIIA war. Einen statistisch signifikanten Einfluss auf die *Tumorresponse* zeigte ausserdem der Faktor *neurologische Vorerkrankung* in der Patientenanamnese. Bei diesem Ergebnis ist jedoch mit Hinblick auf pathophysiologische Zusammenhänge mit grosser Wahrscheinlichkeit von einem falsch positiven Ergebnis, d.h. einem fälschlicherweise statistisch signifikantem Resultat auszugehen. Solche falsch positiven Ergebnisse sind bei der Fülle der durchgeführten statistischen Tests zu berücksichtigen.

Die Beschreibung der unter den beiden Therapiearmen aufgetretenen Toxizitäten erfolgt wiederum rein deskriptiv. Bezüglich prädiktiver bzw. prognostischer Faktoren untersucht wurden ausschliesslich Toxizitäten, welche mit einem Schweregrad von 3 und/oder 4 auftraten und deren Mindestanzahl an Ereignissen bei $n = 4$ lag. Dies betraf im randomisierten Studienteil die Toxizitäten: *Alopezie, Schmerz* und *Ösophagitis*. Eine Alopezie trat unter

simultaner Radio-/Chemotherapie häufiger auf als unter alleiniger Strahlentherapie, die Therapien zeigten bezüglich dem Auftreten dieser Toxizität einen statistisch signifikanten Unterschied. Einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Toxizität Alopezie zeigte ausserdem der Faktor Behandlungszentrum. Er zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Schmerzen unter Therapie. Eine Korrelation mit dem Auftreten von schweren Schmerzen unter Therapie zeigten ausserdem der Body Mass Index sowie der Karnofsky Index. Ihr Einfluss ist hierbei gleichsinnig: je höher der Body Mass Index und der Karnofsky Index, desto niedriger das Risiko, unter Therapie schwere Schmerzen zu entwickeln. Bezüglich des Auftretens einer schweren Ösophagitis unterschieden sich die beiden Therapiearme nicht: $p=0,084$. Auch sonst zeigte keiner der untersuchten Parameter einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Ösophagitis unter Therapie.

Auf sämtliche oben genannten Ergebnisse wird im Diskussionsteil der Arbeit ausführlich eingegangen und insbesondere werden sie mit entsprechenden Ergebnissen in der bestehenden, hierzu beigezogenen Literatur verglichen. Gründe für Unterschiede zwischen eigenen Ergebnissen und Ergebnissen in der Literatur werden zu erklären bzw. zu interpretieren versucht. Hierbei werden mehrmalig folgende Probleme thematisiert: Zum einen sind bezogen auf die eigene Arbeit, wie oben bereits erwähnt, bei der Fülle der durchgeführten statistischen Tests falsch positive Ergebnisse, d.h. fälschlicherweise statistisch signifikante Resultate zu berücksichtigen. Dies gilt insbesondere, da in der Arbeit vorwiegend explorativ, d.h. ohne eine gezielte Hypothese, vorgegangen wurde. Zudem ist bei einer Reihe von durchgeführten Analysen aufgrund niedriger Fall- und Ereigniszahlen die statistische Power zu gering, um ggf. relevante Unterschiede zu erkennen. Im Literaturvergleich fällt v.a. folgende Problematik ins Gewicht: häufig mussten in Ermangelung gut vergleichbarer, grosser, randomisierter Studien kleinere Studien der Phase I oder II zum Vergleich herangezogen werden. Hierbei sind Unterschiede bereits aufgrund des Studiendesigns, der Fallzahl und der unterschiedlich strengen Selektionierung der eingeschlossenen Patienten zu berücksichtigen. Zudem besteht das oben genannte Problem der schier unübersehbaren Anzahl an Therapiekombinationen auf dem Gebiet der multimodalen Therapie des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms, für das bis heute keine neuen Therapiestandards festgelegt werden konnten. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit werden daher auch in Bezug auf Ergebnisse von Studien diskutiert, welche geringfügig andere Therapieansätze als die dieser Arbeit zugrunde liegenden CTRT-99/97-Studie verwenden.

6.) ANHANG

	Seite
I WHO-Klassifikation maligner epithelialer Lungentumore (2004)	148
II TNM-Klassifikation (UICC)	149
III Charakterisierung des Allgemeinzustandes von Tumorpatienten nach Karnofsky	150
IV Erhebung der aufgetretenen Toxizitäten	
a) unter Induktionstherapie	151
b) unter Therapie nach Randomisierung (Alleinige Strahlen- oder Simultane Radio-/Chemotherapie)	152
c) Meldebogen schwerer Nebenwirkungen	153
V Beurteilung der Toxizität nach WHO	154
VI Einverständniserklärung	155
VII Datenerhebung	
a) Ersterhebungsbogen	156
b) Verlaufsbogen Chemotherapie	157
c) Zwischenstaging	158
d) Strahlentherapie-Protokoll	159
e) Abschlussstaging	160

1. Plattenepithelkarzinom
Subtypen:
 - papillär
 - klarzellig
 - kleinzellig
 - basaloid
2. Kleinzelliges Karzinom
Kombiniertes kleinzelliges Karzinom
3. Adenokarzinom
Subtypen:
 - gemischter Subtyp
 - azinär
 - papillär
 - bronchioloalveolär
 - solides Adenokarzinom mit Schleimbildung
4. Großzelliges Karzinom
Subtypen:
 - großzellig neuroendokrin
 - kombiniert großzellig neuroendokrin
 - basaloid
 - lymphoepithelial
 - klarzellig
 - großzellig mit rhabdoidem Phänotyp
5. Adenosquamöses Karzinom
6. Sarkomatoide Karzinome
7. Karzinoidtumoren
Subtypen:
 - typisch
 - atypisch
8. Bronchialdrüsenkarzinom/vom Speicheldrüsentyp
Subtypen:
 - mukoepidermoid
 - adenoidzystisch
 - epithelial-myoepithelial

Kurzgefaßte TNM-Klassifikation (UICC):

T	Primärtumor
Tx	Positive Zytologie
T1	Tumordurchmesser ≤ 3 cm, ohne Infiltration proximal eines Lappenbronchus, ohne Invasion von viszeraler Pleura
T2	> 3 cm, Ausbreitung in Hilusregion, Invasion von viszeraler Pleura, partielle Atelektase, Ausdehnung ≥ 2cm distal der Carina
T3	jede Größe mit Infiltration der Brustwand, Zwerchfell, mediastinaler Pleura, parietales Perikard, Ausdehnung ≤ 2cm distal der Carina, totale Atelektase
T4	Beteiligung von Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina, maligner Pleuraerguß.
N	Regionäre Lymphknoten
N0	Keine Evidenz für einen Befall der regionären Lymphknoten
N1	Peribronchiale/ipsilaterale hiläre Lymphknoten
N2	Ipsilaterale mediastinale ± subcarinalen Lymphknoten
N3	Kontralaterale mediastinale ± subcarinalen Lymphknoten
NX	Die Minimalerfordernisse zur Beurteilung der regionären Lymphknoten liegen nicht vor.
M	Fernmetastasen
M0	nicht nachweisbar
M1	nachweisbar

Stadieneinteilung (UICC):

Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadium II	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stadium III A	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stadium III B	jedes T	N3	M0
	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Charakterisierung des Allgemeinzustandes von Tumorpatienten nach Karnofsky:

<u>Grad</u>	<u>Status</u>
100	Normale körperliche Aktivität; keine Beschwerden, kein Hinweis für Tumorleiden
90	Geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit
80	Normale Aktivität nur mit Anstrengung, deutlich verringerte Aktivität
70	Unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbständig
60	Gelegentliche Hilfe, versorgt sich noch weitgehend selbst
50	Ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe erforderlich
40	Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich
30	Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig
20	Schwerkrank, Hospitalisierung, aktive supportive Therapie
10	Moribund

VERLAUFSBOGEN NEBENWIRKUNGEN CHEMOTHERAPIE

Klinik (Stempel): _____

Arzt _____

Datum _____

Patientenidentifikation _____

Geburtsdatum _____

Patienten-Initialen _____

Geschlecht männlich weiblich

Toxizitätsbeurteilung (WHO Grad)

	Kurs		Bemerkung
	I	II	
Symptome			
periphere Neurotoxizität			
Übelkeit / Erbrechen			
Haarverlust			
Leukozytopenie			
Fieber			
Thrombozytopenie			
Nephrotoxizität			
Lungenfunktion			
Schmerzen			
Haut			
Ototoxizität			
Sehstörungen			
Mundschleimhaut			
Infektion			
Diarrhoe			
Obstipation			
Sonstiges			

*** Schwere oder bis jetzt nicht in der Fachinformation erwähnte Nebenwirkungen sind sofort der Studienzentrale zu melden (Begleitbogen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen)**

Bemerkungen _____

Dokumentationsbogen Simultane Radio/ Chemotherapie

Klinik (Stempel): _____

Arzt _____

Datum _____

Patientenidentifikation _____

Geburtsdatum _____

Patienten-Initialen _____

Geschlecht männlich weiblich

Toxizitätsbeurteilung (WHO Grad)

	Woche						Datum
	1	2	3	4	5	6	
Symptome							
Übelkeit / Erbrechen							
Ösophagitis							
Pneumonitis							
Lungenfunktion							
Leukozytopenie							
Thrombozytopenie							
Anämie							
Fieber / Infektion							
Haarverlust							
periphere Neurotoxizität							
ZNS Toxizität							
Schmerzen							
Mundschleimhaut							
Diarrhoe							
Obstipation							
Sonstiges							

*** Schwere oder bis jetzt nicht in der Fachinformation erwähnte Nebenwirkungen sind sofort der Studienzentrale zu melden (Begleitbogen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen)**

Bemerkungen _____

BERICHT ÜBER UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN (auch Verdachtsfälle)									
Bericht bitte an: Bristol-Myers Squibb, Abteilung für Arzneimittelsicherheit, Sapporobogen 6-8, 80809 München, Fax: 0 89/1 21 42 - 445									
								Schraffierte Felder nicht ausfüllen	
Firmen Code Nr.	Pat. Init.	Geburtsdatum	Geschlecht	Größe	Gewicht	Tätigkeit	ethnische Zugh.	Schwangerschaftsmonat:	
			m <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/>						
Beobachtete unerwünschte Wirkungen							aufgetreten am		Dauer
Arzneimittel/Darreichungsform		Tagesdosis	Applikation	gegeben von/bis	wegen			BfArM-Nr.	
1.									
2.									
3.									
4.									
Vermuteter Zusammenhang mit Arzneimittel Nr. 1 2 3 4			dieses früher gegeben ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		vertragen ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		ggf. Reexposition neg. <input type="checkbox"/> pos. <input type="checkbox"/>		
Grunderkrankung:					Begleiterkrankungen:				
Anamn. Besonderheiten:		Nikotin <input type="checkbox"/>	Alkohol <input type="checkbox"/>	Kontrazeptiva <input type="checkbox"/>	Schrittmacher <input type="checkbox"/>				
Implantate <input type="checkbox"/>		Strahlentherapie <input type="checkbox"/>	physikal. Therapie <input type="checkbox"/>	Diät <input type="checkbox"/>	Allergien * <input type="checkbox"/>				
Stoffwechseldefekte * <input type="checkbox"/>		Arzneimittelabusus * <input type="checkbox"/>	Sonstige:						
* weitere Erläuterungen									
Veränderung von Laborparametern in Zusammenhang mit der unerwünschten Arzneimittelwirkung: (ggf. Befund beifügen)									
Verlauf und Therapie der unerwünschten Arzneimittelwirkung:								lebensbedrohend ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
Ausgang der unerwünschten Arzneimittelwirkung:									
wiederhergestellt <input type="checkbox"/>		bleibender Schaden <input type="checkbox"/>		noch nicht wiederhergestellt <input type="checkbox"/>		unbekannt <input type="checkbox"/>			
Exitus <input type="checkbox"/>		Sektion ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		(ggf. Befund beifügen)					
Todesursache:									
a) beh. Arzt b) Hersteller c) Arznm.-Komm.	Beurteilung des Kausalzusammenhanges:			gesichert <input type="checkbox"/>		wahrscheinlich <input type="checkbox"/>		möglich <input type="checkbox"/>	
				unwahrscheinlich <input type="checkbox"/>		unbeurteilt <input type="checkbox"/>		nicht zu beurteilen <input type="checkbox"/>	
Weitere Bemerkungen:									
(ggf. Anlage verwenden)									
Wer wurde informiert: BfArM <input type="checkbox"/> Hersteller <input type="checkbox"/> Arznm.-Komm.-Ärzte <input type="checkbox"/> Sonstige: <input type="checkbox"/>									
Name des Arztes:				Hersteller:				Datum:	
Fachrichtung:									
PLZ:									
Klinik ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> (ggf. Stempel)								Unterschrift:	

Empfehlungen für die Bemessung von akuter und subakuter Toxizität (Erwachsene) (nach WHO)

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Übelkeit/Erbrechen	keine	Übelkeit	vorübergehendes Erbrechen	Erbrechen erfordert Therapie	nicht beherrschbares Erbrechen
Lungenfunktion	normal	milde Symptome	Belastungsdyspnoe	Ruhedyspnoe	vollständige Bettruhe erforderlich
Infektion	keine	leichte Infektion	mäßige Infektion	schwere Infektion	schwere Infektion mit Blutdruckabfall
Diarrhoe	keine	vorübergehend < 2 Tage	tolerabel, aber > 2 Tage	intolerabel, Therapie erforderlich	haemorrhagische Dehydratation
Obstipation ²	keine	wenig	mäßig	Blähbauch	Blähbauch und Erbrechen ileus
Schmerzen ³	keine	wenig	mäßig	stark	unerträglich
Mundschleimhaut	normal	Wundsein/Erytheme	Erytheme, Ulcerationen, feste Ernährung noch möglich	Ulcerationen, erfordert flüssige Ernährung	Nahrungsaufnahme ist nicht möglich
Periphere Neurotoxizität	keine	Parästhesie und/oder verringerte Sehnenreflexe	schwere Parästhesie und/oder Muskelschwäche	intolerable Parästhesie und/oder motorische Paresen	Paralyse
Haematurie	keine	mikroskopisch	makroskopisch	makroskopisch + Blutgerinnsel	obstruktive Uropathie
Fieber	kein	Fieber < 38 °C	Fieber 38 °C – 40 °C	Fieber > 40 °C	Fieber mit Hypotension
Haut	normal	Erytheme	trockene Abschuppung, Bläschenbildung, Pruritus	feuchte Abschuppung, Ulceration	exfoliative Dermatitis, Nekrosen, die chir. Eingriff erfordern
Haarverlust	kein	minimal	mäßige, ungleichmäßige Alopezie	komplette Alopezie, aber reversibel	komplette, irreversible Alopezie
Ototoxizität	keine	wenig	mäßig	stark	taub
Nephrotoxizität	keine Kreatininerhöhung	leichte	mäßige	starke	dialysepflichtig
Leukozytopenie (1.000/mm ³)	≥ 4.0	3.0 – 3.9	2.0 – 2.9	1.0 – 1.9	< 1.0
Thrombozytopenie (1.000/mm ³)	≥ 100	75 – 99	50 – 74	25 – 49	< 25
Haemoglobin (g/100 ml)	≥ 11.0	9.5 – 10.9	8.0 – 9.4	6.5 – 7.9	< 6.5
Granulozyten (1.000/mm ³)	≥ 2.0	1.5 – 1.9	1.0 – 1.4	0.5 – 0.9	< 0.5
Haemorrhagie	keine	Petechien	wenig Blutverlust	hoher Blutverlust	Blutverlust führt zu Körperschwäche
Bilirubin	≤ 1.25 × N ¹	1.26 – 2.5 × N	2.6 – 5 × N	5.1 – 10 × N	10 × N
SGOT/SGPT	≤ 1.25 × N	1.26 – 2.5 × N	2.6 – 5 × N	5.1 – 10 × N	10 × N
Alkalische Phosphatase	≤ 1.25 × N	1.26 – 2.5 × N	2.6 – 5 × N	5.1 – 10 × N	10 × N
Blutharnstoff	1.25 × N	1.26 – 2.5 × N	2.6 – 5 × N	5.1 – 10 × N	> 10 × N
Kreatinin	1.25 × N	1.26 – 2.5 × N	2.6 – 5 × N	5.1 – 10 × N	> 10 × N
Proteinurie	keine	≤ 3 g/l	3.1 – 10 g/l	> 10 g/l	nephrotisches Syndrom
Allergie	keine	Oedeme	Bronchospasmen, keine parenterale Therapie erforderlich	Bronchospasmen parenterale Therapie erforderlich	anaphylaktische Reaktion
Kardiale Arrhythmien	keine	Sinus-Tachykardie, > 110 in Ruhe	monotope VES, atriale Arrhythmien	polytope VES	ventrikuläre Tachykardie
Herzfunktion	normal	asymptomatisch, aber pathologischer Befund	vorübergehende symptomatische Dysfunktion, keine Therapie erforderlich	symptomatische Dysfunktion, spricht auf Therapie an	symptomatische Dysfunktion, spricht auf Therapie nicht an
Perikarditis	keine	asymptomatisch, Erguß	h, Punktion nicht erforderlich	Tamponade, Punktion erforderlich	Tamponade, chir. Eingriff erforderlich
Bewußtsein	wach	vorübergt Lethargie	< 50 % der Wachzeit	Somnolenz > 50 % der Wachzeit	Koma

1 N = obere Grenze des Normalwertes 2 = ohne Obstipation durch Narkotika 3 = Nur behandlungsbedingter Schmerz, nicht krankheitsbedingter Schmerz

Klinikum Innenstadt
Medizinische Klinik
Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. P. C. Scriba

_____ **LMU**
Ludwig _____
Maximilians –
Universität _____
München _____

Medizinische Klinik, Klinikum Innenstadt der LMU · Ziemssenstraße 1 · 80336 München

Telefon 0 89 / 51 60-0

Protokoll CTRT-99/97 Sequentielle Chemo- und simultane Radio/ Chemotherapie versus sequentielle Chemo- und alleinige Radiotherapie bei inoperablen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen im Stadium IIIA / IIIB (NSCLC) - Eine multizentrische, prospektive, randomisierte Phase III-Studie

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Mir wurde die Patienteninformation zur Therapiestudie (CTRT-99/97) mit Paclitaxel Carboplatin und simultaner Strahlentherapie mit oder ohne Paclitaxel ausgehändigt und ich habe sie sorgfältig gelesen.

Dr. med.

Anschrift

Telefon

hat mich über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung mit der Substanz Paclitaxel in Kombination mit einer Strahlentherapie informiert. Er hat mich im einzelnen über das Risiko, an dieser Studie teilzunehmen, aufgeklärt. Er hat mir auch erklärt, daß die Bedingungen des Arzneimittelgesetzes eingehalten werden und der vorgeschriebene Versicherungsschutz für mich besteht. Mir ist bekannt, daß eine andere medizinische Behandlung aufgrund der Versicherungsbedingungen nur in Einverständnis mit dem Prüfarzt durchgeführt werden darf, und daß eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der Prüfung eingetreten sein könnte, unverzüglich dem Prüfarzt bzw. anzuzeigen sind. Ich weiß, daß ich das Recht habe, ohne Angabe von Gründen eine weitere Teilnahme an dieser Untersuchung abzulehnen. Ich bin damit einverstanden, daß meine medizinischen Daten von den und von Vertretern der Gesundheitsbehörden eingesehen werden können. Die Daten werden anonym, ohne Angabe des Namens gespeichert werden.

.....
Datum

.....
Unterschrift Patient

.....
Datum

.....
Unterschrift Prüfarzt

Verantwortlicher Prüfarzt PD Dr. R. M. Huber

II

.....
Dienstgebäude / Postanschrift:
Ziemssenstraße 1, D-80336 München

.....
U-Bahnstation Sendlinger Torplatz o. Goetheplatz
S-Bahnstation Hauptbahnhof



ERSTERHEBUNGSBOGEN

Klinik (Stempel): _____
Arzt _____
Datum _____

Patientenidentifikation _____ Geburtsdatum _____
Patienten-Initialen _____ Geschlecht männlich weiblich

Tumordiagnose _____ Datum der Erstdiagnose _____
Gewicht (kg) _____ Vor der Therapie ambulant
Größe (cm) _____ überwiegend bettlägerig
Körperoberfläche (KOF) _____ Aktivitätsindex: Karnofsky _____ %
Tumorstadium _____ Histologie _____

Tumorlokalisation _____
Anamnese
Herzerkrankungen _____
Nierenerkrankungen _____
Neurolog. Erkrankungen _____
Andere Lungenerkrankungen _____
Allergien od. Überempf. _____
Sonstige Erkrankungen _____

Bemerkungen _____

Datum: _____ Name: _____ Unterschrift: _____

VERLAUFSBOGEN CHEMOTHERAPIE

Klinik (Stempel): _____

Arzt _____

Datum _____

Patientenidentifikation _____ Geburtsdatum _____

Patienten-Initialen _____ Geschlecht männlich weiblich

Kurs	I	Tag 8	Tag 15	II	Tag 8	Tag 15
Datum						
Gewicht (kg)						
KOF (m ²)						
Blutdruck						
Medikation (Subst./Dos.)						
1. Carboplatin (AUC)						
2. Paclitaxel (mg/m ²)						
Karnofsky %						
Laborwerte						
Hb						
Leukozyten						
Neutrophile %						
Thrombozyten						
Kreatinin						
Harnsäure						
sGOT						
sGPT						
γGT						
Bilirubin						
APH						
LDH						
Na						
K						
Ca						
EW						
Alb						

VERLAUFSBOGEN CHEMOTHERAPIE

STAGING NACH CHEMOTHERAPIE WOCHE 7

Patientenidentifikation _____

Response				
Datum:	nicht beurteilbar	<input type="checkbox"/>	beurteilbar	<input type="checkbox"/>
Komplette Remission	<input type="checkbox"/>	Partielle Remission	<input type="checkbox"/>	
Stabile Erkrankung (No Change)	<input type="checkbox"/>	Progression	<input type="checkbox"/>	
Lungenfunktion				
Datum:	VCmax:	(%Soll)	FEV ₁ :	(%Soll)
pO ₂ :	(%Soll)	pCO ₂	pH	
TLCO:	(%Soll)	Rtot		
Meßbare Tumore				
Wurden Tumormessungen durchgeführt: nein <input type="checkbox"/> wenn ja, bitte ausfüllen:				
CODE	Lokalisation	Methode	Datum der Messung	Messung (cm x cm)
A				
B				
C				
D				
E				
Nichtmeßbare Tumore				
CODE	Lokalisation	Methode	Datum der Messung	vorhanden <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
A				① ② ③ ④
B				① ② ③ ④
C				① ② ③ ④
D				① ② ③ ④
E				① ② ③ ④
F				① ② ③ ④

① = vergrößert ② = verkleinert ③ = verschwunden ④ = vorhanden

STRAHLENTHERAPIE - PROTOKOLL

Patientenidentifikation

Karnofsky Index bei Therapiebeginn

%

1. Basisserie:

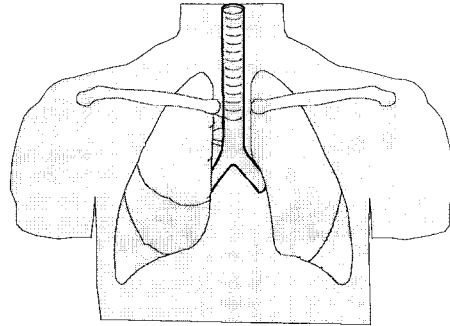
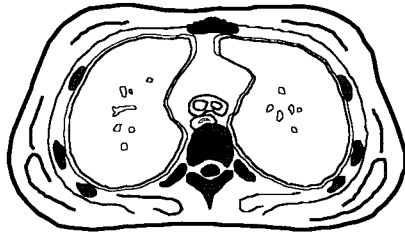
Datum 1. Bestrahlung:

Einzeldosis (ICRU-Referenzpunkt):

Datum letzte Bestrahlung

Gesamtdosis (ICRU-Referenzpunkt):

Bitte schematisch Zielvolumen und Technik markieren (siehe Anhang IV):



2. Serie:

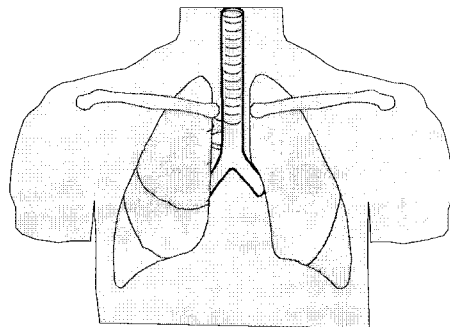
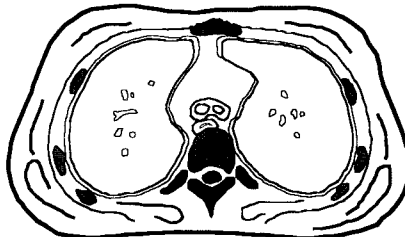
Datum 1. Bestrahlung:

Einzeldosis (ICRU-Referenzpunkt):

Datum letzte Bestrahlung

Gesamtdosis (ICRU-Referenzpunkt):

Bitte schematisch Zielvolumen und Technik markieren (siehe Anhang VI):



Maximale Dosis am Spinalkanal

beide Serien:

Datum: _____

Karnofsky Index bei Therapieende

%

Name/Unterschrift: _____

ABSCHLUßSTAGING 3 MONATE NACH RADIOCHEMOTHERAPIE

Patientenidentifikation _____

Response				
Datum:	nicht beurteilbar <input type="checkbox"/>	beurteilbar <input type="checkbox"/>		
Komplette Remission	<input type="checkbox"/>	Partielle Remission	<input type="checkbox"/>	
Stabile Erkrankung (No Change)	<input type="checkbox"/>	Progression Lokoregionär	<input type="checkbox"/>	
Progression Systemisch	<input type="checkbox"/>	Lokalisation		
Lungenfunktion				
Datum:	VCmax: (%Soll)	FEV ₁ :	(%Soll)	
pO ₂ : (%Soll)	pCO ₂	pH		
TLCO: (%Soll)	R _{tot}			
Strahlenpneumonitis	aufgetreten ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Schweregrad WHO	
Meßbare Tumore				
Wurden Tumormessungen durchgeführt: nein <input type="checkbox"/> wenn ja, bitte ausfüllen:				
CODE	Lokalisation	Methode	Datum der Messung	Messung (cm x cm)
A				
B				
C				
D				
E				
Nichtmeßbare Tumore				
CODE	Lokalisation	Methode	Datum der Messung	vorhanden <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
A				① ② ③ ④
B				① ② ③ ④
C				① ② ③ ④
D				① ② ③ ④
E				① ② ③ ④

① = vergrößert ② = verkleinert ③ = verschwunden ④ = vorhanden

7.) REFERENZEN

1) Antonadou, D., Throuvalas, N., Petridis, A., Bolanos, N., Sagriotis, A. and Synodinou, M.
Effect of amifostine on toxicities associated with radiochemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2 (2003) 402-408

2) Antonia, S. J., Wagner, H., Williams, C., Alberts, M., Hubbell, D., Robinson, L., Hilstro, J. and Ruckdeschel, J. C.
Concurrent paclitaxel/cisplatin with thoracic radiation in patients with stage IIIA/B non-small cell carcinoma of the lung.
Semin Oncol. 4 Suppl 9 (1995) 34-37

3) Auperin, A., Arriagada, R., Pignon, J. P., Le Pechoux, C., Gregor, A., Stephens, R. J., Kristjansen, P. E., Johnson, B. E., Ueoka, H., Wagner, H. and Aisner, J.
Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group.
N Engl J Med. 7 (1999) 476-484

4) Bartsch, V.
Anwendungshinweise und Nebenwirkungsmanagement
in "Das Taxol - Buch",
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2000, 1, 132-146

5) Bartsch, V.
Nebenwirkungen
in "Das Taxol - Buch",
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2000, 1, 23-27

6) Behr, J., Eibel, R., Engelke, C., Gallenberger, S., Hauck, R. W., K.E., H., Heuck, A., Huber, R., Spiethoff, T., Wieder, H. and Zimmermann, F.
Diagnostik des Lungenkarzinoms
in "MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums",
Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2006, 7, 7-33

7) Belani, C. P., Aisner, J. and Day, R.
Weekly paclitaxel and carboplatin with simultaneous thoracic radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: Three year follow-up.
Proc Am Soc Clin Oncol. (1997) 448a

8) Belani, C. P., Choy, H., Bonomi, P., Scott, C., Travis, P., Haluschak, J. and Curran, W. J., Jr.
Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol.
J Clin Oncol. 25 (2005) 5883-5891

9) Belani, C. P., Wang, W., Johnson, D. H., Wagner, H., Schiller, J., Veeder, M. and 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. 16 (2005) 3760-3767

10) Berger, D. P., Scheele, J. and Engelhardt, R.

Pharmakologie und Pharmakotherapie, Charakterisierung klinisch eingesetzter Zytostatika

in "DAS ROTE BUCH Hämatologie und Internistische Onkologie",

Berger D.P., Engelhardt, R., Mertelsmann, R., Henss.H, Behringer, D., ecomed verlagsgesellschaft mbH & Co.KG, Landsberg/Lech, 2002, 2, 52-109

11) Bertz, H. and Finke, J.

Hämatologie und Hämostaseologie, Neutropenie und Agranulozytose

in "DAS ROTE BUCH Hämatologie und Internistische Onkologie",

Berger D.P., Engelhardt, R., Mertelsmann, R., Henss, H., Behringer, D., ecomed verlagsgesellschaften mbH & Co.KG, Landsberg/Lech, 2002, 2, 505-508

12) Bethesda, M. D.

National Cancer Institute, Division of Cancer Treatment and Diagnosis,

Common toxicity criteria (version 2)

(1999)

13) Bittmann, I., Gamarra, F. and Huber, R.

Molekularbiologie und Genetik der Lungenkarzinome

in "MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums",

Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2006, 7, 51-55

14) Bittmann, I. and Müller-Höcker, J.

Pathomorphologie der Lungenkarzinome

in "MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums",

Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2006, 7, 56-65

15) Block, K. I. and Gyllenhaal, C.

Commentary: the pharmacological antioxidant amifostine -- implications of recent research for integrative cancer care.

Integr Cancer Ther. 4 (2005) 329-351

16) Boffetta, P., Nyberg, F., Agudo, A., Benhamou, E., Jockel, K. H., Kreuzer, M., Merletti, F., Pershagen, G., Pohlabein, H., Simonato, L., Wichmann, H. E. and Saracci, R.

Risk of lung cancer from exposure to environmental tobacco smoke from cigars, cigarillos and pipes.

Int J Cancer. 6 (1999) 805-806

17) Budach, W., Friedel, G., Hehr, T., Sepe, S., Toomes, H., Dierkesmann, R. and Bamberg, M.

Phase II trial on neoadjuvant chemo-radiation with paclitaxel/carboplatin in stage III NSCLC. (ABSTRACT)

ASCO 2003 2562

18) Byhardt, R. W., Scott, C., Sause, W. T., Emami, B., Komaki, R., Fisher, B., Lee, J. S. and Lawton, C.

Response, toxicity, failure patterns, and survival in five Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small-cell carcinoma of the lung.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 3 (1998) 469-478

19) Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K. and Thun, M. J.

Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults.

N Engl J Med. 17 (2003) 1625-1638

20) Calvert, A. H., Newell, D. R., Gumbrell, L. A., O'Reilly, S., Burnell, M., Boxall, F. E., Siddik, Z. H., Judson, I. R., Gore, M. E. and Wiltshaw, E.

Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function.

J Clin Oncol. 11 (1989) 1748-1756

21) Ceresoli, G. L., Reni, M., Chiesa, G., Carretta, A., Schipani, S., Passoni, P., Bolognesi, A., Zannini, P. and Villa, E.

Brain metastases in locally advanced nonsmall cell lung carcinoma after multimodality treatment: risk factors analysis.

Cancer. 3 (2002) 605-612

22) Chen, M., Jiang, G. L., Fu, X. L., Wang, L. J., Qian, H., Zhao, S. and Liu, T. F.

Prognostic factors for local control in non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy.

Am J Clin Oncol. 1 (2002) 76-80

23) Choy, H., Akerley, W. and Devore, R.

Paclitaxel, carboplatin and radiation therapy for non-small-cell lung cancer.

Oncology (Williston Park). 1 Suppl 2 (1998) 80-86

24) Choy, H., Akerley, W., Safran, H., Graziano, S., Chung, C., Williams, T., Cole, B. and Kennedy, T.

Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer.

J Clin Oncol. 10 (1998) 3316-3322

25) Choy, H., Devore, R. F., 3rd, Hande, K. R., Porter, L. L., Rosenblatt, P., Yunus, F., Schlabach, L., Smith, C., Shyr, Y. and Johnson, D. H.

A phase II study of paclitaxel, carboplatin, and hyperfractionated radiation therapy for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer (a Vanderbilt Cancer Center Affiliate Network Study).

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 4 (2000) 931-937

26) Choy, H., DeVore, R. F., 3rd, Hande, K. R., Porter, L. L., Rosenblatt, P., Yunus, F., Schlabach, L., Smith, C., Shyr, Y., LaPorte, K. and Johnson, D. H.

Preliminary analysis of a phase II study of paclitaxel, carboplatin, and hyperfractionated radiation therapy for locally advanced inoperable non-small cell lung cancer.

Semin Oncol. 4 Suppl 12 (1997) S12-21-S12-26

27) Choy, H., Safran, H., Akerley, W., Graziano, S. L., Bogart, J. A. and Cole, B. F.
Phase II trial of weekly paclitaxel and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer.

Clin Cancer Res. 8 (1998) 1931-1936

28) Comella, P.

Phase III trial of cisplatin/gemcitabine with or without vinorelbine or paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer.

Semin Oncol. 2 Suppl 7 (2001) 7-10

29) Cortesi, E., Trodella, L., Nelli, F., D'Angelillo, R., Ramella, S., D'Auria, G., Di Molfetta, M., Gambacorta, M. A., Di Fonzo, C. and De Marinis, F.

Induction chemotherapy (CT) with gemcitabine (G), paclitaxel (T), and cisplatin (P) and subsequent radiotherapy (TRT) with concomitant G for stage IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a multicenter phase II study. (ABSTRACT)

ASCO 2003 2690

30) Costa, G. J., Fernandes, A. L., Pereira, J. R., Curtis, J. R. and Santoro, I. L.

Survival rates and tolerability of platinum-based chemotherapy regimens for elderly patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC).

Lung Cancer. 2 (2006) 171-176

31) Curran, A. J., Scott, C. and Langer, C.

Phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients (pts) with unresected stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410.

Proc Am Soc Clin Oncol. (2000) 1891a

32) De Marinis, F., Nelli, F., Migliorino, M. R., Olga, M., Treggiari, S., Crispino, C., Brancaccio, L., Portalone, L., Paoluzzi, L. and Cortesi, E.

Combination of gemcitabine-paclitaxel-cisplatin (GTP) as induction chemotherapy for unresectable stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a multicenter phase II study. (ABSTRACT)

ASCO 2003 2714

33) De Petris, L., Lax, I., Sirzen, F. and Friesland, S.

Role of gross tumor volume on outcome and of dose parameters on toxicity of patients undergoing chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer.

Med Oncol. 4 (2005) 375-381

34) Digel, W. and Engelhardt, R.

Internistische Onkologie, Bronchialkarzinom

in "DAS ROTE BUCH Hämatologie und Internistische Onkologie",

Berger, D.P., Engelhardt R., Mertelsmann R., Henss, H., Behringer D., ecomed verlagsgesellschaft mbH & Co.KG, Landsberg/Lech, 2002, 2, 557-568

35) Dillman, R. O., Seagren, S. L., Propert, K. J., Guerra, J., Eaton, W. L., Perry, M. C., Carey, R. W., Frei, E. F., 3rd and Green, M. R.

A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer.

N Engl J Med. 14 (1990) 940-945

36) Eurostat

Europäische Kommission, Themenkreis 3 Bevölkerung und soziale Bedingungen
Eckzahlen in Gesundheit 2000 Data 1985-1995
(1999)

37) Fietkau, R.

Concomitant radiochemotherapy of advanced non-small-cell lung cancer.
Lung Cancer. (2001) S65-76

38) Friedmann, E. L. and Ambinder, J. M.

Aggressive triple drug chemotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC).
(ABSTRACT)
ASCO 2003 2777

39) Furuse, K., Fukuoka, M., Kawahara, M., Nishikawa, H., Takada, Y., Kudoh, S.,
Katagami, N. and Ariyoshi, Y.

**Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination
with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung
cancer.**

J Clin Oncol. 9 (1999) 2692-2699

40) Georgiadis, M. S., Steinberg, S. M., Hankins, L. A., Ihde, D. C. and Johnson, B. E.

Obesity and therapy-related toxicity in patients treated for small-cell lung cancer.
J Natl Cancer Inst. 5 (1995) 361-366

41) Glantz, M. J., Choy, H., Akerley, W., Kearns, C. M., Egorin, M. J., Rhodes, C. H. and
Cole, B. F.

**Weekly paclitaxel with and without concurrent radiation therapy: toxicity,
pharmacokinetics, and response.**

Semin Oncol. 6 Suppl 16 (1996) 128-135

42) Glorieux, P., Ortmanns, P., Marien, S., Degives, R., Degraeve, D., Potvin, M., Grauwels,
D. and Schallier, D.

**Multi-center study of two dose levels of paclitaxel with carboplatin in locally advanced
and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).**

Anticancer Res. 2B (2001) 1487-1494

43) Greco, F. A. and Hainsworth, J. D.

**Paclitaxel-based therapy in non-small-cell lung cancer: improved third generation
chemotherapy.**

Ann Oncol. (1999) S63-67

44) Greco, F. A., Stroup, S. L., Gray, J. R. and Hainsworth, J. D.

**Paclitaxel in combination chemotherapy with radiotherapy in patients with unresectable
stage III non-small-cell lung cancer.**

J Clin Oncol. 5 (1996) 1642-1648

45) Gridelli, C., Maione, P., Rossi, A., Guerriero, C., Ferrara, C., Del Gaizo, F., Colantuoni,
G., Nicoletta, D. and Napolitano, L.

Chemotherapy of advanced NSCLC in special patient population.

Ann Oncol. (2006) v72-v78

46) Grunenwald, D. H., Andre, F., Le Pechoux, C., Girard, P., Lamer, C., Laplanche, A., Tarayre, M., Arriagada, R. and Le Chevalier, T.

Benefit of surgery after chemoradiotherapy in stage IIIB (T4 and/or N3) non-small cell lung cancer.

J Thorac Cardiovasc Surg. 4 (2001) 796-802

47) Hainsworth, J. D., Gray, J. R., Litchy, S., Bearden, J. D., Shaffer, D. W., Houston, G. A. and Greco, F. A.

A phase II trial of preoperative concurrent radiation therapy and weekly paclitaxel/carboplatin for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer.

Clin Lung Cancer. 1 (2004) 33-42

48) Hamada, C., Ohta, M., Wada, H., Fujimura, S., Kodama, K., Imaizumi, M., Nakanishi, Y. and Matsuoka, N.

Survival benefit of oral UFT for adjuvant chemotherapy after complete resected non-small-cell lung cancer

ASCO 2004 7002

49) Hauck, R. W., Behr, J., Eibel, R., Engelke, C., Gallenberger, S., Häussinger, K. E., Heuck, A., Huber, R., Spiethoff, T., Weber, W. and Zimmermann, F.

Diagnostik des Bronchialkarzinoms

in "MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums",

Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2003, 6, 6-27

50) Häussinger K.E., K. M.

Epidemiologie und Ätiologie des Lungenkarzinoms

in "MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums",

Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2006, 7, 1-6

51) Häussinger, K. E. and Kohlhäufel, M.

Ätiologie und Epidemiologie des Bronchialkarzinoms

in "MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums",

Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2003, 6, 1-5

52) Hensing, T. A., Peterman, A. H., Schell, M. J., Lee, J. H. and Socinski, M. A.

The impact of age on toxicity, response rate, quality of life, and survival in patients with advanced, Stage IIIB or IV nonsmall cell lung carcinoma treated with carboplatin and paclitaxel.

Cancer. 4 (2003) 779-788

53) Herold, G.

XVII Klinisch-chemische und hämatologische Laborparameter und ihre Referenzbereiche

in "Innere Medizin - Eine Vorlesungsorientierte Darstellung",

Gerd Herold und Mitarbeiter, Köln, 2004, 782-792

54) Herold, G.

III Pneumologie, Bronchialkarzinom

in "Innere Medizin - Eine Vorlesungsorientierte Darstellung",
Gerd Herold und Mitarbeiter, Köln, 2004, 330-334

55) Herold, G.

III Pneumologie, Bronchialkarzinom

in "Innere Medizin - Eine Vorlesungsorientierte Darstellung",
Gerd Herold und Mitarbeiter, Köln, 2002, 326-329

56) Huber, R. and Schalhorn, A.

Multimodale Therapie des Lungenkarzinoms

in "MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums,
Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2003, 6, 118-123

57) Huber, R. M., Flentje, M., Schmidt, M., Pollinger, B., Gosse, H., Willner, J. and Ulm, K.
Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group.

J Clin Oncol. 27 (2006) 4397-4404

58) Huber, R. M., Schmidt, M., Flentje, M., Pöllinger, B., Willner, J., Ulm, K., Gosse, H., Ziegler, A. and group, B.

Randomized comparison of induction chemotherapy and radiotherapy versus induction chemotherapy and radiotherapy with concurrent weekly chemotherapy in inoperable NSCLC, stage III.

Chest. (2002) 167S

59) Hutchins, L. F., Unger, J. M., Crowley, J. J., Coltman, C. A., Jr. and Albain, K. S.

Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials.

N Engl J Med. 27 (1999) 2061-2067

60) Ichinose, Y., Fukuyama, Y., Asoh, H., Ushijima, C., Okamoto, T., Ikeda, J., Okamoto, J. and Sakai, M.

Induction chemoradiotherapy and surgical resection for selected stage IIIB non-small-cell lung cancer.

Ann Thorac Surg. 6 (2003) 1810-1814; discussion 1815

61) Jeremic, B., Shibamoto, Y., Milicic, B., Nikolic, N., Dagovic, A. and Milisavljevic, S.
Concurrent radiochemotherapy for patients with stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC): long-term results of a phase II study.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 5 (1998) 1091-1096

62) Kaplan, B., Altynbas, M., Eroglu, C., Karahacioglu, E., Er, O., Ozkan, M., Bilgin, M., Canoz, O., Gulmez, I. and Gulec, M.

Preliminary results of a phase II study of weekly paclitaxel (PTX) and carboplatin (CBDCA) administered concurrently with thoracic radiation therapy (TRT) followed by consolidation chemotherapy with PTX/CBDCA for stage III unresectable non-small-cell lung cancer (NSCLC).

Am J Clin Oncol. 6 (2004) 603-610

63) Kelly, K., Crowley, J., Bunn, P. A., Jr., Presant, C. A., Grevstad, P. K., Moinpour, C. M., Ramsey, S. D., Wozniak, A. J., Weiss, G. R., Moore, D. F., Israel, V. K., Livingston, R. B. and Gandara, D. R.

Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial.

J Clin Oncol. 13 (2001) 3210-3218

64) Langer, C. J.

Neglected and underrepresented subpopulations: elderly and performance status 2 patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer.

Clin Lung Cancer. (2006) S126-137

65) Le Chevalier, T., Arriagada, R., Quoix, E., Ruffie, P., Martin, M., Tarayre, M., Lacombe-Terrier, M. J., Douillard, J. Y. and Laplanche, A.

Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients.

J Natl Cancer Inst. 6 (1991) 417-423

66) Levi, F., Lucchini, F., La Vecchia, C. and Negri, E.

Trends in mortality from cancer in the European Union, 1955-94.

Lancet. 9180 (1999) 742-743

67) Lindemann, A. and Thomas, A. K.

Pharmakologie und Pharmakotherapie, Zytokine

in "DAS ROTE BUCH Hämatologie und Internistische Onkologie",

Berger, D.P., Engelhardt, R., Mertelsmann, R., Henss, H., Behringer, D., ecomed verlagsgesellschaft mbH & Co.KG, Landsberg/Lech, 2002, 2,

68) Lindner, H. and Kneschaurek, P.

Strahlenpathologie

in "Radioonkologie",

Lindner, H., Kneschaurek, P., Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart New York, 1996, 1, 41-50

69) Lopez, P. G., Stewart, D. J., Newman, T. E. and Evans, W. K.

Chemotherapy in stage IV (metastatic) non-small-cell lung cancer. Provincial Lung Disease Site Group.

Cancer Prev Control. 1 (1997) 18-27

70) Mandrekar, S. J., Schild, S. E., Hillman, S. L., Allen, K. L., Marks, R. S., Mailliard, J. A., Krook, J. E., Maksymiuk, A. W., Chansky, K., Kelly, K., Adjei, A. A. and Jett, J. R.

A prognostic model for advanced stage nonsmall cell lung cancer: pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials.

Cancer. 4 (2006) 781-792

71) Marino, P., Preatoni, A. and Cantoni, A.

Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis.

Cancer. 4 (1995) 593-601

72) Marks, L. B., Garst, J., Socinski, M. A., Sibley, G., Blackstock, A. W., Herndon, J. E., Zhou, S., Shafman, T., Tisch, A., Clough, R., Yu, X., Turrisi, A., Anscher, M., Crawford, J. and Rosenman, J.

Carboplatin/paclitaxel or carboplatin/vinorelbine followed by accelerated hyperfractionated conformal radiation therapy: report of a prospective phase I dose escalation trial from the Carolina Conformal Therapy Consortium.

J Clin Oncol. 21 (2004) 4329-4340

73) Mattson, K., Holsti, L. R., Holsti, P., Jakobsson, M., Kajanti, M., Liippo, K., Mantyla, M., Niitamo-Korhonen, S., Nikkanen, V., Nordman, E. and et al.

Inoperable non-small cell lung cancer: radiation with or without chemotherapy.

Eur J Cancer Clin Oncol. 3 (1988) 477-482

74) Meyerhardt, J. A., Tepper, J. E., Niedzwiecki, D., Hollis, D. R., McCollum, A. D., Brady, D., O'Connell, M. J., Mayer, R. J., Cummings, B., Willett, C., Macdonald, J. S., Benson, A. B., 3rd and Fuchs, C. S.

Impact of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with stage II and III rectal cancer: findings from Intergroup Trial 0114.

J Clin Oncol. 4 (2004) 648-657

75) Morton, R. F., Jett, J. R., McGinnis, W. L., Earle, J. D., Therneau, T. M., Krook, J. E., Elliott, T. E., Mailliard, J. A., Nelimark, R. A., Maksymiuk, A. W. and et al.

Thoracic radiation therapy alone compared with combined chemoradiotherapy for locally unresectable non-small cell lung cancer. A randomized, phase III trial.

Ann Intern Med. 9 (1991) 681-686

76) Movsas, B.

Exploring the role of the radioprotector amifostine in locally advanced non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group trial 98-01.

Semin Radiat Oncol. 1 Suppl 1 (2002) 40-45

77) Murtagh, F. E., Addington-Hall, J. M., Donohoe, P. and Higginson, I. J.

Symptom management in patients with established renal failure managed without dialysis.

Edtna Erca J. 2 (2006) 93-98

78) Nakanishi, Y., Kawasaki, M., Yamasaki, H., Ninomiya, K., Takeo, S., Hayashi, S., Ohishi, K., Kuba, M., Takayama, K. and Hara, N.

Concurrent paclitaxel, carboplatin and radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. (ABSTRACT)

ASCO 2003 2814

79) Parkin, D. M.

Global cancer statistics in the year 2000.

Lancet Oncol. 9 (2001) 533-543

80) Pisters, K., Ginsberg, R., Giroux, D., Kris, M., Putnam, J. B., Roberts, J. R., Johnson, D., Crowley, J. and Bunn, P. A.

Bimodality lung oncology team (BLOT) trial of induction paclitaxel/carboplatin in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Long term followup of a phase II trial. (ABSTRACT)

ASCO 2003 2544

81) Pohl, G., Krajnik, G., Malayeri, R., Muller, R. M., Klepetko, W., Eckersberger, F., Schafer-Prokop, C., Pokrajac, B., Schmeikal, S., Maier, A., Ambrosch, G., Woltsche, M., Minar, W. and Pirker, R.

Induction chemotherapy with the TIP regimen (paclitaxel/ifosfamide/cisplatin) in stage III non-small cell lung cancer.

Lung Cancer. (2006)

82) Reid, C., Gibbins, J. and Hanks, G.

Pain is an issue in renal impairment.

Bmj. 7539 (2006) 488-489

83) Repetto, L. and Balducci, L.

A case for geriatric oncology.

Lancet Oncol. 5 (2002) 289-297

84) Repetto, L., Venturino, A., Fratino, L., Serraino, D., Troisi, G., Gianni, W. and Pietropaolo, M.

Geriatric oncology: a clinical approach to the older patient with cancer.

Eur J Cancer. 7 (2003) 870-880

85) Richter, E. and Feyerabend, T.

Strahlenwirkung auf normale Gewebe und Organe

in "Grundlagen der Strahlentherapie",

Richter, E., Feyerabend, T., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1996, 1, 74-79, 410-413

86) Riede, U.-N. and Costabel, U.

Lunge

in "Allgemeine und Spezielle Pathologie",

Riede, U.N., Schaefer, H.-E., Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1995, 4, 615-653

87) Rosell, R., Gomez-Codina, J., Camps, C., Maestre, J., Padille, J., Canto, A., Mate, J. L., Li, S., Roig, J., Olazabal, A. and et al.

A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer.

N Engl J Med. 3 (1994) 153-158

88) Roth, J. A., Fossella, F., Komaki, R., Ryan, M. B., Putnam, J. B., Jr., Lee, J. S., Dhingra, H., De Caro, L., Chasen, M., McGavran, M. and et al.

A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer.

J Natl Cancer Inst. 9 (1994) 673-680

89) Ruckdeschel, J. C., Finkelstein, D. M., Ettinger, D. S., Creech, R. H., Mason, B. A., Joss, R. A. and Vogl, S.

A randomized trial of the four most active regimens for metastatic non-small-cell lung cancer.

J Clin Oncol. 1 (1986) 14-22

90) Samet, J. M.

The epidemiology of lung cancer.

Chest Suppl. (1993) 20-29

91) Sause, W., Kolesar, P., Taylor, S. I., Johnson, D., Livingston, R., Komaki, R., Emami, B., Curran, W., Jr., Byhardt, R., Dar, A. R. and Turrisi, A., 3rd.

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. 2 (2000) 358-364

92) Schaake-Koning, C., van den Bogaert, W., Dalesio, O., Festen, J., Hoogenhout, J., van Houtte, P., Kirkpatrick, A., Koolen, M., Maat, B., Nijs, A. and et al.

Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer.

N Engl J Med. 8 (1992) 524-530

93) Schalhorn, A., Huber, R. and Petersen, V.

Chemotherapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms

in "MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums",

Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2003, 6, 90-100

94) Semrau, S., Bier, A., Thierbach, U., Virchow, C., Ketterer, P. and Fietkau, R.

Concurrent radiochemotherapy with vinorelbine plus cisplatin or carboplatin in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) and an increased risk of treatment complications. Preliminary results.

Strahlenther Onkol. 12 (2003) 823-831

95) Socinski, M. A., Bagstrom, M. Q. and Hensing, T. A.

Duration of therapy in advanced, metastatic non-small-cell lung cancer.

Clin Adv Hematol Oncol. 1 (2003) 33-38

96) Statistisches Bundesamt

Deutschland,

Todesursachenstatistik 2004

(2006)

97) Statistisches Bundesamt

Deutschland,

Todesursachenstatistik 2002

(2004)

98) Stieber, P., Holdenrieder, S. and Lamerz, R.

Immunologische Diagnostik und Tumormarker

in "MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums",

Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2006, 7, 34-43

99) Takeda, S., Maeda, H., Okada, T., Yamaguchi, T., Nakagawa, M., Yokota, S., Sawabata, N. and Ohta, M.

Results of pulmonary resection following neoadjuvant therapy for locally advanced (IIIA-IIIB) lung cancer.

Eur J Cardiothorac Surg. 1 (2006) 184-189

- 100)** Vogt, H. G., Kolotas, C., Martin, T., Schneider, L. V., Neeb, A., Mitrou, P. S., Diergarten, K., Dornoff, W. and Zamboglou, N.
Simultaneous radiochemotherapy with paclitaxel in non-small cell lung cancer: a clinical phase I study.
Semin Oncol. 6 Suppl 15 (1996) 26-30
- 101)** Vokes, E. E.
Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer.
Oncologist. (2001) 25-27
- 102)** Wei, X., Liu, H. H., Tucker, S. L., Liao, Z., Hu, C., Mohan, R., Cox, J. D. and Komaki, R.
Risk factors for acute esophagitis in non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 (2006) 100-107
- 103)** Willner, J., Schmidt, M., Kirschner, J., Lang, S., Borgmeier, A., Huber, R. M. and Flentje, M.
Sequential chemo- and radiochemotherapy with weekly paclitaxel (Taxol) and 3D-conformal radiotherapy of stage III inoperable non-small cell lung cancer. Results of a dose escalation study.
Lung Cancer. 2 (2001) 163-171
- 104)** Winton, T. L., Livingston, R., Johnson, D., Rigas, J., Cormier, Y., Butts, C., Ding, K., Seymour, L., Magoski, N. and Shepherd, F.
A prospective randomised trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage IB and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR.10. (ABSTRACT)
ASCO 2004 7018
- 105)** Witt, K.
Respirationstrakt
in "Intensivkurs Allgemeine und Spezielle Pathologie",
Bühling, K.J., Lepenies J., Witt K., Urban & Fischer Verlag, München Jena, 2000, 2, 244-256
- 106)** Zajda, K., Wierzchowski, M., Lasota, W., Kowalski, D. M., Denisso, T. and Krzakowski, M.
Preliminary results of phase II study of paclitaxel administered daily plus carboplatin with concurrent chest radiation followed by consolidation chemotherapy with paclitaxel and carboplatin in locally advanced NSCLC. (ABSTRACT)
ASCO 2003 2811
- 107)** Zimmermann, F. B., Pöllinger, B. and Lindner, H.
Strahlentherapie des Bronchialkarzinoms
in "MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums",
Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2003, 6, 67-89

8.) DANKSAGUNG

Hiermit möchte ich mich ganz speziell bei Herrn Prof. Dr. K. Ulm für die gute Betreuung und die vielseitigen Hilfestellungen bei der Durchführung meiner Promotionsarbeit bedanken. Ohne seinen Rat, sein Wissen und seine eingebrachten Erfahrungen wäre vor allem die statistische Auswertung der Ergebnisse und deren Interpretation nicht in diesem Rahmen zustande gekommen.

Sehr bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Herrn Prof. R.M. Huber für seine Anleitung und Unterstützung bezüglich der klinischen Aspekte der Arbeit und für die zahlreichen Literaturhinweise, welche die Erstellung der Diskussion erst möglich gemacht haben.

Beiden Herren bin ich insbesondere für ihre Geduld bis zur Fertigstellung der Promotionsarbeit zu Dank verpflichtet.

Weiterhin möchte ich mich bei folgenden Personen bedanken:

- Frau Dr. biol. A. Borgmeier für die ausserordentliche Unterstützung in der Phase der Datenerhebung und -eingabe und die bereitwillige Beantwortung meiner zahlreichen nachgereichten Fragen
- Frau J. Kredler und Herrn F. Linke für ihre Hilfe bei der Dateneingabe
- meinen geliebten Eltern , die mir das Medizinstudium überhaupt ermöglichten und für ihre allzeit moralische Unterstützung
- Herrn Dr. med. D. Perez für die moralische und kompetente technische Unterstützung in der Endphase der Promotionsarbeit