

1. Einleitung

1.1. Bronchialkarzinom, speziell NSCLC

Weltweit erkranken jährlich knapp eine Million Menschen neu an einem Bronchialkarzinom ([3], [43]). Diese Tumorart ist damit eine der häufigsten malignen Erkrankungen, die zudem eine äusserst schlechte Prognose aufweist. In Deutschland, wie in fast allen westlichen Industrieländern, ist der Lungenkrebs die häufigste Krebstodesursache bei Männern und bei Frauen die Dritthäufigste - nach Brustkrebs und Dickdarmkrebs ([3], [53]). Die Inzidenz bei Frauen liegt derzeit fünfmal niedriger als bei Männern, allerdings ist in den letzten Jahren eine Zunahme zu verzeichnen ([3], [50]). Das Bronchialkarzinom ist eine Erkrankung des mittleren bis hohen Alters, und tritt meistens ab dem 50. Lebensjahr mit einem Maximum bei dem 80. Lebensjahr auf ([3]). Eindeutig nachgewiesen ist der Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und Karzinogenese des Lungenkrebs. Hauptursache ist mit 85% das Zigarettenrauchen, etwa 8 % der Fälle werden durch Exposition mit berufsbedingten Karzinogenen wie Asbest und Uran hervorgerufen ([3], [20]).

Von Bedeutung ist die histologische Unterscheidung kleinzelliger und nicht-kleinzelliger Karzinome, da jeweils mit verschiedenen Therapiekonzepten behandelt wird. Oft ist eine eindeutige histologische Diagnose wegen der grossen Heterogenität der malignen Zellen bei Lungentumoren schwierig, etwa 80 % können jedoch den nicht-kleinzelligen Malignomen zugeordnet werden ([43]). Zu diesen gehören (nach der Klassifikation in Anlehnung an die WHO (1981)) Plattenepithelkarzinome, die vorwiegend zentral im Bereich grosser Bronchien lokalisiert sind, zudem Adenokarzinome und grosszellige Karzinome, beide bevorzugt mit peripherer Lokalisation. Ein ebenso wichtiger Parameter wie der histologische Typ ist für die therapeutische Entscheidung die anatomische Ausbreitung des Tumors. Die Klassifikation wird nach dem internationalen TNM-Stagingsystem und dessen Übertragung in die UICC-Stadien I bis IV vorgenommen (siehe 3.5. Methodik, Definitionen). Sie beschreibt die Ausbreitung getrennt für den Primärtumor, die regionären Lymphknoten und Fernmetastasen, die vor allem in Leber, Skelettsystem, Nebennieren und zentralem Nervensystem lokalisiert sind. Da Bronchialkarzinome im Frühstadium meist

symptomlos sind oder lediglich durch eine Charakteränderung des Hustens auffallen, werden nur etwa 20% der Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium I bis II diagnostiziert. Je 40% haben zum Zeitpunkt der Diagnose fortgeschrittene lokoregionäre (Stadium III A/B) oder metastasierte Ausbreitung (Stadium IV), die als inoperabel angesehen wird ([41]).

Die Basisdiagnostik besteht aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Laboruntersuchungen, bildgebender Verfahren wie Thorax-Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen, Computertomographie und Sonographie des Thoraxraumes, sowie Untersuchungen zur histologischen und zytologischen Diagnostik, insbesondere der Bronchoskopie([9]).

Der Umfang der Diagnostik und des Stagings orientiert sich zum einen an der subjektiven und objektiven Belastbarkeit des Patienten, zum anderen an den zu erwartenden therapeutischen Konsequenzen ([44]). Im Gegensatz zu den lokalisierten Stadien stellt ein reduzierter Allgemeinzustand in den fortgeschrittenen Stadien III B und IV ein Patientenmerkmal von prognostischer Bedeutung dar ([59]), und kann somit wegweisend für eine Therapieentscheidung sein. Häufig wird der Allgemeinzustand der Patienten durch die Einteilung nach Karnofsky klassifiziert (und objektiviert), es findet sich aber auch die Klassifikation nach dem Performance Status ; die Vergleichbarkeit beider Klassifikationen ist im Kapitel 3.5. Methodik erläutert.

1.2. Therapieoptionen (speziell inoperables NSCLC)

Kennzeichnend für Bronchialkarzinome ist die äußerst ungünstige Prognose. Trotz moderner Diagnostik und therapeutischer Fortschritte liegt die Fünfjahres-Überlebensrate aller Patienten nach wie vor nur zwischen 8% ([7]) und 15% ([44], [47]). Eine Operation ist die Therapie der Wahl, aber nur etwa 20% der Tumoren erfüllen die Kriterien für eine potenziell kurative Resektion (Stadium I bis Stadium IIIA) ([49]).

Bei Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem Bronchialkarzinom sind Strahlen- und Chemotherapie die einzigen Therapieoptionen. Die bislang offene Frage, ob durch

eine Chemotherapie eine Lebensverlängerung für Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom überhaupt zu erreichen ist, kann seit der Einführung der platinbasierenden Kombinationschemotherapien und dem Nachweis ihrer Wirksamkeit im Vergleich zu einer alleinigen Supportivtherapie ([47],[49]) klar beantwortet werden. Die Anwendung alleiniger Strahlen- oder Chemotherapie ist jedoch meist nicht ausreichend effektiv um befriedigende Langzeitergebnisse zu erzielen ([24]), daher versucht man durch Kombination der verschiedenen Therapieverfahren die Resultate zu verbessern.

So entwickelte sich in den letzten Jahren die kombinierte Radiochemotherapie mit platinhaltigen Substanzen zur Standardbehandlung des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms ([55]). Diese bietet zum einen den Vorteil sowohl einer verbesserten lokalen Kontrolle durch die Strahlentherapie, als auch einem systemischen Angriff der Erkrankung durch die Chemotherapie mit dem Versuch okkulte Mikrometastasen zu eradizieren ([12]). Allerdings muss man Strahlentherapie-typische Komplikationen wie die Strahlenpneumonitis mit Gefahr der Lungenfibrose und die Ösophagitis in Kauf nehmen. Ein anderer Vorteil neuerer Chemotherapeutika, allen voran Taxol, ist der strahlenwirkungsverstärkende Effekt, der zusätzlich zur zytotoxischen Wirkung zum Tragen kommt. Dieser wird einem Zellzyklusblock in der strahlensensiblen G₂/M-Phase zugeschrieben.

Eine zusätzliche sequentielle Kombinationschemotherapie ist bei der hohen Fernmetastasierungsrate grundsätzlich empfehlenswert ([12]). Diese besteht meist aus dem Schwermetallkomplex Carboplatin mit einem Taxan, oder Carboplatin mit dem Mitosehemmstoff Etoposid.

Taxol als der bekannteste Vertreter der Taxane ist ein neuer antimikrotubulärer Wirkstoff, der durch die Bildung abnormal stabiler Mikrotubuli die normale dynamische Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes verhindert, und somit den Mitosevorgang innerhalb der Zelle stört ([8]).

Die zytozide Wirkung der Platinverbindung Carboplatin beruht auf einer Quervernetzung der DNA-Einzel- und Doppelstränge durch Platinierung mit Störung der Matrizenfunktion der DNA ([8]).

Etoposid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Podophyllotoxinderivate, welches den Zellzyklus phasenspezifisch hemmt (S- und G₂-Phase). Es interagiert mit der DNA-Topoisomerase II und verursacht somit DNA Strangbrüche, die die Zytotoxizität begründen. ([8]).

Durch die kombinierte Radiochemotherapie wird zwar die Effektivität der konservativen Behandlung gesteigert, sie stellt aber für den Patienten eine deutlich belastendere Therapieoption dar als eine reine Chemo- oder Strahlentherapie. Insofern ist die Wahl der Therapie stark von der Patientensituation abhängig. Für Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand steht die Möglichkeit einer palliativen Chemotherapie und spezieller unterstützender Massnahmen zu Verfügung, deren vordringliches Ziel die Verbesserung klinischer Symptome und die Aufrechterhaltung der Durchgängigkeit zentraler Atemwege ist. Dabei handelt es sich sowohl um eine adäquate Ernährung bis hin zu einer patientenorientierten psychischen Betreuung, wie auch spezieller Therapieverfahren wie Laserkoagulation bei intraluminalem Tumorwachstum, bronchiales Afterloading bei zirkulärem, extraluminalem Wachstum, Stentimplantation, Pleurodese und nicht zuletzt einer guten Schmerztherapie. Als Behandlungsstandard palliativer Chemotherapie gilt eine platinhaltige Zweierkombination. Von den verschiedenen Verfahren hat sich jedoch noch keines als unumstrittene Therapie der ersten Wahl durchgesetzt ([40]).

Da es zur palliativen Chemotherapie keine gesicherten Daten gibt, muss die Entscheidung zur Durchführung einer solchen Therapie individuell und abhängig vom Therapiewunsch des Patienten gefällt werden. Insgesamt müssen die Therapiepläne der Ausgewogenheit des Verhältnisses von Toxizität zur Lebensqualität Rechnung tragen, d.h. der palliative Effekt ist bei den unterschiedlichen Therapieoptionen des fortgeschrittenen, inoperablen Bronchialkarzinoms von grosser Bedeutung.

2. Fragestellung

Ziel der vorliegenden retrospektiven Untersuchung ist es, Tendenzen bezüglich der Effektivität palliativer Therapien bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom an der Universität Würzburg zu finden.

2.1. Therapien

Insbesondere bei der Behandlung von Patienten, die dem Tod sehr nahe sind, muss die Frage nach einem positiven Nutzen der oft belastenden Therapien gestellt werden. Zunächst werden an der Universität Würzburg angewandte Therapieschemata, deren Durchführbarkeit und Nebenwirkungen hinterfragt und anschliessend mit denen anderer ähnlicher Erhebungen verglichen. Verglichen werden verschiedene Chemotherapien untereinander, sowie Chemotherapien mit und ohne Strahlentherapie.

2.2. Therapieerfolg

Ein wichtiger Maßstab für den Einsatz und den Erfolg von Therapien ist das Ansprechen des Tumors. Die Frage nach der Wahrscheinlichkeit und Dauer partieller Remissionen und stabiler Verläufe wird abhängig von unterschiedlichen Therapieansätzen und deren Durchführung mit oder ohne Abbruch der geplanten Behandlung untersucht.

2.3. Überlebenszeit

Im Hinblick auf die Effektivität des Therapieansatzes ist bei diesem Patientenkollektiv mit begrenzter Lebenserwartung sicherlich eine Verlängerung des Lebens ein Hauptkriterium. Dieses wird sowohl unter allgemeinen Parametern der Charakterisierung des Patientenguts wie Alter und Geschlecht beleuchtet, als auch in Abhängigkeit von Faktoren untersucht, bei denen man eine prognostische Relevanz vermutet. Dazu gehören die Tumorausbreitung bei Diagnosestellung und der Allgemeinzustand nach Karnofsky. Weiterhin wird versucht die Bedeutung des

Therapieansatzes und des Remissionsverhaltens des Tumors bezüglich der Überlebenszeit aufzuspüren, welche entscheidend für die Wahl der Behandlung des Bronchialkarzinoms ist.

3. Methoden

3.1. Therapien

Bei der vorliegenden retrospektiven Untersuchung werden 75 Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom mit Chemotherapien bzw. Radiochemotherapien behandelt. Patienten mit Radiochemotherapien wurden in der Klinik für Strahlentherapie der Universität bestrahlt. Zum einen wird die untersuchte Patientengruppe unterteilt in Patienten mit taxanhaltigen und Patienten mit taxanfreien Chemotherapien, zum anderen wird dasselbe Kollektiv unter dem Gesichtspunkt der Radiochemo-therapien bzw. der Therapien ohne Radiatio aufgeteilt. Alle Patienten dieses Kollektivs erhielten eine der im folgenden dargestellten Therapien, welche jeweils den ersten Therapieansatz ihres Malignoms darstellt.

3.1.1. Taxanhaltige Chemotherapien

Als supportive Medikation taxanhaltiger Therapien werden Fortecortin (20 mg oral, Tag 0 um 20 Uhr und Tag 1 um 6 Uhr), Zantic und Tavegil (50 mg Zantic und 2 mg Tavegil intravenös, Tag 1 ca. 1 Stunde vor Chemotherapiebeginn) verabreicht.

3.1.1.1. Taxol -Dosisfindungsstudie (Radiochemotherapie)

Die Taxol -Dosisfindungsstudie besteht aus 2 Zyklen Taxol (Paclitaxel) mit einer Dosis von 175 mg / qm (Tag 1, Infusion über 3 Stunden) und Carboplatin (Carboplat) mit einer Dosis AUC-6 (area under the concentration-time curve) und maximal 300 mg/qm (Tag 2). Der zweite Zyklus beginnt am 21. Tag nach Therapiebeginn (Tag 21 = Tag 1).

Anschliessend ist eine kombinierte Radiochemotherapie mit Radiatio bis 72 Gy über 6 Wochen in 5 Dosen pro Woche und gleichzeitiger einmal wöchentlicher Taxol Gabe mit 60 mg/ qm intravenös geplant.

3.1.1.2. Taxol -Carboplat –Schema (zum Teil mit Radiatio)

Bei dem Taxol -Carboplat -Schema werden 4 Zyklen Taxol (Paclitaxel) mit einer Dosis von 175 mg / qm (Tag 1, Infusion über 3 Stunden) und Carboplatin (Carboplat) mit einer Dosis AUC-6 und maximal 300 mg/qm (Tag 2). Der zweite Zyklus beginnt am 28. Tag nach Therapiebeginn (Tag 28 = Tag 1). Zum Teil wird anschliessend mit konsolidierender Radiatio (mindestens 60 Gy) therapiert.

3.1.1.3. Taxol –Monotherapie (Radiochemotherapie)

Bei diesem Therapieschema werden 2 bis 4 Zyklen Taxol (Paclitaxel) mit einer Dosis von 80 bis 100 mg/ qm (Tag 1, 8, 15, 22) verabreicht. Nach 3 Wochen Therapiepause wird die Gabe der Chemotherapie wiederholt (Tag 43 = Tag 1). Simultan erhält der Patient eine Strahlentherapie von mindestens 40 bis 70 Gy.

3.1.2. Taxanfreie Chemotherapien

Als supportive Antiemese taxanfreier Therapien wird 1 Ampulle Granisetron (Kevatril) als Kurzinfusion über 15 Minuten (30 Minuten vor der Chemotherapie am Tag 1) und bei Bedarf Ondansetron (Zofran) 3x 4 mg oral verordnet.

3.1.2.1. Carboplat -Vepesid-Protokoll (zum Teil mit Radiatio)

Das Carboplat-Vepesid-Protokoll ist eine Kombinationschemotherapie mit einer Dosis von Carboplatin (Carboplat) AUC-5 an Tag 1, und Etoposid (Vepesid) von zweimal 50 mg oral an Tag 1 bis 5. Ziel ist die Gabe von 4 bis 6 Zyklen , wobei am Tag 28 der Zyklus wiederholt wird. Zum Teil wird anschliessend konsolidierend über 6 Wochen bestrahlt (mindestens 60 Gy).

3.1.2.2. Carboplat -Vepesid mit simultaner Radiatio (Radiochemotherapie)

Bei diesem Therapieschema sind 2 bis 4 Zyklen einer Radiochemotherapie aus Carboplatin (Carboplat) mit einer Dosis von 70 mg/qm (Tag 1 bis 3) und Etoposid (Vepesid) mit zweimal 50 mg oral (Tag 1 bis 3) geplant. Am Tag 28 wird der Zyklus wiederholt, simultan zur Chemotherapie wird mit 40 bis 70 Gy bestrahlt.

3.1.3. Radiochemotherapien

Behandlungen mit Strahlentherapie werden im folgenden nur stichpunktartig genannt, da die genauen Schemata unter Kapitel 3.1.1. und 3.1.2. dargestellt sind.

3.1.3.1. Taxol –Dosisfindungsstudie

Therapieschema siehe 3.1.1.1. .

3.1.3.2. Taxol -Carboplat -Schema

Therapieschema siehe 3.1.1.2. .

3.1.3.3. Taxol -Monotherapie

Therapieschema siehe 3.1.1.3. .

3.1.3.4. Carboplat -Vepesid-Protokoll

Therapieschema siehe 3.1.2.1. .

3.1.3.5. Carboplat -Vepesid mit simultaner Radiatio

Therapieschema siehe 3.1.2.2.

3.2. Aktenzugang und Auswertung

Für diese retrospektive Studie wurden Daten von 75 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC sowohl aus der Ambulanzdatei des Schwerpunktes Pneumologie als auch aus den Krankenakten des Archivs der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg gewonnen. Aus den Krankenblättern wurden die Patientenmerkmale (siehe Kapitel 4.) und der Karnofsky-Status zu Beginn der Therapie erhoben. Chemo-bzw. Radiochemotherapien wurden nach Art der verwendeten Substanzen und Therapieschemata, Anzahl der Zyklen, Dosismodifikationen und zeitliche Verschiebungen der geplanten Zyklen, Abbruchursachen und aufgetretenen Nebenwirkungen (siehe Kapitel 5.1.) erfasst. Durch Kontaktaufnahme mit dem jeweils zuletzt behandelnden Hausarzt oder dem Einwohnermeldeamt konnte die Komplettierung der Überlebenszeiten erfolgen, die letzte Aktualisierung fand im Mai 2002 statt. Als Anfang der Überlebenszeit wurde der Zeitpunkt des Therapiebeginns definiert, Ende ist das Datum des Todes jeder Ursache (echte Überlebenszeit). Bei einer Patientin war der Verbleib unbekannt, so dass bei der Überlebensanalyse nur 74 Patienten eingeschlossen wurden. Ausgewertet wurde die Überlebenszeit nach biometrischen Daten, nach Stadien, nach Therapieansätzen, Remissionsverhalten und Karnofsky-Index bei Therapiebeginn. Einschlusskriterien dieser Erhebung waren das Vorliegen eines histologisch gesicherten nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms, Inoperabilität (Stadium IIIB oder IV oder funktionelle bzw. anatomische Inoperabilität), und chemo- bzw. radiochemotherapeutischer Ansatz im folgenden zeitlichen Rahmen: Patienten, die sich im Januar 1995 in Behandlung befanden und alle Patienten, die bis Juni 1997 eine Chemo-bzw. Radiochemotherapie abgeschlossen hatten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom deren Behandlung ausschliesslich in palliativer Strahlentherapie bestand (7 Patienten), oder die altersbedingt (1 Patient) oder aus anderen Gründen (7 Patienten) keine Chemotherapie erhielten, bzw. deren Daten zu unvollständig dokumentiert waren (8 Patienten).

3.3. Röntgenzugang und Auswertung

Als Kriterium des Therapieerfolgs wurde neben der Ueberlebenszeit auch das Ansprechen des Tumors herangezogen, wobei zwischen unterschiedlichen Therapieansätzen und deren Durchführung nach Plan bzw. deren Abbruch differenziert wurde. Die Bewertung erfolgte durch Beurteilung der im Verlauf angefertigten Röntgenbilder in zwei Ebenen durch Herrn Prof. Dr. med. M. Schmidt. Angelehnt an die Empfehlungen der WHO für Bewertungskriterien der Tumorthherapie (siehe 3.4. Definitionen) wurde die Tumordimension als Quadrat der senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser befundet . Bei den Nachsorgekontrollen 3, 6, 12, 24 und 48 Monate nach Therapieende wurden zudem der Verlauf der Metastasierung dokumentiert und in die Bewertung einbezogen. Waren die Röntgenaufnahmen extern angefertigt worden oder die Patienten nicht mehr zur Nachsorge erschienen, so wurde die letzte vorhandene Aufnahme zur Festlegung der Remissionsdauer herangezogen. Die Aufnahmen stellte freundlicherweise Herr Prof. Dr. med. D. Hahn, Direktor des Instituts für Röntgendiagnostik, zur Verfügung.

3.4. Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden verschlüsselt, in einem Erhebungsbogen erfasst und mittels nichtparametrischer Gruppentests ausgewertet und graphisch dargestellt. Bei der Analyse der Therapieerfolgs und der Ueberlebenszeit wurde der Einfluss verschiedener Patientenmerkmale und unterschiedlicher Therapieansätze durch den Medianwert der Häufigkeiten zweier Gruppen verglichen. Signifikanzen der einzelnen Analysen wurden mittels Vierfeldertafeln mit Chi-Quadrat-Test geprüft.

3.5. Definitionen

Tabelle 5. Definitionen der TNM-Klassifikation

T	<i>Primärtumor</i>
TX	Positive Zytologie
T1	Tumordurchmesser > 3 cm
T2	> 3 cm/Ausbreitung in Hilusregion/Invasion von viszeraler Pleura/partieller Atelektase
T3	Brustwand/Zwerchfell/Perikard/mediastinale Pleura u. a./totale Atelektase
T4	Mediastinum/Herz/große Gefäße/Trachea/Speiseröhre u. a./maligner Erguß
N	<i>Regionäre Lymphknoten</i>
N1	Peribronchiale/ipsilaterale hiläre Lymphknoten
N2	Ipsilaterale mediastinale Lymphknoten
N3	Kontralaterale mediastinale/Skalenus- oder supraklavikuläre Lymphknoten
M	<i>Fernmetastasen</i>
M0	Nicht nachweisbar
M1	Nachweisbar

Tabelle 6. UICC-Stadien

Stadium I	T1N0	T2N0
Stadium II	T1N1	T2N1
Stadium IIIA	T3N0	T1-2N2
	T3N1	T3N2
Stadium IIIB	T4N1-2	T1-3N3
		T4N3
Stadium IV	Jedes T	Jedes N
	M1	M1

Abb. 1.: Stadieneinteilung nach TNM und UICC

Tabelle 4. Beurteilung des Allgemeinzustandes von Tumorpatienten

Grad nach WHO (Zubrod, ECOG, AJCC)	Index nach Karnofsky
0 Normale körperliche Aktivität; keine besondere Pflege erforderlich	100% Normale Aktivität; keine Beschwerden; keine manifeste Tumorerkrankung
	90% Normale Leistungsfähigkeit; minimale Krankheitssymptome
1 Gering eingeschränkte körperliche Aktivität; leichte Arbeit möglich; nicht bettlägerig	80% Normale Aktivität nur mit Anstrengung; geringe Krankheitssymptome
	70% Unfähig zu normaler Aktivität oder Arbeit; versorgt sich selbständig
2 Arbeitsunfähig; meist selbständige Lebensführung; Pflege und Unterstützung notwendig; weniger als 50% bettlägerig	60% Gelegentliche Unterstützung notwendig, aber noch weitgehende Selbstversorgung möglich
	50% Ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe notwendig
3 Keine Selbstversorgung möglich; kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung erforderlich; mehr als 50% der Tageszeit bettlägerig	40% Überwiegend bettlägerig; spezielle Pflege erforderlich
	30% Dauernd bettlägerig; geschulte Pflege notwendig
4 100% krankheitsbedingt bettlägerig	20% Schwerkrank; Hospitalisierung notwendig; aktive supportive Therapie erforderlich
	10% Moribund

Abb. 2.: Beurteilung des Allgemeinzustands von Tumorpatienten (Karnofsky / WHO)

	Meßbare Erkrankung	Nichtmeßbare Erkrankung	Skelettmetastasierung
Complete Remission (CR) (Vollremission)	Vollständiger Rückgang sämtlicher Tumorbefunde für mindestens 4 Wochen	Vollständiger Rückgang sämtlicher Tumorbefunde für mindestens 4 Wochen	Vollständige Rückbildung sämtlicher Tumorbefunde (radiologisch und/oder szintigraphisch) für mindestens 4 Wochen
Partial Remission (PR) (Teilremission)	≥ 50% Verkleinerung der Tumordimensionen* für mindestens 4 Wochen, keine neuen Metastasen, keine Progression einer Läsion	≥ 50% Verkleinerung der Tumorbefunde für mindestens 4 Wochen, keine neuen Metastasen, keine Progression einer Läsion	Größenreduktion osteolytischer Läsionen, Rekalzifizierung osteolytischer Läsionen, radiologische Dichteabnahme osteoblastischer Läsionen für mindestens 4 Wochen
No Change (NC) (Krankheitsstillstand)	< 50% Verkleinerung der Tumordimensionen*, < 25% Vergrößerung der Tumordimensionen von einer oder mehreren Läsionen für mindestens 4 Wochen	< 50% Verkleinerung der Tumorbefunde, < 25% Vergrößerung der Tumorbefunde; unveränderter Befund (Stable Disease = SD) für mindestens 4 Wochen	Unveränderter Befund (Stable Disease = SD) für mindestens 4 Wochen, frühestens feststellbar 8 Wochen nach Therapiebeginn oder -modifikation
Progressive Disease (PD) (Progression)	≥ 25% Vergrößerung der Tumordimensionen* von einer oder mehreren Läsionen oder Auftreten neuer Läsionen	≥ 25% Vergrößerung der Tumorbefunde oder Auftreten neuer Läsionen	Größenzunahme der ossären Läsionen (radiologisch) oder Auftreten neuer Läsionen
No Evidence of Disease (NED) (Krankheitsfreiheit)	Tumorfreiheit durch sekundäre Chirurgie nach Chemotherapie		

Abb. 3.: WHO Empfehlung für Bewertungskriterien der Tumorthherapie

Toxizitätsgrade nach der WHO (Auszug)

WHO-Grad	0	1	2	3	4
<u>Hämoglobin</u> (g/100ml)	11	9.5-10.9	8.0-9.4	6.5-7.9	<6.5
<u>Leukozyten</u> (1000/ μ l)	4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	<1.0
<u>Thrombozyten</u> (1000/ μ l)	100	75-99	50-74	25-49	<25
<u>Fieber</u>	nicht vorhanden	<38°C	38°-40°C	>40°C	Fieber mit RR-Abfall
<u>Nausea,</u> <u>Erbrechen</u>	nicht vorhanden	Nausea	Erbrechen vorübergehend	behandlungs- bedürftig	therapie- refraktär
<u>periphere</u> <u>Nerven</u>	keine Veränderung	Parästhesien u./o. abge- schwächte Reflexe	ausgeprägte Parästhesien u./o. mäßige Muskel- schwäche	gravierende Parästhesien u./o. beträcht- liche Ein- schränkungen d. Motorik	Lähmungen
<u>Diarrhoe</u>	nicht vorhanden	vorüber- gehend <2 Tagen	mäßig >2Tage	beträchtlich, Therapie erforderlich	massiv mit Hämorrhagie u. Dehydra- tation
<u>Haare</u>	keine Veränderung	minimaler Haarverlust	mäßiger Haarverlust, fleckförmige Alopezie	vollständige Alopezie, reversibel	vollständige Alopezie, irreversibel

Abb. 4.: WHO Toxizität

4. Patienten

4.1. Biometrie

4.1.1. Alter

Von 75 Patienten sind 39 jünger als 65 Jahre. Zur Altersverteilung in Bezug auf Therapieansätze siehe Tabelle. Auffällig ist der grosse Anteil älterer Patienten (ab 65 Jahren) mit taxanfreier Therapie (59 %, n = 23) und mit Chemotherapie ohne Strahlentherapie (56,4 %, n = 22).

Alter	Taxan	∅ Taxan	Gesamt
>= 65 Jahre	13	23	36
< 65 Jahre	23	16	39
Gesamt	36	39	75

Tab. 1.: Altersverteilung der Patienten mit / ohne taxanhaltiger Therapie

Alter	Radiatio	∅Radiatio	Gesamt
>= 65 Jahre	14	22	36
< 65 Jahre	22	17	39
Gesamt	36	39	75

Tab. 2.: Altersverteilung der Patienten mit / ohne Strahlentherapie

4.1.2. Geschlecht

Im gesamten Patientengut machen Frauen einen Anteil von 18,7 % (n = 14) aus. Die Geschlechtsverteilung bei Therapieansatz mit/ ohne Taxan oder mit/ ohne Strahlentherapie unterscheidet sich nicht.

Geschlecht	Taxan / Radiatio	ø Taxan / øRadiatio	Gesamt
Männer	33	28	61
Frauen	3	11	14
Gesamt	36	39	75

Tab. 3.: Geschlechtsverteilung der Patienten mit NSCLC

4.2. Raucher

58,7% (n = 44) der Erkrankten geben Nikotinkonsum an, 24% sind ehemalige Raucher, wobei keine Angaben zur Dauer der Nikotinabstinenz dokumentiert sind. Der Konsum lag durchschnittlich bei 33,3 packyears (Frauen) bzw. 49,5 packyears (Männer).

Der Nikotinkonsum der Patienten mit/ ohne Taxantherapie oder mit/ ohne Strahlentherapie unterscheidet sich nicht.

Raucher	Taxan / Radiatio	ø Taxan / øRadiatio	Gesamt
ja	35 (10 Ex- Raucher)	27 (8 Ex- Raucher)	62
nein	1	11	12
Keine Angaben	0	1	1
Gesamt	36	39	75

Tab. 4.: Nikotinkonsum der Patienten mit NSCLC

4.3. Zweittumoren, Mehrfachumoren

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben 11 (14,7%) der Bronchialkarzinompatienten bereits eine andere maligne Geschwulst, zwei davon Mehrfachumore. Dabei finden sich gehäuft das Larynxkarzinom (n = 4), sowie Mundbodentumore (n = 2), Mammakarzinom (n = 2), Urothel- und Kolonkarzinom (je n = 1), Plasmozytom (n = 1).

Es finden sich mehr Patienten mit Zweittumoren bei taxanfreier Therapie und Chemotherapien ohne Radiatio (n = 8, 20,5 % im Vergleich zu n = 3, 8,3 % bei taxanhaltigen und Radiochemotherapien), insbesondere wurden alle Patienten mit Larynxkarzinom nach diesen Therapieschemata behandelt.

Zweitumor	Taxan / Radiatio	ø Taxan / øRadiatio	Gesamt
ja	2	7 (3 Larynx)	9
Mehrfachtumor	1	1 (+Larynx)	2
Gesamt	3	8	11

Tab. 5.: Zweit- und Mehrfachtumore der Patienten mit NSCLC

4.4. Histologie

Am häufigsten wurden die histologischen Strukturen des Plattenepithelkarzinoms (n = 33, 44 %) und Adenokarzinoms (n = 31, 41,3 %) gefunden.

Bei Therapien mit Taxan und Radiochemotherapien finden sich histologisch häufiger Plattenepithelkarzinome (47,2 % / 41 %) und grosszellige Karzinome (19,4 % / 5,1 %), dagegen ist das Adenokarzinom mit deutlich grösserem Anteil bei den Therapien ohne Taxan und Chemotherapien ohne Strahlentherapie vertreten (64,5% / 67,7%).

Histologie	Taxan / Radiatio	ø Taxan / øRadiatio	Gesamt
Plattenepithelkarzinom	17	16	33
Adenokarzinom, Alveolarzellkarzinom	11	20 (davon 2=Alv.)	31
Grosszelliges Karzinom	7	2	9
Undifferenziertes Karzinom	1	1	2
Gesamt	36	39	75

Tab. 5.: Histologie der Patienten mit NSCLC; Alv. = Alveolarzellkarzinom

4.5. Lokalisation

Insgesamt sind die nicht-kleinzelligen Tumore überwiegend zentral lokalisiert (n = 40, 53,3 %).

Beim Vergleich der Therapieansätze zeigen sich bei taxanhaltigen Behandlungen mehr peripher gelegene Tumore (36 % / 28 %) im Vergleich zu Therapien ohne Taxan . Bei Radiochemotherapien sind mehr zentral lokalisierte Tumore zu finden (61,1 % / 46,1 %), dagegen werden mehr Pancoast-Tumore ohne Radiatio therapiert (15,4 % / 2,8 %).

Lokalisation	Taxan	ø Taxan	Gesamt
zentral	20	20	40
peripher	13	11	24
Pancoast	3	4	7
multilokulär	0	4	4
Gesamt	36	39	75

Tab. 6.: Lokalisation der Tumoren bei Patienten mit/ ohne taxanhaltiger Therapie

Lokalisation	Radiatio	øRadiatio	Gesamt
zentral	22	18	40
peripher	12	12	24
Pancoast	1	6	7
multilokulär	1	3	4
Gesamt	36	39	75

Tab. 7.: Lokalisation der Tumoren bei Patienten mit/ ohne Strahlentherapie

4.6. Stadien

Mehr als die Hälfte des Patientenkollektivs (n = 43, 57,3 %) befanden sich zu Behandlungsbeginn bereits im Stadium IV, davon hatten 7 Patienten einen malignen Pleuraerguss. Die Mehrzahl dieser Patienten (72,1 % , n = 31) wurde mit taxanfreier Therapie ohne Radiatio behandelt.

Patienten mit Bronchialkarzinom im Stadium III B (n = 30) wurden zum Grossteil mit taxanhaltiger Therapie und Radiochemotherapien behandelt (76,7 %). In diese Erhebung eingeschlossen waren auch zwei Patienten mit inoperablem NSCLC Stadium IIIA : ein Patient wurde mit, einer ohne Taxan behandelt, beide erhielten Strahlentherapie.

Stadium	Taxan	ø Taxan	Gesamt
III	24	8	32
IV	12	31	43
Gesamt	36	39	75

Tab. 8.: Verteilung der Stadien III und IV nach Therapieansatz bei Patienten mit NSCLC

Stadium	Radiatio	øRadiatio	Gesamt
III	25	7	32
IV	11	32	43
Gesamt	36	39	75

Tab. 9.: Verteilung der Stadien III und IV nach Therapieansatz bei Patienten mit NSCLC

4.7. Karnofsky-Index

Zu Beginn der Behandlung wurde der Allgemeinzustand nach der Einteilung von Karnofsky erhoben. Dieser gilt als Mass für die Leistungsfähigkeit und ist somit in gewissem Ausmass als Grad der Lebensqualität des Patienten bedeutsam (siehe Kapitel 3.5. Definitionen).

Bei zwei Patienten ist der Karnofsky-Index nicht dokumentiert, 71,2% der Patienten (n = 52) sind in ihrer körperlichen Aktivität nur gering eingeschränkt (Karnofsky-Index über 70), 28,8% (n= 21) befinden sich in einem schlechteren Allgemeinzustand (Karnofsky-Index gleich oder unter 70). Zur Verteilung der Patienten in Bezug auf Allgemeinzustand und Therapieansatz siehe Tabelle. Insgesamt ergibt sich ein etwas höherer Anteil an Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand bei taxanfreien Chemotherapien (57,1%) und Chemotherapien ohne Radiatio (66,7%) .

Karnofsky-Index	Taxan	ø Taxan	Gesamt
> 70	27	25	52
<= 70	9	12	21
Nicht dokumentiert	0	2	2
Gesamt	36	39	75

Tab. 10.: Verteilung der Patienten nach Karnofsky-Index und Chemotherapien

Karnofsky-Index	Radiatio	øRadiatio	Gesamt
> 70	28	24	52
<= 70	7	14	21
Nicht dokumentiert	1	1	2
Gesamt	36	39	75

Tab. 11.: Verteilung der Patienten nach Karnofsky-Index und Radiochemotherapien

5. Ergebnisse

5.1. Therapien

5.1.1. Häufigkeit der verwendeten Therapieschemata, Modifikationen

Die chemotherapeutische Behandlung des nicht-keinzelligen Bronchialkarzinoms erfolgte in dieser Untersuchung mit taxanhaltigen oder taxanfreien Therapeutika (36 und 39 Patienten). Standard der taxanfreien Chemotherapie war eine Kombination aus dem Schwermetallkomplex Carboplatin und dem Mitosehemmstoff Vepesid. Bei den taxanhaltigen Therapien erhielten jeweils 16 Patienten zwei unterschiedliche Kombinationen aus Carboplatin und Taxol, 4 Patienten wurden mit einer Taxol-Monotherapie behandelt.

Zudem erhielten 48% des Patientenkollektivs (n = 36) eine Kombination aus einer Strahlen- und einer Chemotherapie (siehe 5.1.1.2.).

Die Häufigkeiten der einzelnen Primärtherapien werden im folgenden aufgelistet, die genauen Therapieschemata finden sich im Kapitel 3. Methoden. Modifikationen der Therapie wie Zyklusverschiebung oder Änderung der Dosis hatten ihre Ursache vor allem in Nebenwirkungen der Behandlung und Fortschreiten des Tumorwachstums (Tabelle siehe Kapitel 8. Anhang).

5.1.1.1. Taxanhaltige/Taxanfreie Therapie

Es kamen folgende taxanhaltige Therapien zur Anwendung (n = 36) :

1. Taxol -Dosisfindungsstudie (n = 16)

2 Zyklen Taxol (175 mg/m² an Tag 1) und Carboplat (AUC 6 an Tag 2), anschliessend kombinierte Radiochemotherapie mit Radiatio bis 72 Gy über 6 Wochen und gleichzeitiger wöchentlicher Taxol Gabe mit 60 mg/ m².

Modifikationen : n = 2

2. Taxol -Carboplat -Schema (n = 16)

4 Zyklen Taxol (175 mg/m² an Tag 1) und Carboplat (AUC 6 an Tag 2) , zum Teil anschliessend konsolidierende Radiatio mit mindestens 60 Gy .

Modifikationen: n = 3

3. Taxol -Monotherapie (n = 4)

2-4 Zyklen Taxol (80 bis 100 mg/ m² an Tag 1, 8, 15, 22) und simultane Radiatio mit 40 bis 70 Gy.

Modifikationen: n = 0

Diese Kombinationen taxanfreier Therapien wurden verordnet (n = 39) :

1. Carboplat -Vepesid -Protokoll (n = 34)

4-6 Zyklen Carboplat (AUC 5 an Tag 1) und Vepesid (100mg an Tag 1 bis 5), zum Teil anschliessend konsolidierende Radiatio mit mindestens 60 Gy.

Modifikationen: n = 11

2. Carboplat -Vepesid mit simultaner Radiatio (n = 5)

2-4 Zyklen Carboplat (70 mg / m² an Tag 1 bis 3) und Vepesid (100 mg an Tag 1 bis 3), simultane Radiatio mit 40 bis 70 Gy.

Modifikationen: n = 2

5.1.1.2.

Diese Radiochemotherapie-Kombinationen kamen zur Anwendung (n = 36) :

1. Taxol -Dosisfindungsstudie (n = 16)

siehe unter 5.1.1.1.

Modifikationen: n = 2

2. Taxol -Carboplat -Schema (n = 7)

siehe unter 5.1.1.1.

Modifikationen: n = 0

3. Taxol -Monotherapie (n = 4)

siehe unter 5.1.1.1.

Modifikationen: n = 0

4. Carboplat -Vepesid -Protokoll (n = 4)

siehe unter 5.1.1.1.

n = 3 mit konsolidierender Radiatio, n = 1 mit simultaner Radiatio

Modifikationen: n = 3

5. Carboplat -Vepesid mit simultaner Radiatio (n = 5)

siehe unter 5.1.1.1.

Modifikationen: n = 1

Folgende Therapien ohne Radiatio erhielten 39 Patienten :

1. Taxol -Carboplat -Schema (n = 9)

siehe unter 5.1.1.1.

Modifikationen: n = 3

2. Carboplat -Vepesid -Protokoll (n = 30)

siehe unter 5.1.1.1.

Modifikationen: n = 9

5.1.2. Komplette Therapie/ Abbruch, Abbruchursachen

5.1.2.1. Taxanhaltige/ Taxanfreie Therapie

47,2% der Patienten mit taxanhaltiger Therapie erhalten eine komplette Therapie, bei den taxanfreien Therapien sind es 35,9%.

Beim Vergleich der erhaltenen Zyklusanzahl der jeweiligen Therapien fällt der grosse Anteil an Patienten mit Taxol-Carboplat Kombination auf, die ihre Therapie nicht zu Ende führen konnten (n = 10, 62,5 %). Dagegen konnten 43,8% der Patienten, die in die Taxol-Studie eingeschlossen waren ihre Therapie abschließen. Bei den taxanfreien Therapien werden beim Therapieansatz mit Carboplat-Vepesid 64,7% der geplanten Behandlungen vorzeitig abgebrochen, beim Ansatz mit simultaner Strahlentherapie 60%.

Die Anzahl der Zyklen taxanhaltiger und taxanfreier Chemotherapien sind im Kapitel 8. Anhang verzeichnet .

Taxanhaltige Therapie	Abbruch n	Komplette Therapie n
Taxol-Carboplat-Schema	10	6
Taxol -Studie	9	7
Taxol / Radiatio	0	4
Gesamt	19	17

Tab. 12.: Anzahl kompletter Therapien und Abbrüche mit taxanhaltiger Therapie (n = 36)

Taxanfreie Therapie	Abbruch n	Komplette Therapie n
Carboplat - Vepesid	22	12
Carboplat-Vepesid mit Radiatio	3	2
Gesamt	25	14

Tab. 13.: Anzahl kompletter Therapien und Abbrüche mit taxanfreier Therapie (n = 39)

Häufigste Abbruchursache taxanhaltiger Chemotherapien waren Therapienebenwirkungen, insbesondere bei der Taxol-Studie (n = 9, 100%) . Bei taxanfreier Therapie mit Carboplat und Vepesid überwiegt die Minderung des Allgemeinzustandes (n = 6, 24%) und die Anzahl der Todesfälle nach dem letzten Zyklus (n = 5, 20%) . Eine Tabelle der Abbruchursachen ist im Anhang Kapitel 8. aufgeführt.

Von allen Patienten mit taxanhaltiger Therapie erschienen 13,9% (n = 5) nicht mehr zur weiteren Behandlung, 30,8% (n = 12) der Patienten mit taxanfreier Therapie verweigerten diese. Nach dem letzten Zyklus verstarben 16,7% (n = 6) der Patienten mit taxanhaltiger Therapie, 20,5% (n = 8) mit taxanfreier Therapie.

5.1.2.2. Behandlung mit und ohne Strahlentherapie

47,2% der Patienten mit Radiochemotherapie und 35,9% mit Chemotherapie ohne Strahlentherapie erhielten eine komplette Therapie.

Im Patientenkollektiv mit Radiochemotherapie (n = 36) konnten 17 Patienten die Therapie wie geplant beenden, allerdings fällt bei der Carboplat-Vepesid-Kombination (n = 2, 22,2%) der deutlich geringere Anteil dieser Patienten auf. Alle Patienten mit niedrig dosiertem Taxol und Radiatio erhielten eine vollständige Therapie.

Therapien ohne Strahlentherapie konnten zu 35,9% (n = 14) abgeschlossen werden, davon mit 22,2% bei Ansatz mit Taxol-Carboplat (n = 2) und 40 % mit Carboplat-Vepesid-Kombination (n = 12).

Die Anzahl der Zyklen der Therapien mit und ohne Strahlentherapie sind im Kapitel 8. Anhang verzeichnet .

Therapie mit Radiatio	Abbruch n	Komplette Therapie n
Taxol-Carboplat-Schema	3	4
Taxol -Studie	9	7
Taxol / Radiatio	0	4
Carboplat / Vepesid	7	2
Gesamt	19	17

Tab. 14.: Anzahl kompletter Therapien und Abbrüche der Radiochemotherapien (n = 36)

Therapie ohne Radiatio	Abbruch n	Komplette Therapie n
Taxol-Carboplat-Schema	7	2
Carboplat / Vepesid	18	12
Gesamt	25	14

Tab. 15.: Anzahl kompletter Therapien und Abbrüche der Therapien ohne Radiatio (n = 39)

Häufigste Abbruchursache sind Therapienebenwirkungen, besonders bei der Taxol-Studie mit Radiatio (n = 13, 56,5%). Reduktion des Allgemeinzustandes (n = 7, 28%) und die Anzahl der Todesfälle nach dem letzten Zyklus (n = 7, 28%) überwiegen bei Therapien ohne Radiatio, insbesondere bei der Taxol-Carboplat-Kombination mit je 22,2% (n = 2) im Vergleich zu 16,7% (n = 5) bei Therapieansatz mit Carboplat-Vepesid.

Von allen Patienten mit Radiochemotherapien erschienen 36,1% (n = 13) nicht mehr zur weiteren Behandlung, 10,3% (n = 4) der Patienten ohne Radiatio verweigerten diese. Nach dem letzten Zyklus verstarben 27,8% (n = 10) der Patienten mit Radiatio und 10,3% (n = 4) der Patienten ohne Radiatio

5.1.3. Nebenwirkungen

5.1.3.1. Taxanhaltige/ Taxanfreie Therapie

Eine nebenwirkungsfreie Therapie ist bei 19,4% (n = 7) der Patienten mit taxanhaltiger Therapie und 48,7% (n = 19) der Patienten mit taxanfreier Therapie zu verzeichnen. Nicht hämatologische unerwünschte Therapiewirkungen wie Reduktion des Allgemeinzustandes nach Gabe der Chemotherapie und Leistungsminderung überwiegen bei taxanhaltigen Behandlungen mit 38,9% der aufgetretenen Nebenwirkungen. Diese beinhalten Neuropathien, Myalgien und Arthralgien.

Mit Taxan-Therapie haben 22,2% (n = 8), ohne Taxan 38,5% (n = 15) der Patienten Blutbildveränderungen mit einer Toxizität von 3-4 nach WHO. Auffällig ist der Unterschied innerhalb taxanhaltiger Chemotherapien : Anämien WHO Grad 3-4 sind bei der Taxol-Carboplat Kombination mit 18,8% (n = 3) wesentlich häufiger als bei der Taxol-Studie (n = 1, 6,3%). Allerdings sind beim Therapieversuch mit der Taxol-Studie Leukozytopenien öfter anzutreffen (Taxol-Studie: WHO-Grad 1-2 68,8%, WHO-Grad 3-4 12,5% ; Taxol-Carboplat WHO-Grad 1-2 31,3%, WHO-Grad 3-4 n = 0).

Bei taxanfreien Therapien hatten 5 Patienten (12,5%) eine Anämie WHO-Grad 3-4, Leukozytopenien mit WHO-Grad 3-4 sind hier mit 23,1% (n = 9) häufiger als bei

taxanhaltiger Therapie mit 5,5% (n = 2). Ein Patient mit taxanfreier Therapie hatte eine Thrombozytopenie WHO-Grad 4.

Zu Nebenwirkungen der einzelnen Therapieansätze und deren Toxizität nach WHO siehe Tabelle im Kapitel 8. Anhang.

Nebenwirkungen ausserhalb der in der Tabelle genannten sind allergisches Kontaktekzem (n = 1, Carboplat-Vepesid) und Hämaturie mit Niereninsuffizienz (n = 1, Carboplat-Vepesid mit simultaner Strahlentherapie) bei Patienten mit taxanfreier Therapie. Ein Patient mit taxanhaltiger Therapie (Taxol-Carboplat-Schema) zeigt Sensibilitätsstörungen und Geschmacksbeeinträchtigung (n = 1).

NW	0	Labor/ Toxizität 3-4	AZ	Nausea, Emesis, Diarrhoe	Leistung	Neuro- pathie	rad. Oesophagitis/ Pneumonitis	X
Taxanhaltig	7	7	8	3	6	1	13	4
Taxanfrei	19	11	9	3	0	1	2	3
Gesamt	26	18	17	6	6	2	15	7

Tab. 16.: Nebenwirkungen taxanhaltiger (n = 36) / taxanfreier Therapie (n = 39)

0 = keine Nebenwirkungen, Labor / Toxizität 3-4 = Blutbild (Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten) WHO-Grad 3 und 4, X = keine Nebenwirkungen bekannt

5.1.3.2. Behandlung mit und ohne Strahlentherapie

Bei 27,8% (n = 10) der Patienten mit Radiatio und 41% (n = 16) der Patienten ohne Radiatio sind keine Nebenwirkungen zu verzeichnen. Dabei fällt der hohe Anteil nebenwirkungsfreier Therapien mit Carboplat-Vepesid ohne Radiatio auf (n = 16, 53,3%).

Häufigste Nebenwirkung bei den Patienten mit Radiochemotherapie sind mit 41,7%

(n = 15) Folgen der Strahlentherapie wie Oesophagitis und Pneumonitis. Insbesondere bei den taxanhaltigen Therapien fällt die grosse Anzahl an Patienten mit Leistungsminderung (n = 6, 16,7%) und Nebenwirkungen der Strahlentherapie auf (n = 13, 36,1%). Das erklärt sich durch den hohen Prozentsatz (75%) der taxanhaltigen Therapien an den Radiochemotherapien.

Blutbildveränderungen mit einer Toxizität von 3-4 nach WHO treten mit vergleichbarer Häufigkeit bei Patienten mit und ohne Strahlentherapie auf (30,5% und 28,2%). Anämien und Leukozytopenien WHO-Grad 1-2 sind bei Therapien mit Radiatio (n = 15, 41,7% ; n = 19, 52,8%), und insbesondere bei der Taxol- Studie, häufiger als bei Therapieansätzen ohne Strahlentherapie (Anämie WHO-Grad 1-2 n = 11, 28,2% ; Leukozytopenie WHO-Grad 1-2 n = 13, 33,3%). Siehe dazu auch Tabellen im Kapitel 8. Anhang .

Nebenwirkungen ausserhalb der in der Tabelle genannten sind bei Therapien ohne Radiatio allergisches Kontaktekzem (n = 1, Carboplat-Vepesid), Sensibilitätsstörungen und Geschmacksbeeinträchtigung (n = 1, Taxol-Carboplat), und bei Therapien mit Radiatio Hämaturie mit Niereninsuffizienz (n = 1, Carboplat-Vepesid mit simultaner Strahlentherapie).

NW	0	Labor/ Toxizität 3-4	AZ	Nausea, Emesis, Diarrhoe	Leistung	Neuro- pathie	rad. Oesophagitis/ Pneumonitis	X
Therapie mit Radiatio	10	11	7	2	6	1	15	3
Therapie ohne Radiatio	16	11	10	4	0	1	0	4
Gesamt	26	22	17	6	6	2	15	7

Tab. 17.: Nebenwirkungen der Therapien mit (n = 36) / ohne (n = 39) Radiatio

0 = keine Nebenwirkungen, Labor / Toxizität 3-4 = Blutbild (Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten) WHO-Grad 3 und 4, X = keine Nebenwirkungen bekannt

5.2. Therapieerfolg

5.2.1. Taxanhaltige / taxanfreie Therapie

5.2.1.1. Ansprechen nach Chemotherapieansatz

A. Ansprechen gesamt

Gesamt	Ansprechen n	Progress n	Gesamt n
taxanhaltig	18	18	36
taxanfrei	15	24	39
Gesamt	33	42	75

Tab. 18.: Ansprechen nach Therapieansatz

Chi 2 : 1,012 => ø signifikant

Im gesamten Patientengut zeigen 44 % der Patienten eine partielle Remission oder einen stabilen Verlauf. Die Ansprechrate taxanhaltiger Therapie beträgt 50 % , taxanfreier Therapie 38,5 %. Es besteht kein signifikanter Unterschied des Therapieerfolgs.

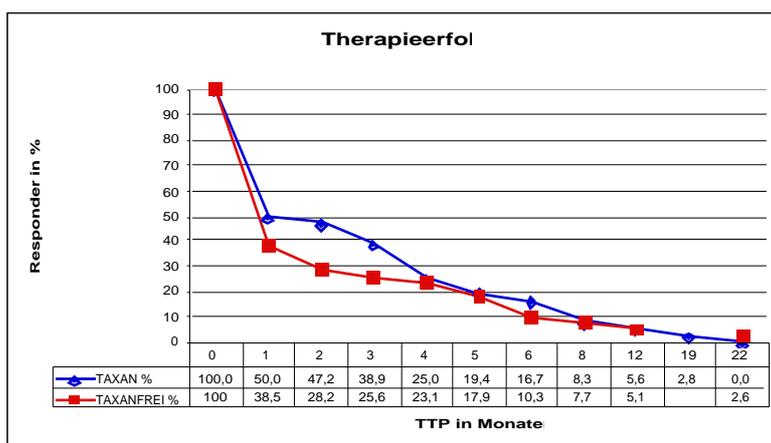


Diagramm 1.: Remissionsdauer (TTP) bei Therapie mit Taxan (n = 36) / ohne Taxan (n = 39), TTP : Time to progress

Die mediane Remissionsdauer (TTP in Monaten) liegt mit taxanhaltiger Therapie bei 3,5 (1;19) Monaten (n = 18), mit taxanfreier Therapie bei 4,5 (1;22) Monaten (n = 15). Dieser Unterschied ist nicht signifikant.

B. Ansprechen des Primärtumors

	Ansprechen	Progress	Gesamt
	n	n	n
taxanhaltig	21	15	36
taxanfrei	18	21	39
Gesamt	39	36	75

Tab. 19.: Ansprechen des Primärtumors nach Therapieansatz

Chi2 : 1,113 => ø signifikant

Bei gut der Hälfte aller Patienten (52% , n = 39) spricht der Primärtumor auf die Therapie an.

Die Ansprechrate des Primärtumors liegt bei taxanhaltiger Therapie bei 58,3 % (PR 22,2%, NC 36,1%), bei taxanfreier Therapie bei 46,2% (PR 5,2 % , NC 41 %). Es lässt sich kein signifikanter Unterschied nachweisen.

Primärtumor	Taxan		Taxanfrei		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
PR	8	22,2	2	5,1	10	13,3
NC	13	36,1	16	41	29	38,7
PD	15	41,7	21	53,9	36	48

Tab. 20.: Partielle Remission (PR), stabiler Verlauf (NC) und Progress (PD) nach Therapieansatz

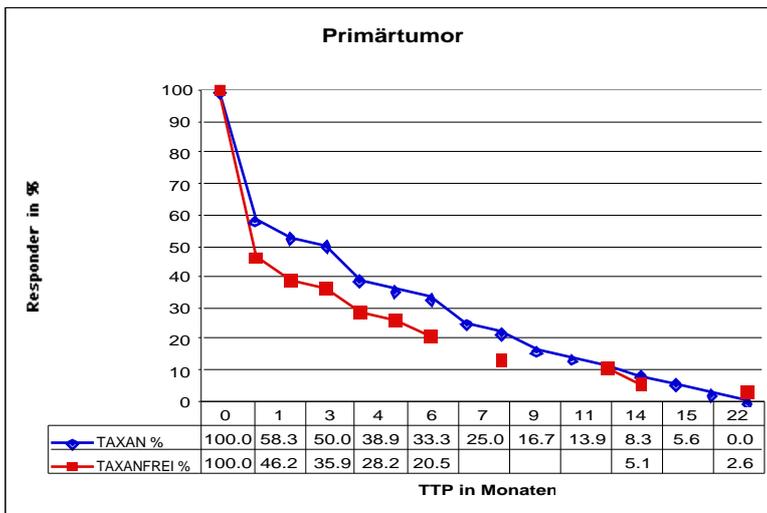


Diagramm 2.: Remissionsdauer (TTP) des Primärtumors bei Therapie mit Taxan (n = 36) / ohne Taxan (n = 39), TTP : Time to progress

Die mediane Remissionsdauer (TTP in Monaten) des Primärtumors liegt mit taxanhaltiger Therapie bei 6 (1; 19) Monaten (n = 21), mit taxanfreier Therapie bei 5 (1; 22) Monaten (n = 18). Der Chi 2- Test zeigt keinen signifikanten Unterschied.

C. Ansprechen der Metastasen

Gesamt	Ansprechen n	Progress n	Gesamt n
taxanhaltig	25	11	36
taxanfrei	20	19	39
Gesamt	45	30	75

Tab. 21.: Ansprechen der Metastasen nach Therapieansatz

Chi2 : 2,573 => ø signifikant

Die Ansprechrate beträgt bei taxanhaltiger Therapie 69,4 %, bei taxanfreier Therapie 51,3 %. Diese Differenz ist nicht signifikant. Insgesamt bleiben 60 % (n = 45) der Metastasen stabil.

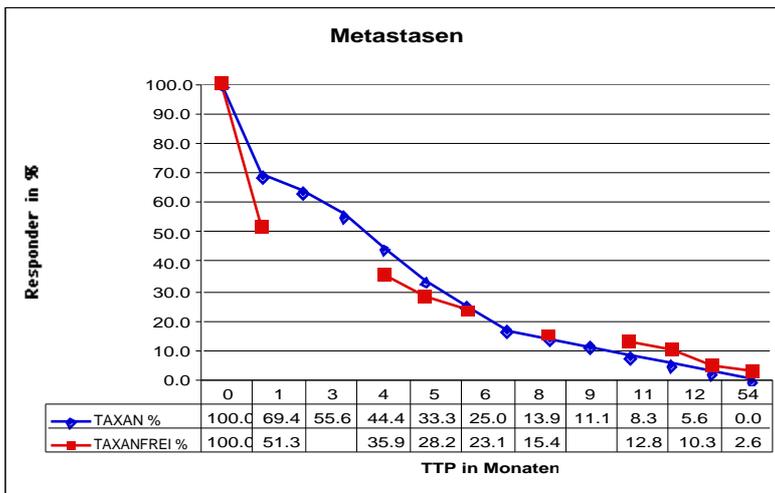


Diagramm 3.: Remissionsdauer (TTP) der Metastasen bei Therapie mit Taxan (n = 36)/ ohne Taxan (n = 39), TTP : Time to progress

Der Median der Remissionsdauer (TTP in Monaten) der Metastasen beträgt mit taxanhaltiger Therapie 4 (1; 24) Monate (n = 25), mit taxanfreier Therapie 5 (1; 54) Monate (n = 20). Bei 9 Monaten schneiden taxanhaltige Therapien signifikant besser ab als taxanfreie Behandlungen.

5.2.1.2. Ansprechen nach kompletter Therapie / Abbruch

A. Komplette Therapie

Komplette Therapie	Ansprechen n	Progress n	Gesamt n
taxanhaltig	8	5	13
taxanfrei	7	7	14
Gesamt	15	12	27

Tab. 22.: Ansprechen mit kompletter Therapie

Chi2: 0,364 => ø signifikant

Bei wie geplant durchgeführter Therapie sprechen 61,5 % der Patienten mit taxanhaltiger Therapie an, 50 % mit taxanfreier Therapie, insgesamt 55,6% der Patienten mit Therapieabschluss. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der Ansprechrate kompletter Therapien mit oder ohne Taxan.

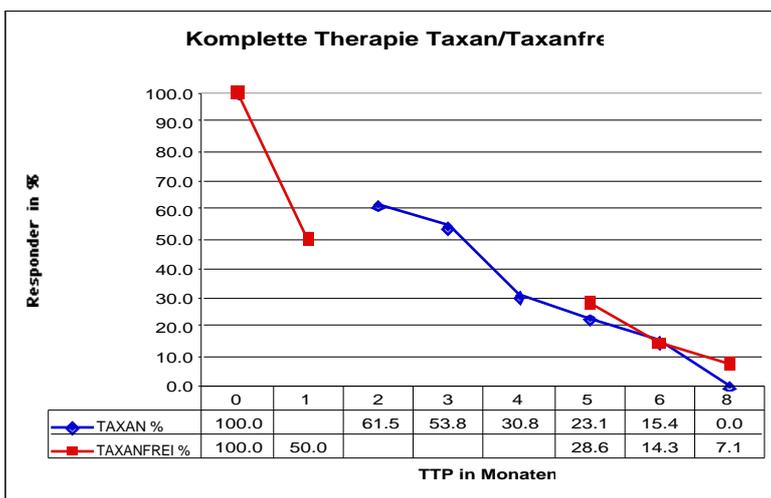


Diagramm 4.: Remissionsdauer (TTP) bei kompletter Therapie mit Taxan (n = 13) / ohne Taxan (n = 14), TTP : Time to progress

Median der Remissionsdauer (TTP in Monaten) kompletter Therapien beläuft sich bei taxanhaltigen Therapien auf 3,5 (2;6) Monate (n = 8), bei taxanfreien Therapien auf 5 (1;8) Monate (n = 7). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapieansätzen.

B. Abbruch

Abbruch	Ansprechen	Progress	Gesamt
taxanhaltig	10	13	23
taxanfrei	8	17	25
Gesamt	18	30	48

Tab. 23.: Ansprechen mit Abbruch der Therapie, Chi2: 0.6734 => ø signifikant

Das Ansprechen bei nicht vollendeter taxanhaltiger Therapie liegt bei 43,5%, bei taxanfreier Therapie bei 32 %, der Unterschied ist nicht signifikant. Insgesamt ist bei 62,5% der Patienten mit Therapieabbruch das Tumorgeschehen progredient.

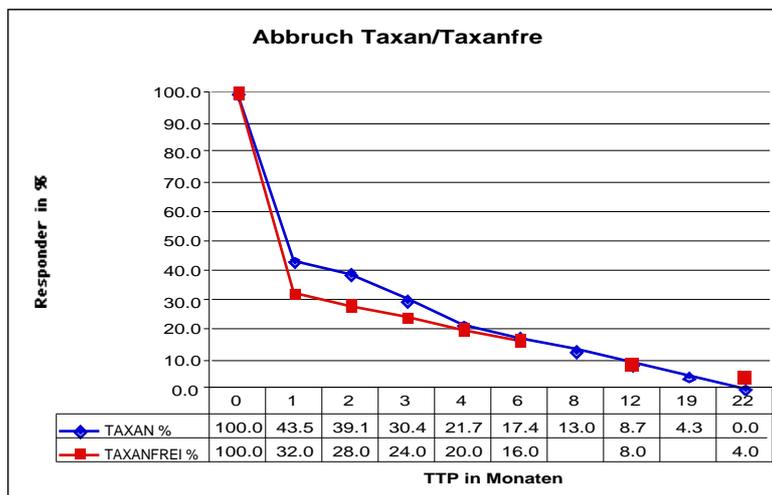


Diagramm 5.: Remissionsdauer (TTP) bei Abbruch der Therapie mit Taxan (n = 23) / ohne Taxan n = 25), TTP : Time to progress

Die mediane Remissionsdauer (TTP in Monaten) der Therapien mit Abbruch liegt mit taxanhaltiger Therapie bei 3,5 (2;19) Monaten (n = 10), mit taxanfreier Therapie bei 5 (1;22) Monaten (n = 8) . Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

5.2.2. Behandlung mit / ohne Strahlentherapie

5.2.2.1. Ansprechen nach Therapieansatz

A. Ansprechen gesamt

Gesamt	Ansprechen n	Progress n	Gesamt n
Radiatio	22	14	36
Keine Radiatio	11	28	39
Gesamt	33	42	75

Tab. 24.: Ansprechen nach Therapieansatz

Chi 2 : 8,227 => $p < 0,01$

Die Ansprechrate der Behandlungen mit Strahlentherapie beträgt 61,1 %, ohne Strahlentherapie 28,2%. Im gesamten Patientengut sprechen 44 % auf die Therapie an . Es besteht ein signifikanter Unterschied des Therapieerfolgs mit $p < 0,01$ (Chi 2 8,227).

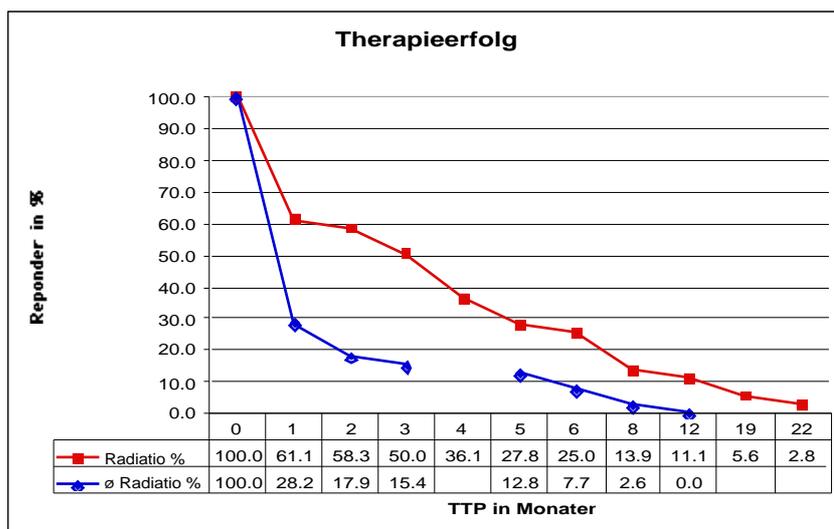


Diagramm 6.: Remissionsdauer (TTP) mit Strahlentherapie (n = 36) / ohne Strahlentherapie (n = 39), TTP : Time to progress

Der Median der Remissionsdauer (TTP in Monaten) bei Behandlungen mit Strahlentherapie liegt bei 4,5 (1; 22) Monaten (n = 22), ohne Strahlentherapie bei 3 (1; 8) Monaten (n = 11). Die Remissionsdauer der Responder zeigt im Chi 2- Test keine signifikante Differenz.

B. Ansprechen des Primärtumors

Gesamt	Ansprechen	Progress	Gesamt
Radiatio	26	10	36
Keine Radiatio	13	26	39
Gesamt	39	36	75

Tab. 25.: Ansprechen des Primärtumors nach Therapieansatz

Chi 2 : 11,342 => p < 0,01

Die Ansprechrate der Behandlung mit Strahlentherapie beträgt 72,2% (PR 22,2%, NC 50%), ohne Strahlentherapie 33,3% (PR 5,1%, NC 28,2%). Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied von p < 0,01 (Chi 2 11,342).

Im gesamten Patientengut sprechen 52 % der Primärtumore auf die Therapie an .

Primär-Tumor	Radiatio		Keine Radiatio		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
PR	8	22,2	2	5,1	10	13,3
NC	18	50	11	28,2	29	38,7
PD	10	27,8	26	66,7	36	48

Tab. 26.: Partielle Remission (PR), stabiler Verlauf (NC) und Progress (PD) nach Therapieansatz

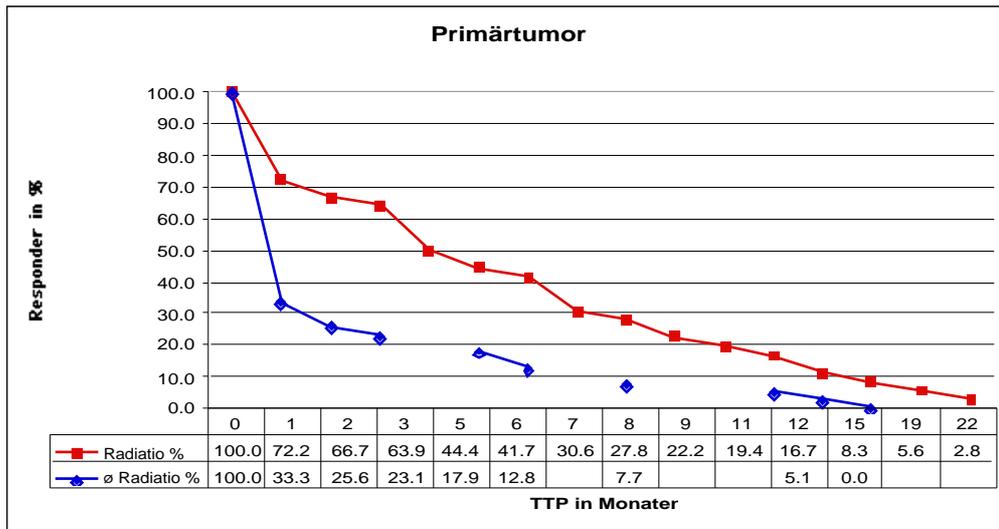


Diagramm 7.: Remissionsdauer (TTP) des Primärtumors mit Strahlentherapie (n = 36) / ohne Strahlentherapie (n = 39), TTP : Time to progress

Die mediane Remissionsdauer (TTP in Monaten) des Primärtumors bei Behandlungen mit Strahlentherapie beträgt 6 (1; 22) Monate (n = 26), ohne Strahlentherapie 5 (1; 14) Monate (n = 13). Der Chi 2- Test ergibt keinen signifikanten Unterschied der Remissionsdauer .

C. Ansprechen der Metastasen

Gesamt	Ansprechen	Progress	Gesamt
	n	n	n
Radiatio	27	9	36
Keine Radiatio	18	21	39
Gesamt	45	30	75

Tab. 27.: Ansprechen der Metastasen nach Therapieansatz

Chi 2 : 6,490 ⇒ p < 0,05

Die Ansprechrate beträgt mit Strahlentherapie 75%, ohne Strahlentherapie 46,2%. Es besteht ein signifikanter Unterschied von $p < 0,05$ (Chi 2 6,49).

Insgesamt bleiben 60 % der Metastasen stabil.

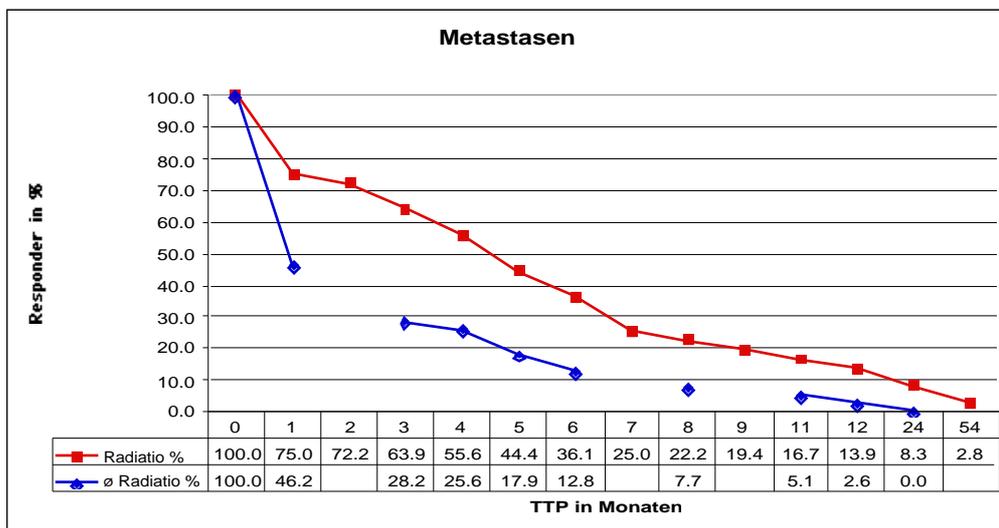


Diagramm 8.: Remissionsdauer (TTP) der Metastasen mit Strahlentherapie (n = 36) / ohne Strahlentherapie (n = 39), TTP : Time to progress

Die mediane Remissionsdauer (TTP in Monaten) der Metastasen bei Patienten mit Strahlentherapie liegt bei 5 (1; 54) Monaten (n = 27), ohne Strahlentherapie bei 4 (1; 12) Monaten (n = 18). Die Remissionsdauer der Responder unterscheidet sich nicht signifikant.

TTP in Monaten	Chi 2
3	1,667
6	1,534
9	0,912
12	2,143
18	0,682

Tab. 28.: Remissionsdauer und Chi –2-Werte

=> ø signifikant 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten, $p < 0,05$ bei 3 Monaten

5.2.2. Ansprechen nach kompletter Therapie / Abbruch

A. Komplette Therapie

Komplette Therapie	Ansprechen n	Progress n	Gesamt n
Radiatio	8	5	13
Ø Radiatio	7	7	14
Gesamt	15	12	27

Tab. 29.: Ansprechen mit kompletter Therapie, Chi2: 0,364 => ø signifikant

Bei wie geplant durchgeführter Therapie sprechen 61,5 % der Patienten mit Strahlentherapie an, 50 % ohne Strahlentherapie. Es findet sich keine signifikante Differenz. Insgesamt 55,6 % der Patienten mit Therapieabschluss zeigen ein Ansprechen des Tumors.

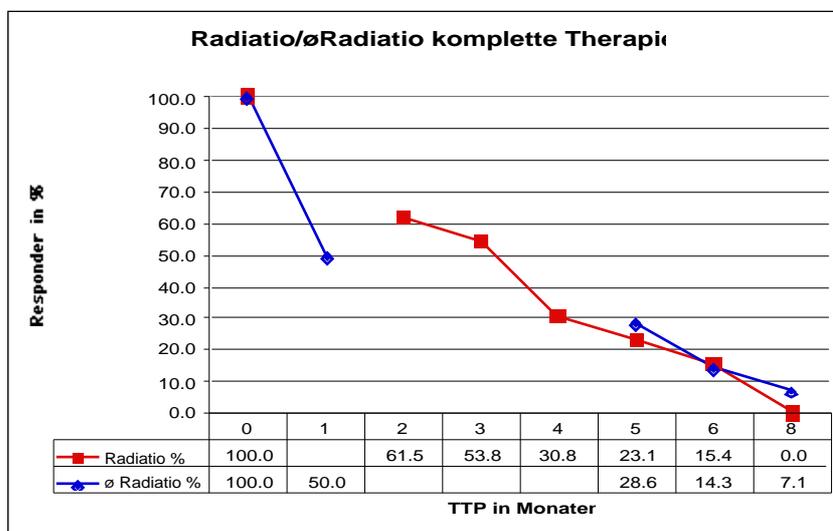


Diagramm 9.: Remissionsdauer (TTP) bei kompletter Behandlung mit Strahlentherapie (n = 13) / ohne Strahlentherapie (n = 14), TTP : Time to progress

Der Median der Remissionsdauer (TTP in Monaten) bei kompletten Therapien mit Strahlentherapie liegt bei 3,5 (2; 6) Monaten (n = 8), bei Therapien ohne Strahlentherapie bei 5 (1; 8) Monaten (n = 7). Hier gibt es keine signifikanten Unterschiede.

B. Abbruch

Abbruch	Ansprechen	Progress	
Radiatio	14	9	23
Ø Radiatio	4	21	25
	18	30	48

Tab. 30.: Ansprechen mit Abbruch der Therapie, Chi2: 10,290 => p < 0,01

Das Ansprechen abgebrochener Behandlungen mit Strahlentherapie liegt bei 60,9%, das von Therapien ohne Strahlentherapie bei 16%. Diese Differenz ist mit p < 0,01 (Chi 2 10,29) signifikant. Insgesamt ist bei 37,5% der Patienten mit Therapieabbruch das Tumorgeschehen nicht progredient.

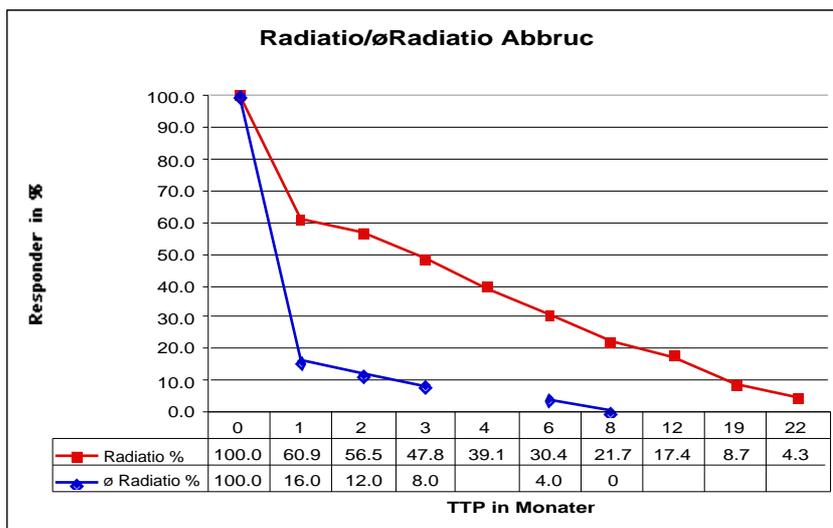


Diagramm 10.: Remissionsdauer (TTP) bei Abbruch der Behandlung mit Strahlentherapie (n = 23) / ohne Strahlentherapie (n = 25), TTP : Time to progress

Median der Remissionsdauer (TTP in Monaten) bei Therapien mit Abbruch und Strahlentherapie liegt bei 5 (1; 22) Monaten (n = 14), bei Therapien ohne Strahlentherapie bei 2,5 (1; 6) Monaten (n = 4). Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

5.3. Überleben

5.3.1. Überleben nach biometrischen Daten

5.3.1.1. Überleben gesamt

Im Patientenkollektiv liegt das mediane Überleben bei 10 (2; 56) Monaten (n = 74). Bei einer Patientin bleibt die Überlebenszeit unbekannt, sie lebt bis zum Beobachtungsende 15 Monate und wird nicht in die Überlebensanalyse eingeschlossen.

40,5% aller Patienten leben länger als ein Jahr, 10,8% leben länger als zwei und 2,7% länger als drei Jahre.

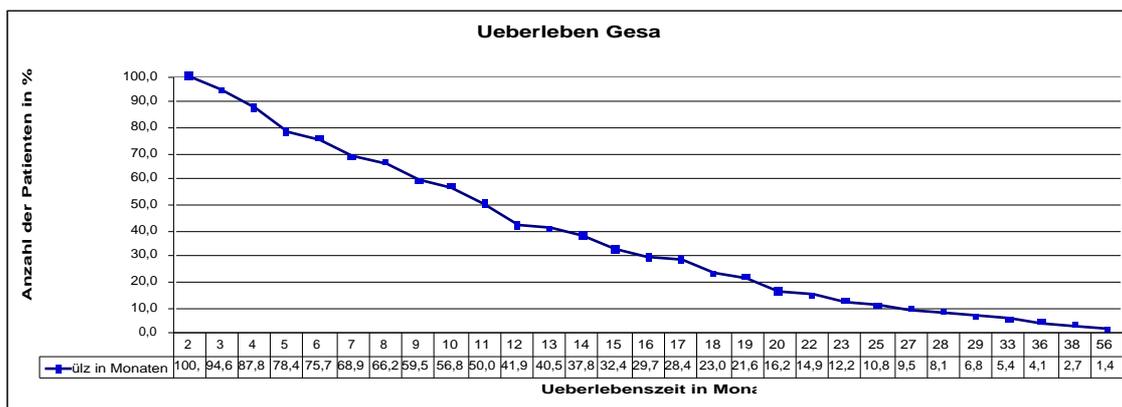


Diagramm 11: Überleben in Monaten aller Patienten mit NSCLC (n= 74)

5.3.1.2. Überleben nach Alter

Bei den Patienten über oder gleich 65 Jahren (n= 36) beträgt die mediane Überlebenszeit 8 (2; 38) Monate, 30,6 % leben länger als ein Jahr. Patienten unter 65 Jahren haben eine mediane Überlebenszeit von 11 (2; 56) Monaten (n = 38), die Hälfte von ihnen lebt länger als ein Jahr. Diese Unterschiede sind nicht signifikant.

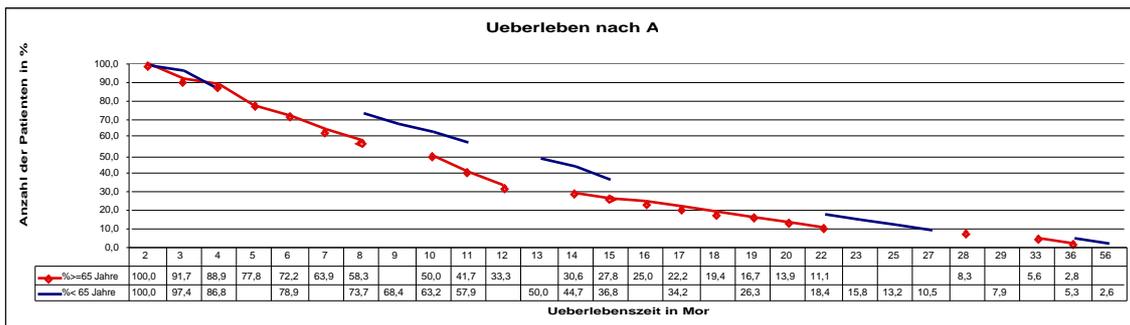


Diagramm 12.: Überleben in Monaten mit einem Alter ≥ 65 Jahre (n = 36) / < 65 Jahre (n = 38)

Ülz in Monaten	Chi 2
3	0,073
6	0,828
9	1,304
12	2,899
18	2,233
24	1,609

Tab. 31.: Überlebenszeit und Chi-2-Werte

=> \emptyset signifikant

5.3.1.3. Überleben nach Geschlecht

In unserem Patientenkollektiv leben Frauen (n = 13) im Median 8,5 (2; 56) Monate, Männer (n = 61) leben 10,5 (2; 38) Monate. Die 1-Jahresüberlebensrate liegt bei Frauen bei 38,5%, bei Männern bei 41%. In diesem Kollektiv finden sich keine signifikanten Unterschiede.

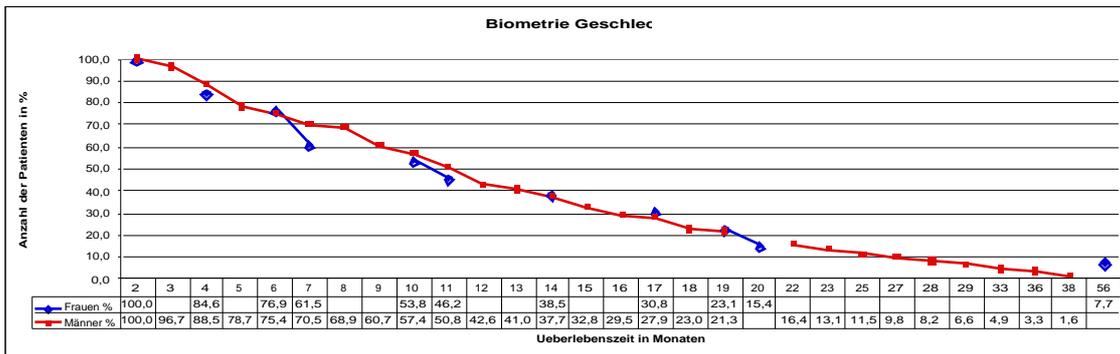


Diagramm 13.: Überleben in Monaten Frauen (n = 13) / Männer (n = 61)

Ülz in Monaten	Chi 2
3	0,153
6	0,401
9	0,054
12	0,028
18	0,019
24	0,159

Tab. 32.: Überlebenszeit und Chi-2-Werte

=> ø signifikant

5.3.1.3. Überleben nach Stadium

Patienten mit Stadium III B (n = 30) haben eine mediane Überlebenszeit von 11,5 (2; 38) Monaten, die Patienten mit Stadium IIIA (n= 2) leben 28 und 29 Monate nach Therapiebeginn. Mit lokal fortgeschrittenem Tumor leben 50% der Patienten mehr als ein Jahr, 15,6% leben mehr als zwei Jahre.

Das mediane Überleben der Patienten mit metastasiertem Stadium (n=42) beträgt in dieser Erhebung 8,5 (2; 56) Monate. 33,3 % der Behandelten leben länger als ein Jahr, 7,1% länger als zwei Jahre.

Diese Differenz stellt beim Zeitpunkt von 3, 6 und 9 Monaten ein mit $p < 0,05$ signifikant günstigeres Ergebnis der Patienten im Stadium III dar.

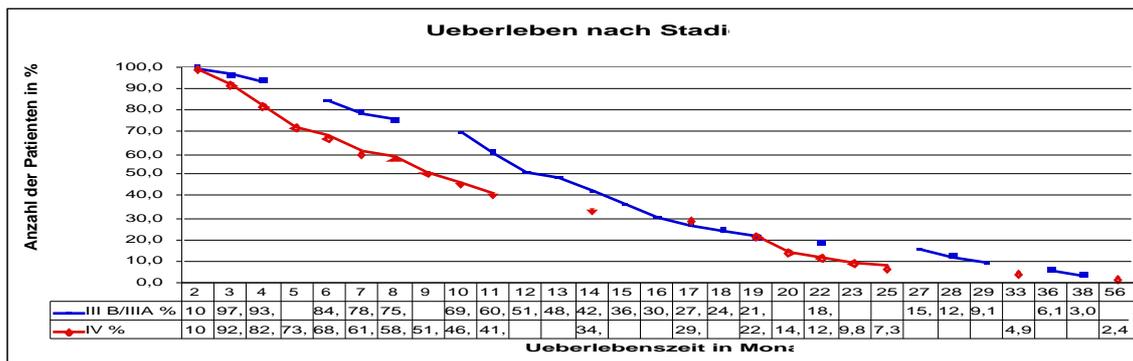


Diagramm 14.: Überleben in Monaten Stadium III B/ III A (n = 32) / Stadium IV (n=42)

Ülz in Monaten	Chi 2
3	4,310
6	4,002
9	5,251
12	2,093
18	0,002
24	1,3552

Tab. 33.: Überlebenszeit und Chi-2-Werte, $\Rightarrow p < 0,05$ bei 3, 6 und 9 Monaten

5.3.2. Überleben nach Therapien

5.3.2.1. Überleben nach Therapieansatz und Stadium

A) Taxanhaltige/ Taxanfreie Therapie

Vergleicht man taxanhaltige mit taxanfreien Chemotherapien, so findet sich kein signifikanter Unterschied für das Überleben der Patienten. Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit taxanhaltiger Therapie beträgt 11 (3; 38) Monate, mit taxanfreier Therapie 10 (2; 56) Monate. Auch die Einjahresüberlebensrate unterscheidet sich mit 40% bei taxanhaltigen und 41 % bei taxanfreien Therapien kaum. Allerdings liegt die Überlebensrate der Patienten, die länger als zwei Jahre leben mit 12,8% bei taxanfreier Therapie etwas besser als mit 8,6% bei taxanhaltiger Therapie.

Bei einer Patientin, die Taxan erhielt, ist nur das Überleben bis zum Beobachtungsende bekannt (15 Monate).

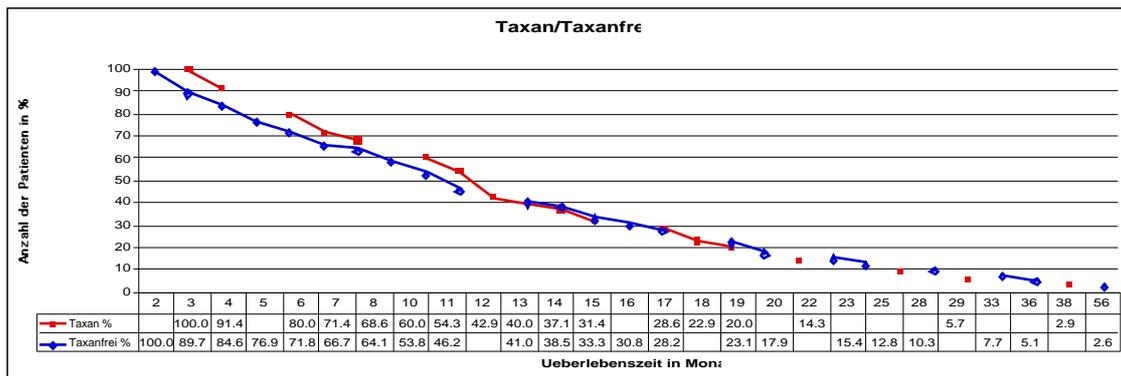


Diagramm 15.: Überleben in Monaten mit taxanhaltiger (n =35) / taxanfreier Therapie(n=39)

Ülz in Monaten	Chi 2
3	0,802
6	0,195
9	0,285
12	0,008
18	0,103
24	0,345

Tab. 34.: Überlebenszeit und Chi-2-Werte, => ø signifikant

Im Stadium III A und III B haben Patienten mit taxanhaltiger Therapie eine mediane Überlebenszeit von 11,5 (4; 38) Monaten (n = 24), mit taxanfreier Therapie von 14 (2;36) Monaten (n= 8). Signifikante Unterschiede bestehen zwischen den Überlebenszeiten der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom nicht. Die Einjahresüberlebensrate der Patienten mit Taxantherapie und Stadium III beträgt 45,8%, der Patienten mit taxanfreier Behandlung 62,5%.

Patienten im Stadium IV überleben mit taxanhaltiger Therapie im Median 5 (3; 22) Monate (n = 11), mit taxanfreier Therapie 9,5 (2; 56) Monate (n = 31). Auch hier finden sich keine signifikanten Differenzen zwischen unterschiedlichen Chemotherapien. Im metastasierten Stadium leben 27,3 % der Patienten mit Taxantherapie mehr als ein Jahr, 38,7% mit taxanfreier Therapie.

Vergleicht man Patienten mit Stadium III und IV innerhalb taxanhaltiger Therapie so ergeben sich signifikant bessere Ergebnisse für lokal fortgeschrittene Tumore bei 3 Monaten ($p < 0,01$), 6 und 9 Monaten (jeweils $p < 0,05$). Innerhalb taxanfreier Therapien finden sich keine signifikanten Unterschiede der Überlebenszeiten zwischen Stadium III und IV.

B) Behandlung mit und ohne Strahlentherapie

Radiochemotherapien weisen signifikant bessere Überlebenszeiten bei 3, 6 und 9 Monaten auf. Das mediane Überleben der Patienten mit Strahlentherapie beträgt 12,5 (3; 56) Monate, ohne Strahlentherapie 7 (2; 33) Monate. Auch die Einjahres- und Zweijahresüberlebensrate unterscheidet sich deutlich mit 50% und 16,7% bei Radiochemotherapien, und 31,6% und 5,3% bei Therapien ohne Radiatio. Bei einer Patientin, die keine Radiatio erhielt, ist nur das Überleben bis zum Beobachtungsende bekannt (15 Monate).

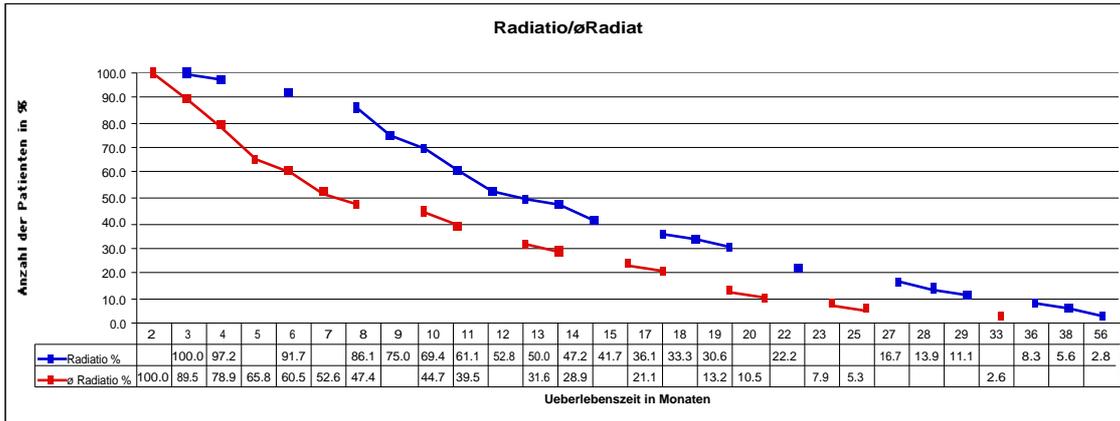


Diagramm 16.: Überleben in Monaten mit Strahlentherapie (n=36)/ ohne Strahlentherapie(n=38)

Ülz in Monaten	Chi 2
3	5,779
6	9,673
9	4,598
12	2,602
18	3,302
24	2,493

Tab. 35.: Überlebenszeit und Chi-2-Werte

=> ø signifikant bei 12, 18 und 24 Monaten

p < 0,05 bei 3 und 9 Monaten, p < 0,01 bei 6 Monaten

Im Stadium IIIA und IIIB haben Patienten mit Strahlentherapie eine mediane Überlebenszeit von 14 (4; 38) Monaten (n = 25), ohne Strahlentherapie von 7 (2; 16) Monaten (n = 7). Signifikant bessere Ergebnisse finden sich bei keinem der beiden Therapieansätze.

Mit Radiatio leben 56% der Therapierten mehr als ein Jahr, ohne Radiatio 28,6%.

Patienten mit Stadium IV und Radiatio überleben im Median 9 (3; 56) Monate (n = 11), ohne Radiatio 7 (2; 33) Monate (n = 31). Die Einjahresüberlebensrate der Patienten mit Radiochemotherapie liegt bei 36,4%, ohne Strahlentherapie bei 32,3 %. Auch hier finden sich keine signifikanten Unterschiede.

Vergleicht man Patienten mit Stadium III und IV innerhalb Radiochemotherapien, so ergeben sich signifikant bessere Ergebnisse für lokal fortgeschrittene Tumore bei

9 Monaten ($p < 0,05$). Innerhalb der Therapien ohne Strahlentherapie finden sich keine signifikanten Unterschiede.

5.3.2.2. Überleben nach Remissionsverhalten

A. Gesamtes Patientengut

Im gesamten Patientengut liegt die mediane Überlebenszeit der Responder bei 15 (6; 56) Monaten, der Non-Responder bei 7 (2; 36) Monaten. Fast Zweidrittel (63,6%) der Patienten mit Remission überleben länger als ein Jahr, bei Patienten ohne Remission sind es dagegen nur 22%. Auch die Zweijahresüberlebensrate unterscheidet sich deutlich mit 18,2% bei Respondern gegenüber 4,9% bei Patienten ohne Ansprechen auf die Therapie. Diese Ergebnisse sind bei 3, 6, 9, 12 und 18 Monaten mit $p < 0,01$ signifikant.

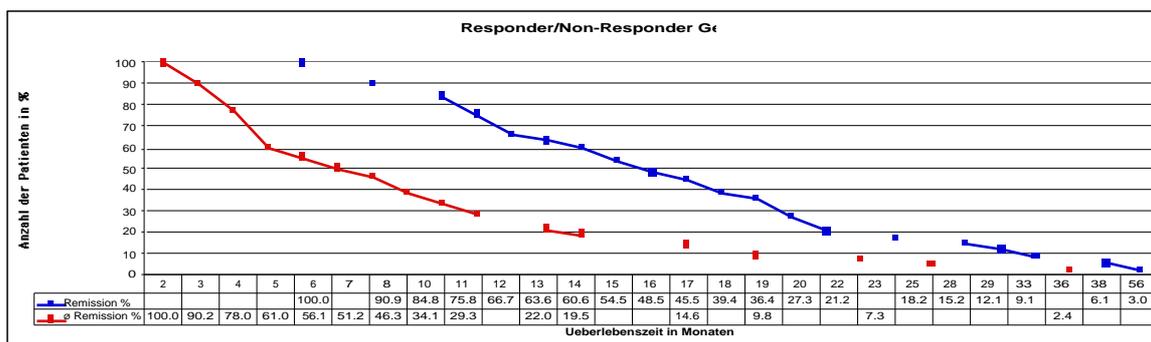


Diagramm 17.: Überleben in Monaten der Responder (n = 33) / Non-Responder (n = 41)

Ülz in Monaten	Chi 2
3	8,247
6	13,446
9	19,151
12	13,180
18	7,638
24	3,356

Tab. 36.: Überlebenszeit und Chi-2-Werte

=> \emptyset signifikant bei 24 Monaten, $p < 0,01$ bei 3, 6, 9, 12 und 18 Monaten

B. Responder / non-Responder nach Therapien

a) Taxanhaltige/ Taxanfreie Therapie

Patienten, die auf taxanhaltige Therapie ansprechen, leben im Median 13,5 (6; 38) Monate, mit Ansprechen auf taxanfreie Therapie 17 (8; 56) Monate. Mit Remission des Tumors beträgt die Einjahresüberlebensrate der Patienten mit Taxantherapie 55%, die der Patienten mit taxanfreier Behandlung 73,3%. Diese Ergebnisse unterscheiden sich nicht signifikant.

Auch beim Ueberleben der Patienten ohne Ansprechen auf die Therapie finden sich keine signifikanten Unterschiede. Mit Taxan beläuft es sich im Median auf 7,5 (3; 27) Monate, mit taxanfreier Therapie auf 6 (2; 36) Monate. Auch der Anteil der Patienten, die länger als ein Jahr leben unterscheidet sich nur geringfügig (Einjahresüberlebensrate mit Taxan : 23,5%, ohne Taxan : 20,8%).

b) Behandlung mit und ohne Strahlentherapie

Patienten, die eine Remission unter einer Radiochemotherapie erreichen, leben im Median 5 (1; 38) Monate, mit Ansprechen auf Behandlungen ohne Strahlentherapie 16 (6; 25) Monate. Das Einjahresüberleben liegt mit Radiochemotherapie bei 18,2%, ohne Strahlentherapie bei 63,6%. Patienten deren Tumor auf Chemotherapien ohne Strahlentherapie anspricht, leben signifikant länger als mit Radiochemotherapien bei 3, 6, 9 und 12 Monaten ($p < 0,05$ bei 3 Monaten, $p < 0,01$ bei 6, 9, 12 Monaten).

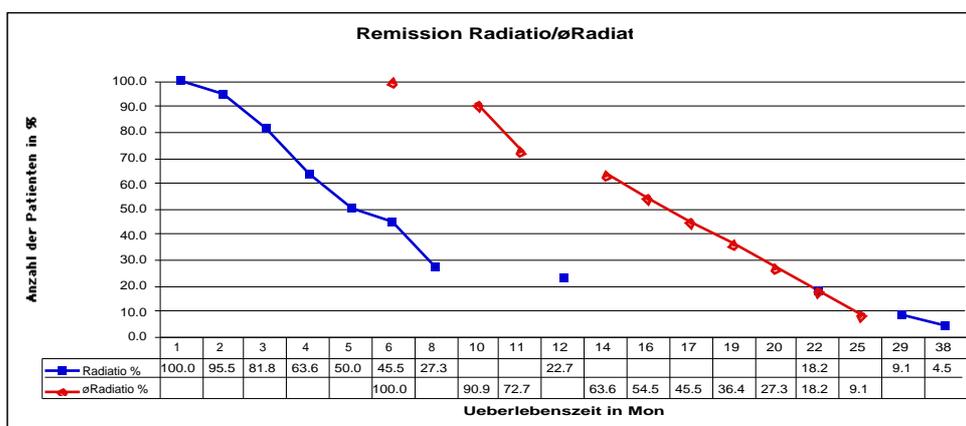


Diagramm 18.: Überleben der Responder mit Strahlentherapie (n=22) / ohne Strahlentherapie (n=11)

Ülz in Monaten	Chi 2
3	5,280
6	11,889
9	13,750
12	6,818
18	1,320
24	0,0

Tab. 37.: Überlebenszeit und Chi-2-Werte

=> \emptyset signifikant bei 18 und 24 Monaten,

$p < 0,05$ bei 3 Monaten , $p < 0,01$ bei 6, 9 und 12 Monate

Die mediane Überlebenszeit der Non-Responder mit Strahlentherapie beträgt 9,5 (3; 36) Monate, die Einjahresüberlebensrate 28,6%. Patienten, deren Tumor mit Chemotherapie ohne Strahlentherapie keine Remission zeigt leben im Median 5 (2; 23) Monate und 18,5% leben länger als ein Jahr. Das Überleben der Patienten mit Radiochemotherapie ist bei 6 und 24 Monaten signifikant besser.

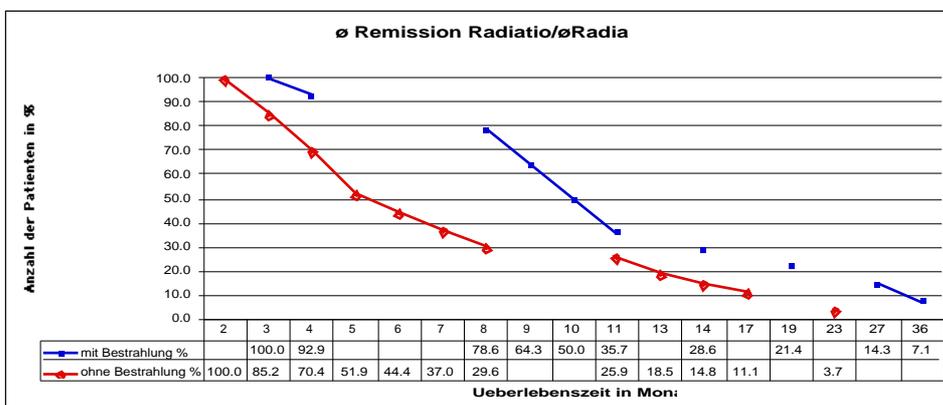


Diagramm 19.: Überleben der Non-Responder mit Strahlentherapie (n = 14) / ohne Strahlentherapie (n = 27)

Ülz in Monaten	Chi 2
3	2,721
6	6,366
9	2,376
12	0,544
18	3,289
24	4,055

Tab. 38.: Überlebenszeit und Chi-2-Werte

=> ø signifikant bei 3, 9, 12, 18 Monaten,
 p < 0,05 bei 6, 24 Monaten

5.3.2.3. Überleben nach kompletter Therapie oder Abbruch

A. Gesamtes Patientengut

Patienten mit kompletter Therapie leben im Median 12,5 (6; 33) Monate, Patienten mit Abbruch der Therapie 8 (2; 56) Monate. 50% der Patienten mit abgeschlossener Therapie und 35,4 % mit Behandlungsabbruch leben mehr als ein Jahr. Es zeigt sich ein signifikant besseres Überleben der Patienten mit Therapieabschluss bei 3, 6 und 9 Monaten.

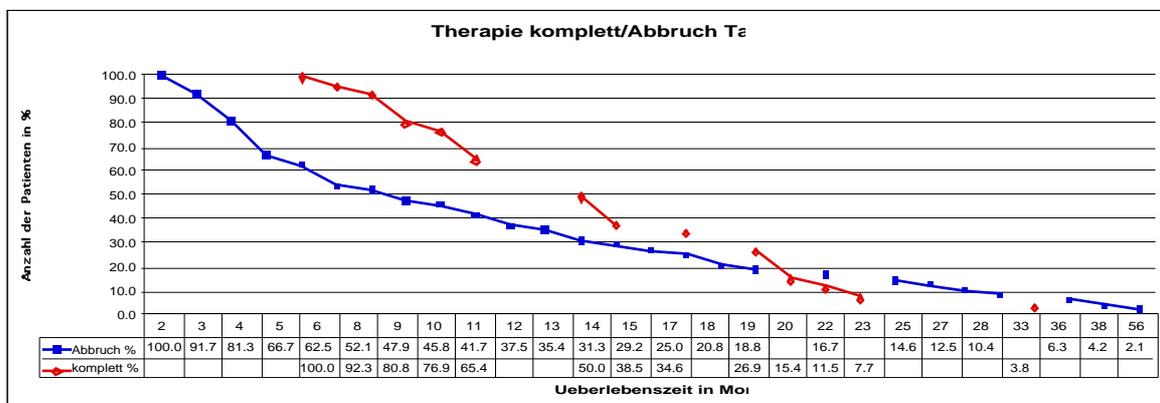


Diagramm 20.: Überleben in Monaten komplette Therapie (n = 26) / Abbruch (n = 48)

Ülz in Monaten	Chi 2
3	5,550
6	13,880
9	6,642
12	1,488
18	0,665
24	2,017

Tab. 39.: Überlebenszeit und Chi-2-Werte

=> \emptyset signifikant bei 12, 18 und 24 Monaten,

$p < 0,05$ bei 3 Monaten

$p < 0,01$ bei 6 und 9 Monate

B) Komplette Therapie /Abbruch nach Therapien

a) Taxanhaltige/ Taxanfreie Therapie

Vergleicht man das Ueberleben mit taxanhaltigen oder taxanfreien Behandlungsansätzen, so finden sich sowohl bei Therapien, die wie geplant durchgeführt werden konnten, als auch bei denen mit Abbruch keine signifikanten Unterschiede.

Patienten ohne Abbruch der taxanhaltigen Therapie leben im Median 12,5 (6; 22) Monate, mit kompletter taxanfreier Therapie 12,5 (7; 33) Monate. Auch die Einjahresüberlebensrate von 50% unterscheidet sich bei beiden Therapieansätzen nicht. Das mediane Überleben der Patienten mit Therapieabbruch beträgt mit Taxan 10 (3; 38) Monate, die Einjahresüberlebensrate 34,8%. Patienten ohne Taxan leben im Median 6 (2; 56) Monate und 36% leben mehr als ein Jahr.

b) Behandlung mit und ohne Strahlentherapie

Bei den Therapien mit und ohne Radiatio finden sich signifikante Unterschiede im Ueberleben nur bei Behandlungen mit Abbruch.

Patienten, die ihre Therapie wie geplant erhielten leben im Median mit Strahlentherapie

11 (6; 22) Monate, ohne Strahlentherapie 14 (7; 33) Monate. Diese Unterschiede sind nicht signifikant. Das Einjahresüberleben der Patienten mit Radiochemotherapie ist mit 38,5% deutlich niedriger als ohne Radiatio (61,5%).

Patienten mit Abbruch der Strahlentherapie leben im Median 14 (3; 56) Monate, signifikant besser als Patienten ohne Strahlentherapie mit 4 (2; 25) Monate. Die Einjahresüberlebensrate der Patienten mit Radiatio liegt bei 56,5%, mit Chemotherapie ohne Strahlentherapie bei 16%.

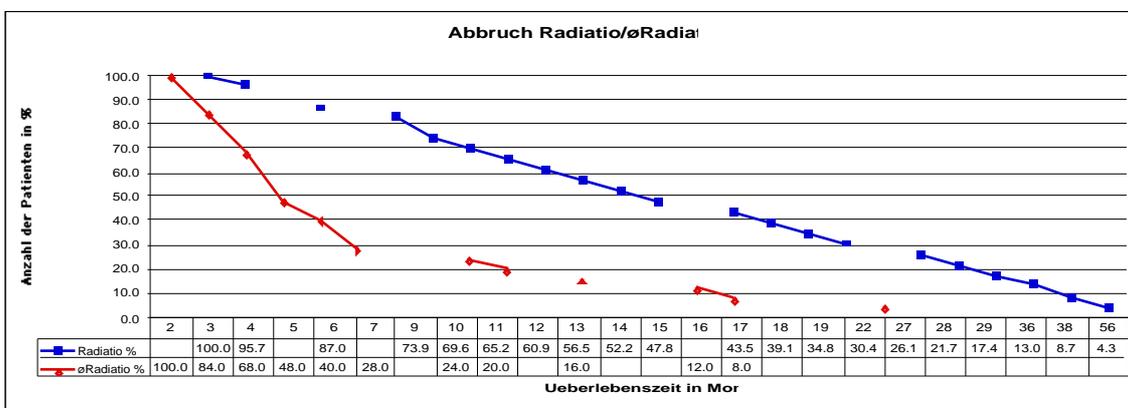


Diagramm 21. : Überleben in Monaten Abbruch der Therapie mit (n = 23) / ohne Strahlentherapie (n = 25)

Ülz in Monaten	Chi 2
3	6,013
6	14,390
9	10,018
12	8,599
18	7,451
24	4,691

Tab. 40.: Überlebenszeit und Chi-2-Werte

=> $p < 0,05$ bei 3 und 24 Monaten,
 $p < 0,01$ bei 6, 9, 12 und 18 Monaten

5.3.3. Überleben nach Karnofsky-Index

5.3.3.1. Patienten gesamt

Patienten mit einem Karnofsky-Index von über 70 zu Beginn der Therapie leben im Median 11,5 (2; 56) Monate, mit einem Karnofsky-Index von unter oder gleich 70 im Median 6,5 (2; 29) Monate. Signifikant ist diese Differenz bei 3, 9 und 12 Monaten ($p < 0,05$). Die Einjahresüberlebensraten unterscheiden sich mit 49% bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (WHO Grad 0-1) und 19% bei Patienten mit reduzierter Leistungsfähigkeit (WHO Grad 2-4). Dagegen ist dieser Unterschied nach 2 Jahren nahezu ausgeglichen (9,8% und 9,5%).

Bei zwei Patienten ist der Karnofsky-Index nicht dokumentiert, sie überleben 11 und 36 Monate. Nicht in die Überlebensanalyse einbezogen wurde eine Patientin mit Karnofsky-Index über 70, da bei ihr nur das Überleben bis zum Beobachtungsende bekannt ist (15 Monate). Sie erhielt eine taxanhaltige Chemotherapie ohne Strahlentherapie.

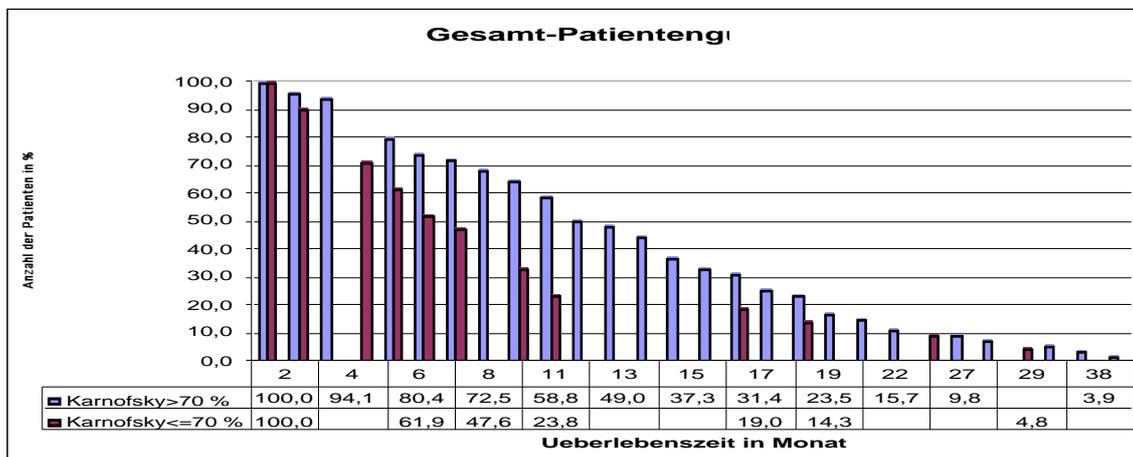


Diagramm 22.: Überleben nach Karnofsky-Index von > 70 (n = 51) / von <= 70 (n = 21)

Ülz in Monaten	Chi 2
3	5,344
6	2,723
9	5,183
12	4,911
18	0,504
24	0,055

Tab. 41.: Überlebenszeit und Chi-2-Werte

=> $p < 0,05$ bei 3, 9 und 12 Monaten

5.3.3.2. Taxanhaltige/ Taxanfreie Therapie

Bei zwei Patienten mit taxanfreier Therapie ist der Karnofsky-Index nicht dokumentiert, sie überleben 11 und 36 Monate.

Patienten mit einem Karnofsky-Index von über 70 und taxanhaltiger Therapie leben im Median 11 (3; 38) Monate, mit taxanfreier Therapie 11,5 (2; 56) Monate. Auch die Einjahresüberlebensraten unterscheiden sich mit 46,2% bei taxanhaltigen und 52% bei taxanfreien Therapien kaum.

Bei einem Karnofsky-Index von unter oder gleich 70 leben Patienten mit taxanhaltiger Therapie im Median 8 (3; 29) Monate, 22,2% leben länger als ein Jahr. Mit taxanfreier Therapie beträgt das mediane Überleben 5,5 (2; 25) Monate, die Einjahresüberlebensrate 16,7%. Hier gibt es keine signifikanten Unterschiede.

5.3.3.3. Behandlung mit oder ohne Strahlentherapie

Bei zwei Patienten mit taxanfreier Therapie ist der Karnofsky-Index nicht dokumentiert, sie überleben 11 und 36 Monate.

Mit einem guten Allgemeinzustand haben Patienten mit Radiochemotherapie eine mediane Überlebenszeit von 13,5 (3; 56) Monaten und eine Einjahresüberlebensrate von

53,6%. Patienten ohne Strahlentherapie leben im Median 10 (2; 33) Monate, 43,5% leben länger als ein Jahr. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapieansätzen.

Bei einem Karnofsky-Index von unter oder gleich 70 leben Patienten mit Strahlentherapie im Median 9 (8; 29) Monate, ohne Strahlentherapie 5 (2; 25) Monate. Es leben 27% der Patienten mit Radiatio und 14,3% ohne Radiatio länger als ein Jahr. Signifikant bessere Ergebnisse mit Radiochemotherapie bestehen bei 3 und 6 Monaten.

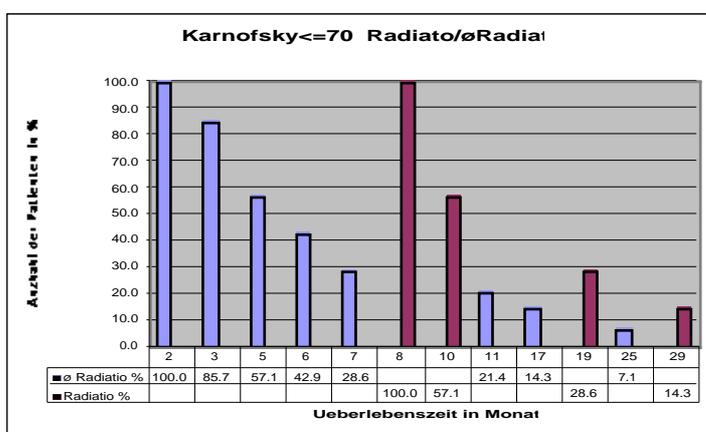


Diagramm 23.: Überleben nach Karnofsky-Index von ≤ 70 zu Beginn der Therapie mit Strahlentherapie (n = 6) / ohne Strahlentherapie (n = 13)

Ülz in Monaten	Chi 2
3	4,200
6	9,546
9	2,679
12	0,618
18	1,75
24	0,276

Tab. 42.: Überlebenszeit und Chi-2-Werte $\Rightarrow p < 0,05$ bei 3 Monaten , $p < 0,01$ bei 6 Monaten

6. Diskussion

6.1. Therapien

6.1.1. Häufigkeit der verwendeten Therapieschemata, Modifikationen

6.1.1.1. Taxanhaltige/ Taxanfreie Therapie

Für diese Analyse wurden nur Studien zum Vergleich herangezogen, die Chemo- und Radiochemotherapien mit dem Taxan Paclitaxel (Taxol) in Kombination mit Carboplatin, bzw. für taxanfreie Therapieansätze mit dem Platinsalz Carboplatin in Kombination mit Etoposid verwenden. Diese entsprechen den in dieser Untersuchung angewendeten Therapieschemata.

In der Literatur finden sich bei den taxanhaltigen Therapien überwiegend Taxol-Carboplat-Kombinationen, zum Teil als Radiochemotherapien. Das in dieser Erhebung verwendete Schema mit einer Carboplat Dosis von AUC 5 und 6 finden sich bei den meisten Autoren mit AUC 6 ([11],[13],[14],[16],[17],[18],[21],[22],[27],[30],[45],[48]) bzw. einigen mit einer Dosis von 7 ([31],[33]) und 7,5 ([34]).

Die Taxol Dosis von 175 mg / m² in dieser Analyse liegt im Mittelbereich der verglichenen Taxantherapien (135 – 225 mg / m²) (siehe auch Tabelle im Anhang). Vergleichbar mit der Taxol-Studie sind die Therapieschemata von Choy '98/00 und Willner '01 ([11],[13],[56]). Beide Radiochemotherapien verwenden niedrig dosiertes Taxol als Radiosensitizer, allerdings wird diese bei Choy vor der hochdosierten Chemotherapie verabreicht, im Gegensatz zu Willner und der hier dargestellten Analyse.

Bei den taxanfreien Therapien des inoperablen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms sind zur Zeit Kombinationen mit einem Platinsalz Standard der multimodalen Therapie ([32]). So finden sich in der Literatur zahlreiche Studien mit der Kombination des Platinsalzes Carboplatin mit Etoposid, die auch in dieser Erhebung die Standardtherapie ist.

Die Angabe der Dosierung von Carboplatin erfolgt in den meisten Studien in mg / m². Wie im Manual 2000 des Tumorzentrums München für Kombinationstherapien empfohlen ([49]) wird auch in der vorliegenden Arbeit die Dosierung nach AUC 5 verwendet. Diese beiden Angaben sind nicht direkt vergleichbar. Allerdings ist die Tagesdosis in dieser Erhebung auf maximal 300 mg / m² limitiert und dadurch mit den Angaben der anderen Studien vergleichbar, deren Dosierungen zwischen 200 und 350 mg /m² liegen ([4], [23], [25], [26], [29], [37], [39], [58]).

Die verwendete Etoposid Dosis der vorliegenden Erhebung liegt mit 100 mg / m² pro Tag im Mittelbereich der verglichenen Studien mit 50 bis 120 mg/ m² pro Tag.

Zu Modifikationen der geplanten Therapie im Sinne von Zyklusverschiebung oder Änderung der Dosis und deren Ursachen gibt es in der Literatur wenige Angaben ([17],[33]). In den dargestellten Ergebnissen lassen sie sich bei taxanhaltigen ebenso wie bei taxanfreien Therapien vor allem auf Nebenwirkungen der Behandlung und Fortschreiten des Tumors zurückführen.

6.1.1.2. Behandlung mit und ohne Strahlentherapie

In den letzten Jahren wurde die Radiochemotherapie auf Platinbasis zur Standardbehandlung des fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC. Seit einiger Zeit werden auch neuere Chemotherapeutika mit Erfolg angewendet, unter ihnen das in vielen Studien untersuchte Paclitaxel (Taxol) ([55]).

Sowohl bei dem untersuchten Patientenkollektiv als auch bei den zu Vergleich herangezogenen Studien (siehe Tabelle im Anhang) finden sich Radiochemotherapien mit simultaner oder konsolidierender Strahlentherapie. Die Gesamtdosis liegt bei den meisten Autoren zwischen 60 und 70 Gy, eine Ausnahme bildet die Untersuchung von Jeremic ([25]) mit deutlich geringeren 14 Gy. Die Fraktionierung folgt bei der vorliegenden Studie und dem Grossteil der Autoren dem konventionellen Standard ([2]) mit 5 Strahlentherapien pro Woche je 1,8 bis 2 Gy. Nur Choy verwendet in einer neueren Studie ([13]) die hyperfraktionierte Radiatio mit 1,1 bis 1,3 Gy zweimal täglich. Eine Uebersicht der Chemotherapien ohne Radiatio findet sich in einer Tabelle im Anhang.

6.1.2. Komplette Therapie/ Abbruch, Abbruchursachen

6.1.2.1. Taxanhaltige / taxanfreie Therapien

Angaben zu einem Anteil der wie geplant durchgeführten oder abgebrochenen Therapien finden sich in der Literatur kaum. Einzig Langer CJ ([33]) berichtet von 59% seiner Patienten mit kompletter (taxanhaltiger) Therapie. Im vorliegenden Patientenkollektiv liegt die Rate niedriger, 47,2% der Patienten mit taxanhaltiger Therapie und 35,9% der Patienten mit taxanfreier Therapie konnten diese wie geplant erhalten. Taxanhaltigen Chemotherapien schneiden in Bezug auf die Abbruchrate deutlich besser ab als Behandlungen ohne Taxan.

Zu Ursachen der Therapieabbrüche findet sich wiederum nur bei Langer CJ die Angabe von 37% unerwarteten Hospitalisationen während der Behandlung, jedoch keine Informationen zu Abbruchursachen. Diese unterscheiden sich im eigenen Patientengut nach Therapieansatz. Chemotherapien mit Taxan werden vor allem wegen Therapie Nebenwirkungen (63,9%) abgebrochen, bei taxanfreien Therapien überwiegen die Reduktion des Allgemeinzustandes nach Chemotherapiegabe (24%) und die Anzahl der Todesfälle nach dem letzten Zyklus (20%). Patienten mit taxanfreier Behandlung verweigerten die Fortsetzung ihrer Therapie deutlich öfter.

6.1.2.2. Behandlung mit und ohne Strahlentherapie

Auch hier gibt es bei den Autoren kaum Aussagen zu Abbrüchen ihrer Therapieansätze. Bei den Chemotherapien ohne Strahlentherapie werden in der eigenen Untersuchung deutlich weniger Therapien abgeschlossen als bei den Radiochemotherapien.

Analysiert man die Abbruchursachen der vorliegenden Untersuchung, so fällt der hohe Anteil an Therapienebenwirkungen bei den Radiochemotherapien auf, insbesondere der Taxol-Studie. Dagegen überwiegen bei den Chemotherapien ohne Strahlentherapie die Reduktion des Allgemeinzustandes und die Anzahl der Todesfälle nach dem letzten Zyklus.

Damit wird die Differenz zwischen Patienten die ihre Therapie mit Radiatio verweigerten (36,1%) und Patienten ohne Radiatio (10,3%) verständlich.

6.1.3. Nebenwirkungen

6.1.3.1. Taxanhaltige/ Taxanfreie Therapie

In der eigenen Untersuchung treten bei Therapien mit Taxan Nebenwirkungen häufiger auf als bei taxanfreien Behandlungen. Nicht hämatologische Nebenwirkungen überwiegen bei taxanhaltigen Therapien, Myelosuppression dagegen bei taxanfreien Ansätzen. Diese Ergebnisse stimmen mit den Literaturangaben überein.

Häufige nicht hämatologische Nebenwirkungen taxanhaltiger Therapien sind Neuropathie, Myalgie und Arthralgie ([14], [16], [17], [19], [21], [27], [30], [31], [33], [34], [45], [48]). Die Angaben liegen zwischen 9,7% und 34% der Neuropathien Grad 2 bis 3 ([16], [17], [21], [22], [48]). Tendenziell treten diese vermehrt bei Gaben unter 3 Stunden ([14]) und hohen Konzentrationen über 200 mg/m² auf ([46]). Darin mag der Grund des geringen Vorkommens im eigenen Patientengut liegen, hier sind diese Nebenwirkungen mit Gabe der Taxol-Kombination von 175 mg/m² über drei Stunden deutlich weniger ausgeprägt als bei den Vergleichsautoren.

Dominierende Nebenwirkung der taxanfreien Therapien sind Blutbildveränderungen ([26], [37], [39]). Die Angaben bewegen sich zwischen 19 % hämatologischer Nebenwirkungen Grad 3 ([25]) und 74 % Grad 3-4 ([39]). Die Anzahl der Patienten mit Leukozytopenien Grad 3-4 liegt bei der eigenen Untersuchung mit 23,1% zwischen den Angaben von Weynants ([58]) mit 3,4% und Lau '98 ([37]) mit 50%.

Thrombozytopenien sind mit 2,6% ähnlich vertreten wie bei Weynants mit 3,4%, jedoch deutlich seltener als bei Lau '98 mit 23% .

Zu den oft vorkommenden hämatologischen Nebenwirkungen zählt auch die Anämie. Im Gegensatz zu Leukozytopenien und Thrombozytopenien ist sie bei den taxanhaltigen Therapien häufiger anzutreffen als bei taxanfreien Behandlungen. Diese Ergebnisse bestätigen auch die Literaturangaben ([33], [58]). Allerdings liegt der Anteil der Anämien im eigenen Patientenkollektiv für beide Therapieansätze höher als bei den verglichenen Studien angegeben.

6.1.3.2. Behandlung mit und ohne Strahlentherapie

Dominierende Nebenwirkung der Strahlentherapien sind die Folgen der Radiatio, vor allem Oesophagitis und Pneumonitis ([11], [13], [34], [36], [54], [56]). Dies stimmt mit den Ergebnissen der vorliegenden Analyse überein.

Lediglich Jeremic ' 99 und Lau ' 98 ([25], [37]) geben Myelotoxizität als Hauptnebenwirkung ihrer Therapieansätze mit Radiatio an.

Bei den Chemotherapien ohne Strahlentherapie stehen hämatologische Nebenwirkungen, insbesondere Leukozytopenien nach WHO Grad 3-4, im Vordergrund, daneben treten Neuropathien und Myalgien häufig auf ([14], [16], [17], [22], [26], [30], [31], [33],[34], [39], [46], [48]). Im eigenen Patientengut dagegen ist die Dominanz der Blutbildveränderungen bei Patienten ohne Radiatio nicht zu finden. Insgesamt sind hier weniger Patienten von Nebenwirkungen betroffen als bei Radiochemotherapien.

6.2. Therapieerfolg

6.2.1. Taxanhaltige / taxanfreie Therapie

6.2.1.1. Ansprechen nach Chemotherapieansatz

Die Chemotherapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms, insbesondere in den fortgeschrittenen Stadien, ist immer noch unbefriedigend. Die Remissionsraten liegen bei den metastasierten Sadien deutlich unter 40%, meist zwischen 20 und 30% ([49]). Im eigenen Patientengut liegen die Remissionsraten vergleichsweise besser. Dies kann an der Definition der Ansprechrate in dieser Analyse liegen, die den Krankheitsstillstand ebenso wie partielle und komplette Remissionen in den Therapieerfolg einbezieht. Insofern sind die Remissionsraten nicht immer direkt mit der Literatur vergleichbar.

Taxanfreie Therapien schneiden mit einer Remissionsrate von 38,5% deutlich besser ab als in den Literaturangaben mit 15% ([4]) bis 29% ([37]), im Median 21,7% ([4],[25],[26],[29] , [37] , [39] , [58]). Vergleichsweise günstiger liegt die Ansprechrate taxanhaltiger Kombinationen. Mit 50 % ist sie im Bereich der Angaben anderer Studien zu finden, deren Remissionsraten zwischen 25,6% ([30]) und 88% ([56]), im Median bei 48,6% liegen ([5], [13], [14], [16], [17], [18], [21], [22], [27], [28], [30], [31], [33], [34], [36], [46], [48], [56]). Noch klarer wird das günstigere Abschneiden taxanhaltiger Therapien beim Vergleich des Anteils partieller Remissionen mit 22,2 % gegenüber 5,2% bei taxanfreien Behandlungen. Hier liegen die eigenen Ergebnisse mit taxanhaltigem Ansatz ähnlich wie die des Vergleichskollektivs mit 29,4% partieller Remissionen im Median (17,2% bis 71,4%) ([13], [16], [17], [18], [21], [22], [27],[30], [31], [33], [48]). Partielle Remissionen mit Therapien ohne Taxan dagegen liegen in der Literatur mit 12,5% im Median (7% bis 21%) deutlich besser als beim eigenen Patientenkollektiv ([4], [25], [39], [58]).

In Bezug auf die Remissionsdauer schneidet unser Kollektiv mit beiden Therapieansätzen schlechter ab als Vergleichskollektive ([16], [17] , [27] , [30] , [33],[34],[48]). Mit 3,5 Monaten für Therapien mit Taxan liegt sie im unteren Bereich der Daten anderer Studien mit 3,4 ([16]) bis 9 Monaten ([11]). Die rezidivfreie Zeit der Patienten mit taxanfreier Behandlung ist mit 4,5 Monaten durchaus mit den Literaturangaben zu vergleichen ([25], [26], [39]).

Dieses Ergebnis lässt sich vielleicht durch die getrennte Betrachtung des Verlaufs von Primärtumor und Metastasen erklären (siehe 5.2.1. B. und C.). Hier liegen sowohl die Remissionsraten als auch die Remissionsdauer höher als bei der Gesamtbeurteilung. Der Grund mag in der häufigen Ueberschneidung stabiler Primärtumoren mit frühem Metastasenwachstum (oder umgekehrt) liegen. Hierzu gibt es bei den verschiedenen Autoren kaum Angaben, sodass ein Vergleich mit den eigenen Ergebnissen nicht möglich ist.

Bei beiden Therapieansätzen ist die Remissionsrate der Metastasen höher als die des Primärtumors, die Dauer der Remission dagegen ist bei taxanhaltigen Therapien kürzer, bei taxanfreien im Median gleichlang wie die des Primärtumors. Metastasen sprechen also besser als der Primärtumor auf beide Chemotherapieansätze an, allerdings ist das

Wachstum der Metastasen, vor allem bei Behandlungen mit Taxan aggressiver, das heisst die Rezidivrate höher.

Insgesamt zeigt die Verwendung neuerer Kombinationen aus einem Taxan und einem Platinpräparat einen Trend zu höheren Remissionsraten als ältere Platin - Kombinationen. Hier stimmen die Daten anderer Studien ([13] ,[35]) mit den Ergebnissen des eigenen Patientenkollektivs überein. Im Gegensatz zu Belani CP ([5]) sind in der vorliegenden Analyse allerdings keine signifikanten Unterschiede zu erkennen.

6.2.1.2. Komplette Therapie / Abbruch

In der vorliegenden Analyse ist die Remissionsrate der Behandlungen, die wie geplant durchgeführt werden konnten, tendenziell besser als der von Therapien die abgebrochen werden mussten. Dies trifft sowohl für taxanhaltige als auch taxanfreie Therapien zu, allerdings ist dieser Unterschied nicht statistisch signifikant. Die Dauer der Remissionen unterscheidet sich dagegen nicht. In der Vergleichsliteratur finden sich hierzu keine Angaben.

6.2.2. Behandlung mit und ohne Strahlentherapie

6.2.2.1. Ansprechen nach Therapieansatz

In den letzten Jahren hat sich die platinhaltige Radiochemotherapie zur Standardbehandlung des fortgeschrittenen inoperablen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms entwickelt ([32], [55]). Trotz anfänglich vielversprechender Ergebnisse, vor allem mit Taxan-Kombinationen, bleibt das Hauptproblem des lokalen Tumorwachstums und der raschen Entwicklung von Fernmetastasen bestehen. In der eigenen Untersuchung zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) des Therapieerfolges der Behandlungen mit Radiatio gegenüber denen ohne Strahlentherapie.

Mit einer Remissionsrate von 61,1% erzielen Radiochemotherapien wesentlich günstigere Ergebnisse als reine Chemotherapien mit 28,2%. Auffällig ist beim Vergleich mit der Literatur die grosse Spannbreite der Angaben. So liegen bei den Therapien mit Radiatio die Remissionraten zwischen 28% ([25]) und 88% ([56]), im Median bei 59% ([11], [13], [25], [34], [36], [37], [56]). Dies ist mit den eigenen Resultaten vergleichbar.

Auch bei Behandlungen ohne Strahlentherapie liegen die Remissionsraten anderer Autoren ([4], [14], [16], [17], [18], [21], [22], [26],[28], [29], [30], [31], [33], [34], [39], [46], [48], [58]) mit im Schnitt 32,3% durchaus im Bereich der eigenen Daten.

In Bezug auf die Dauer der Remissionen bestätigt sich die Überlegenheit der Radiochemotherapien mit 4,5 im Vergleich zu 3 Monaten, allerdings ohne signifikanten Unterschied der Therapieansätze. Hier weisen die meisten Autoren etwas bessere Ergebnisse auf mit 5 ([25]) und 9 ([11]) Monaten bei den Radiochemotherapien, und 3 bis 7 Monaten bei Therapien ohne Radiatio ([16], [17], [26], [28], [30], [33], [34], [39], [48]).

Günstigere Ergebnisse der Radiochemotherapien zeigen sich auch bei der Auswertung des Primärtumors. Hier zeigen sich bei den partiellen Remissionen wie auch bei den stabilen Tumorverläufen signifikante Unterschiede der Ansprechraten. Dies bestätigen auch die meisten Autoren, wobei die Remissionsraten in der Literatur bei beiden Therapieansätzen im Durchschnitt höher liegen ([13], [16], [17], [18], [21], [22], [27], [30], [31], [33], [48]). Die eigenen Ergebnisse sind eher mit älteren Literaturangaben zu vergleichen ([4], [25], [39], [58]).

Vergleicht man die Dauer der Remission mit und ohne Radiatio, so unterscheidet sich diese sowohl bei der Entwicklung des Primärtumors wie auch der Fernmetastasen nicht signifikant. Tendenziell liegt die Radiochemotherapie wieder günstiger.

Bei beiden Therapieansätzen ist die Remissionsdauer der Metastasen kürzer und somit das Wachstum aggressiver als das des Primärtumors. Dies bestätigen auch einige Autoren ([32], [55]).

6.2.2.2. Komplette Therapie / Abbruch

Im eigenen Patientenkollektiv zeigt sich bei Therapien ohne Radiatio ein deutlich besserer Therapieerfolg geplanter im Vergleich zu abgebrochenen Therapien (50% im Vergleich zu 16% Remissionrate, 5 Monate gegenüber 2,5 Monaten Remissionsdauer). Stellt man die Ansprechrate abgebrochener Radiochemotherapien gegenüber Chemotherapien so ergibt sich ein signifikanter Unterschied.

In Bezug auf wie geplant durchgeführte oder abgebrochene Behandlungen zeigen Therapien mit Radiatio demgegenüber keine Unterschiede der Ansprechrate. Die kürzere Dauer der Remissionen bei kompletten Therapien verhält sich umgekehrt wie zu erwarten wäre.

In der zum Vergleich herangezogenen Literatur finden sich zu diesem Thema keine Daten.

6.3. Überleben

6.3.1. Überleben nach biometrischen Daten

6.3.1.1 Überleben gesamt

Bemühungen das Überleben von Patienten mit inoperablem, insbesondere des lokal fortgeschrittenen NSCLC zu verbessern ist das Ziel intensiver klinischer Untersuchungen der letzten 20 Jahre. Kürzliche Anstrengungen konzentrieren sich auf Kombinationen unterschiedlicher Modalitäten, also von Radio- und Chemotherapie, und die Verwendung neuerer Chemotherapeutika. Auch eine bescheidene Verbesserung des Überlebens solcher Patienten könnte einen grossen Einfluss auf die Krebssterblichkeit in Nord-Amerika, Europa und den meisten industrialisierten Ländern haben, da Lungenkrebs bei weitem die führende Ursache karzinombezogener Todesfälle ist ([28], [50]). Ältere Therapiekonzepte für fortgeschrittene Bronchialkarzinome, z.B. mit Cisplatin, erreichten selten mehr als eine mediane Überlebenszeit von 6 Monaten und

weniger als 20% der Patienten mit metastasiertem Stadium lebten länger als ein Jahr ([35]). Bei der für diese Untersuchung herangezogenen Vergleichsliteratur mit neueren Behandlungsansätzen liegen die Überlebenszeiten zwischen 4 und 20,5 Monaten, im Median bei 9,85 Monaten, die Einjahresüberlebensrate liegt im Median bei 44,8%. Dies lässt sich durchaus mit dem medianen Überleben von 10 Monaten und der Einjahresüberlebensrate von 40,5% im eigenen Patientenkollektiv vergleichen und stellt eine deutliche Verbesserung zu früheren Konzepten dar.

6.3.1.2. Überleben nach Alter

Betrachtet man das Überleben abhängig vom Alter, so zeigt sich bei Patienten unter 65 Jahren tendenziell eine längere Überlebenszeit, sowie eine bessere Einjahresüberlebensrate als bei älteren Patienten. Diese Ergebnisse der eigenen Untersuchung finden sich auch bei anderen Studien wieder ([40], [42], [49], [57]). Empfehlungen Chemotherapien bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nur bei ausgewählten, jüngeren Patienten anzuwenden ([51]) können aber durch die Ergebnisse im eigenen Patientengut nicht bestätigt werden, da keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Auch in der Literatur gibt es dazu kontroverse Aussagen. Earle CC ([15]) postuliert einen Gewinn an Überlebenszeit und Einjahresüberlebensrate auch bei Patienten über 65 Jahren. Insgesamt spielt das Alter bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium eine untergeordnete Rolle und stellt keinen signifikanten Prognosefaktor dar ([41], [59]).

6.3.1.3. Überleben nach Geschlecht

Bei den Frauen in Deutschland ist 1995 die Inzidenz des Lungenkrebs etwa um den Faktor 5 geringer als bei Männern, mit einem bis heute steigenden Trend der Sterberate bei Frauen ([3]). Dieses Verhältnis drückt sich auch in den Ergebnissen der vorliegenden Analyse aus.

Keine Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen findet sich dagegen bei der Überlebenszeit. In der Literatur ist eine längere Überlebenszeit bei Frauen beschrieben, die den Faktor des Geschlechts sogar prognostisch relevant werden lässt ([41], [57]). Im eigenen Kollektiv dagegen leben Männer länger als Frauen, bei fehlender Signifikanz der Berechnungen. Dies mag an den relativ geringen Fallzahlen dieser Untersuchung liegen.

6.3.1.4.. Überleben nach Stadien

Nach wie vor stellt die Tumorausbreitung bei Erstdiagnose den entscheidenden Prognosefaktor zur Einschätzung der Überlebenszeit dar. Im Stadium IV der Erkrankung ist die Prognose für den Patienten als ausgesprochen ungünstig anzusehen. Darin stimmen Autoren verschiedener Studien überein ([10], [41], [46], [49], [57], [59]).

Auch bei der eigenen Untersuchung stellen sich die mediane Überlebenszeit und das Langzeitüberleben der Patienten im Stadium III signifikant besser dar als bei vorhandener hämatogener Fernmetastasierung. Die eigenen Ergebnisse liegen für das lokal fortgeschrittene Karzinom mit einer medianen Überlebenszeit von 11,5 Monaten jedoch etwas schlechter als bei den meisten Autoren mit 13 bis 20 Monaten ([11], [13], [34], [36], [37], [41], [58]). Grund dafür mag sein, dass nur wenige Untersuchungen zwischen Stadium III A und III B unterscheiden, und mit einem höheren Anteil des prognostisch günstigem Stadium III A ein längeres Überleben aufweisen.

Allerdings zeigt sich in der eigenen Studie eine im Vergleich zur Literatur relativ gute Überlebenszeit der Patienten mit metastasiertem Tumor ([25], [26], [38], [40], [41], [58]). Dies bestätigt die These der Wirksamkeit von Chemotherapien auch im Stadium IV ([15], [38], [47]).

6.3.2. Überleben nach Therapien

6.3.2.1. Überleben nach Therapieansatz und Stadium

Unter der Annahme, dass die Prognose der Patienten von der jeweiligen Chemotherapie abhängt, würde man signifikante Unterschiede der Überlebenszeiten erwarten.

Das bestätigt sich in unserem Probandenkollektiv nicht für den Vergleich verschiedener Chemotherapien. Ähnlich wie die Angaben der meisten Studien ([11], [33], [45], [48]) zeigen sich die jeweiligen medianen Überlebenszeiten taxanhaltiger Therapien jedoch tendenziell überlegen gegenüber älteren Platin-Kombinationen.

Eine deutlich verbesserte Einjahresüberlebensrate, wie sie bei vielen Autoren berichtet wird, ist bei der eigenen Untersuchung nicht zu beobachten ([13], [36], [56]). Allerdings liegt hier das Überleben von Patienten mit taxanfreier Therapie verhältnismässig gut ([23], [25], [37], [39]). Somit kann die Angabe Grecos ([19]), dass die Überlebensraten der Therapien mit Taxan im metastasierten Stadium doppelt so gut wie die platinhaltiger Konzepte sind, in der eigenen Analyse nicht bestätigt werden.

Vergleicht man den Effekt des Behandlungsansatzes auf das Überleben abhängig vom Stadium der Erkrankung, so zeigt sich für das Stadium III und auch IV ein tendenziell besseres Ergebnis bei Patienten mit taxanfreier Therapie. Demgegenüber finden sich bei den meisten Autoren längere Überlebenszeiten für Therapien mit Taxan ([11], [13], [34], [36], [45], [48], [56]). Auch in der vorliegenden Untersuchung wäre schon wegen dem geringeren Anteil metastasierter Karzinome (30 %) bei Taxantherapien ein besseres Überleben zu erwarten gewesen als bei Therapien ohne Taxan. Allerdings sind die eigenen Ergebnisse nicht signifikant und die Fallzahlen sind nach Aufsplitterung in Therapie- und Stadiengruppen relativ klein, sodass die Aussagekraft gering ist.

Auffällig ist das signifikant bessere Überleben der Patienten im Stadium III gegenüber Stadium IV innerhalb taxanhaltiger Therapien. Dieser Unterschied findet sich bei taxanfreien Therapien nicht. Somit bestätigen diese Ergebnisse die Tendenz eine Indikation für taxanhaltige Therapien hauptsächlich bei Patienten mit nur lokal fortgeschrittenem Tumor zu sehen.

Bei den Radiochemotherapien ist im Vergleich zu Therapien ohne Strahlentherapie eine signifikante Verlängerung des medianen wie auch des Langzeitüberlebens festzustellen. Darin sind sich auch die Autoren entsprechender Studien einig ([5], [47], [57]). Die Überlebenszeit beider Therapieansätze ist durchaus mit den jeweiligen Literaturangaben vergleichbar ([13], [14], [16], [17], [18], [21], [22], [27], [30], [31], [36], [37], [45]).

Auch beim Vergleich des Überlebens abhängig vom Stadium der Erkrankung zeigt sich das Überleben der Patienten mit Radiochemotherapien, übereinstimmend mit den Literaturangaben, überlegen ([11], [36], [37]). Allerdings sind diese Ergebnisse nur beim Vergleich innerhalb der Radiochemotherapien für das Stadium III im Vergleich zu Stadium IV signifikant besser.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Ergebnisse durch die geringen Fallzahlen der Patienten nach Aufteilung in die Therapie- und Stadiengruppen kritisch zu bewerten.

6.3.3.2. Überleben nach Remissionsverhalten

Ebenfalls als von einiger Aussagekraft muss das Ansprechen des Tumors auf die Therapie angesehen werden. Nach Kosmidis P ([30]) ist dies der beste prognostische Faktor für das Einjahresüberleben. Eine andere Studie postuliert eine signifikante Korrelation von Ansprechen des Tumors und Überlebenszeit, wenn die Ansprechrate 30 % übersteigt ([52]).

Beide Aussagen können in den Ergebnissen der eigenen Untersuchung bestätigt werden. Unabhängig vom Therapieansatz leben Patienten, deren Tumor auf die Therapie anspricht, signifikant länger als solche mit Tumorprogression. Das mediane Überleben in unserem Patientenkollektiv sinkt von 15 Monaten bei einer Tumorremission, auf 7 Monate bei Progression des Tumors, die Einjahresüberlebensrate von 63,6 % auf 22 % . Durch diesen deutlichen Unterschied, der auch bei anderen Autoren zu finden ist ([4], [40]), wird die Bedeutung einer chemotherapeutischen Behandlung zumindest bei Patienten, deren Tumor ein Ansprechen auf die Therapie zeigt, offensichtlich. Vergleicht man das Ansprechen mit verschiedenen Therapieansätzen im eigenen Patientengut, so findet sich zwischen Patienten, deren Tumor auf taxanhaltige oder

taxanfreie Therapie eine Remission zeigt, kein signifikanter Unterschied der Überlebenszeit. Tendenziell schneiden jedoch taxanfreie Therapien besser ab.

Widersprüchliche Ergebnisse zeigen sich beim Vergleich der Radiochemotherapien mit Strahlentherapiefreien Behandlungsansätzen. Im Gegensatz zum Gesamtpatientenkollektiv haben Patienten mit Ansprechen des Tumors eine signifikant schlechtere Überlebenszeit wenn sie eine Radiochemotherapie erhalten als wenn sie keine Strahlentherapie erhalten. Das lässt sich zum Teil sicherlich durch die geringen Patientenzahlen erklären, die nach Gruppierung in Therapieansätze und Remissionsverhalten entstehen.

Bei beiden Therapievergleichen fällt jedoch auf, dass trotz niedrigerer Ansprechrate bei taxanfreien Chemotherapien und Behandlungen ohne Radiatio (siehe Kapitel 5.2. Therapieerfolg), die mediane Überlebenszeit dieser Patienten denen mit besserer Ansprechrate überlegen ist. Diese Ergebnisse sind jedoch nur beim Vergleich der Radiochemo- mit Chemotherapien signifikant.

Auch andere Studien ([6], [7], [49]) berichten von ähnlichen Ergebnissen, offensichtlich können Therapien mit gutem Ansprechen trotzdem schlechtere Überlebensraten zur Folge haben als weniger aktive Kombinationen.

6.3.3.3. Überleben nach kompletter Therapie / Abbruch

Im eigenen Patientenkollektiv zeigt sich das das Abschliessen einer kompletten Therapie als wichtiger Faktor für das mediane und das Langzeitüberleben. Patienten, die ihre Therapie wie geplant erhalten konnten, leben signifikant länger als diejenigen die ihre Behandlung abbrechen mussten.

Allerdings finden sich beim Vergleich taxanhaltiger mit taxanfreien Therapien keine signifikanten Unterschiede. Bei den Radiochemotherapien gibt es nur bei Patienten mit Therapieabbruch ein signifikant besseres Überleben als bei Therapien ohne Strahlentherapie.

Diesbezüglich finden sich in der Literatur keine Angaben.

6.3.3. Überleben nach Karnofsky-Index

Bei der Entscheidung zur Chemotherapie orientiert man sich auch am Allgemeinzustand der Patienten vor Behandlungsbeginn, der in den fortgeschrittenen Stadien III B und IV von prognostischer Bedeutung ist ([7], [10], [40], [41], [51], [57]). Allgemein wird ein reduzierter Leistungsindex als Ausdruck der bereits fortgeschrittenen Tumorerkrankung gewertet ([59]) und damit mit einer verkürzten Lebensdauer assoziiert ([1], [7], [41], [42]).

Mit diesen Aussagen stimmt in der eigenen Untersuchung das signifikant kürzere Überleben der Patienten mit einem Karnofsky-Index von unter 70 überein. Somit bestätigen die vorliegenden Ergebnisse auch die Empfehlung, Chemotherapie bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nur bei ausgewählten Patienten mit gutem Allgemeinzustand anzuwenden ([51]).

Vergleicht man das Überleben nach Therapieansätzen, so findet sich bei Patienten mit jeweils gutem oder reduziertem Allgemeinzustand kein signifikanter Unterschied, ob sie mit taxanhaltiger oder taxanfreier Therapie behandelt wurden. Bei den Radiochemotherapien zeigt sich bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand ein tendenziell besseres Überleben mit Strahlentherapie, bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ein signifikant besseres Überleben. Wenngleich unsere Untersuchung bezüglich verschiedener Therapieansätze nur in diesem Punkt signifikante Ergebnisse aufweist, so zeichnet sich dennoch deutlich ab, dass Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand kürzer als davon nicht betroffene Patienten leben.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde die Effektivität palliativer Therapieansätze für Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom untersucht. Zugrunde liegen die Daten von 75 Patienten, die an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg im Schwerpunkt Pneumologie zwischen Januar 1995 und Juni 1997 erstmalig eine Chemo- bzw. Radiochemotherapie bei inoperablem Bronchialkarzinom erhielten. Die allgemeinen Patientenmerkmale des untersuchten Probandenkollektivs, wie Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Histologie, Lokalisation und Stadium des Tumors (nach der Stadieneinteilung durch die TNM-Klassifikation), sowie der Allgemeinzustand (nach Karnofsky) sind durchaus repräsentativ verteilt und legen somit die Basis zur Beurteilung der Ergebnisse dieser Studie. Mittels nichtparametrischer Gruppentests wurden zum einen der Therapieerfolg und das Überleben taxanhaltiger Therapien mit denen taxanfreier Behandlungen verglichen, zum anderen wurde im gleichen Patientenkollektiv die Effektivität der Radiochemotherapien mit der von Therapien ohne Radiatio analysiert.

Ein Kriterium zur Bewertung der unterschiedlichen Behandlungsansätze ist die Therapiebelastung für den Patienten. Hier zeigt sich trotz häufiger auftretenden Nebenwirkungen der Therapien mit Taxan, eine deutlich geringere Abbruchrate als bei taxanfreien Therapien, und damit eine bessere Durchführbarkeit dieses Ansatzes. Vergleicht man Radiochemotherapien mit Behandlungen ohne Strahlentherapie, so schneiden Radiochemotherapien in Bezug auf die Abbruchrate deutlich besser ab, obwohl Nebenwirkungen bei diesen häufiger sind. Allerdings verweigern Patienten mit kombinierter Radiochemotherapie öfter die Behandlung, scheinbar sind die unerwünschten Wirkungen dieser Behandlung subjektiv belastender. Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil der angewendeten Therapieansätze mit den Literaturangaben durchaus vergleichbar, wenn auch im eigenen Patientengut bei taxanhaltigen Behandlungen deutlich weniger nicht hämatologische Nebenwirkungen und insgesamt häufiger Anämien auftreten.

Die mediane Überlebenszeit aller Patienten lag bei 10 Monaten; die Überlebensrate nach einem Jahr beträgt 40,5 %. Im Vergleich mit Angaben aus der Literatur sind diese Ergebnisse durchaus repräsentativ.

Sowohl die Ansprechrate als auch das Überleben zeigen sich bei Patienten mit Taxantherapie tendenziell günstiger, bei Patienten mit Radiochemotherapien sogar signifikant besser als die der Vergleichsbehandlungen. Bei der Dauer der Remissionen ergeben sich dagegen keine signifikanten Unterschiede.

Stellt man das Hauptkriterium des Überlebens der Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom in Bezug zum Remissionsverhalten, so stellt man fest, dass Patienten deren Tumor auf die Therapie anspricht, signifikant länger leben. Bezieht man dagegen das Ansprechen mit unterschiedlichen Therapieansätzen auf das Überleben der Patienten, so zeigt sich bei Patienten mit Remission kein signifikanter Unterschied, ob sie mit taxanhaltigen oder taxanfreien Chemotherapien behandelt wurden. Demgegenüber leben Patienten, die Behandlungen ohne Strahlentherapie erhielten und Remission zeigen, signifikant länger als Responder mit Radiochemotherapien, obwohl die Ansprechrate der Radiochemotherapien signifikant besser ist und im gesamten Patientenkollektiv Patienten mit Radiochemotherapien signifikant länger leben als ohne Strahlentherapie. In Bezug auf die Therapieoptionen korreliert ein Ansprechen auf die Behandlung folglich nicht mit einer Verlängerung des Überlebens.

Als bedeutende Vorhersagekriterien bezüglich des Überlebens haben sich das Tumorstadium bei Erstdiagnose wie auch der Allgemeinzustand der Patienten in der eigenen Studie bestätigt. Ein signifikant längeres Überleben und bessere Überlebensrate nach einem Jahr zeigen sowohl Patienten mit einem guten Allgemeinzustand, als auch Patienten im Stadium III, unabhängig vom Therapieansatz.

Unabhängig vom Therapieansatz ist die Überlebenszeit der Patienten mit komplett abgeschlossener Therapie signifikant besser als die der abgebrochenen Behandlungsversuche. Auch die Ansprechrate ist tendenziell höher, keine Korrelation findet sich dagegen zu der Dauer des rezidivfreien Intervalls nach Remission.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in Bezug auf Therapiebelastung und Ansprechrate durch palliative Behandlungsansätze deutlich durch taxanhaltige Chemotherapien und Radiochemotherapien profitieren.

Eine signifikante Verlängerung des Überlebens ist nur bei Radiochemotherapien verglichen mit Behandlungen ohne Radiatio zu beobachten. Dagegen zeigt sich beim Vergleich taxanhaltiger mit taxanfreien Chemotherapien kein signifikanter Unterschied der Überlebenszeiten, auch nach Aufteilung des Patientenkollektivs jeweils nach Stadien, Allgemeinzustand, Remissionsverhalten und Erhalt einer Kompletten Therapie oder Abbruch der Therapie.

Signifikante Bedeutung für ein besseres Überleben haben aber allgemeine Prognosefaktoren, wie eine geringe Krankheitsausdehnung und ein guter Allgemeinzustand bei Therapiebeginn, wie auch ein Ansprechen auf die Therapie, allerdings unabhängig vom Behandlungsansatz. Auch andere Studien ([49], [39],[51]) gehen davon aus, dass diese Faktoren letztlich auch die Dauer des Ansprechens und das Überleben bestimmen.

Die meisten in dieser Analyse zitierten Studien weisen eine prinzipielle Effektivität der Polychemotherapien und kombinierten Radiochemotherapien auch beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom nach, sodass es heute keinesfalls gerechtfertigt ist, grundsätzlich auf eine Chemotherapie zu verzichten. Letztlich ist es aber nur in Studien möglich, durch Überprüfung und Weiterentwicklung alter und neuer Therapieansätze sowie Erprobung neuer Medikamente die Ergebnisse der Chemotherapie weiter zu verbessern ([49]).

8. Tabellenanhang

zu : 5.Ergebnisse

1.4. Therapien

1.4.1. Häufigkeit der verwendeten Therapieschemata, Modifikationen

1.4.1.1. Taxanhaltige/ Taxanfreie Therapie

Taxanhaltige Therapien :

1. Taxol – Dosisfindungsstudie (n = 16)

(2 Zyklen Taxol / Carboplat, anschliessend kombinierte Radiochemotherapie)

Modifikationen : n = 2

Zyklusverschiebung	Dosisänderung	Ursache der Modifikation
n = 2	n = 0	Nebenwirkung der Radiatio (Pneumonitis, Oesophagitis)

2. Taxol – Carboplat – Schema (n = 16)

(4 Zyklen Taxol / Carboplat, evtl. anschliessend konsolidierende Radiatio)

Modifikationen : n = 3

Zyklusverschiebung	Dosisänderung	Ursache der Modifikation
n = 1	n = 1 Taxol (175mg/qm) Tag1, Carboplat (70mg/qm) Tag 2	Notfall Radiatio (Vena-Cava Syndrom) † Zyklusverschiebung
	n = 1 Taxol (175mg/qm) Tag1, Carboplat (70mg/qm) Tag 1	

3. Taxol – Monotherapie (n = 4)

(2-4 Zyklen Taxol , simultane Radiatio)

Modifikationen : n = 0

Taxanfreie Therapien :

1. Carboplat – Vepesid – Protokoll (n = 34)

(palliative Chemotherapie, 4-6 Zyklen Carboplat /Vepesid, evtl. anschliessend konsolidierende Radiatio)

Modifikationen : n = 11

Zyklus verschiebung	Dosisänderung	Ursache der Modifikation
n = 1 Radiatio und Pleurodese (Tumor- progress) n =1 Pneumonie	n = 2 Dosisreduktion auf 80 % n = 1 kummulative Dosis mit konsolidierender Radiatio n = 5 Carboplat (AUC-5) Tag1 Vepesid (2x50mg) Tag 1-3 (n = 1 mit simultaner, n =1 mit konsolidierender Radiatio) n = 1 Carboplat (AUC-5) Tag1 Etoposid (2x50mg) / Ifosfamid Tag 2	Reduktion des Allgemeinzustandes (Aplasie), Tumorprogress Therapiebeginn mit Ifosfamid im Ausland

2. Carboplat – Vepesid mit simultaner Radiatio (n = 5)

(palliative Chemotherapie, 4-6 Zyklen Carboplat /Vepesid, simultane Radiatio)

Modifikationen : n = 2

Zyklus verschiebung	Dosisänderung	Ursache der Modifikation
n = 1 Pathologische Fraktur	n = 1 Reduktion auf 80% der geplanten Dosis, keine simultane Radiatio	Nebenwirkung der Chemotherapie (Aplasie)

Zyklusanzahl taxanhaltiger/ taxanfreier Chemotherapien :

Taxanhaltige Therapie	Gesamt n	Zyklusanzahl					
		1	2	3	4	5	6
Taxol-Carboplat-Schema	16	3	6	3	3	1	0
Taxol -Studie	16	0	3	1	3	2	7
Taxol / Radiatio	4	0	2	1	1	0	0
Gesamt	36	3	11	5	7	3	7

Chemotherapieschemata taxanhaltiger Therapie (n = 36) und Zyklusanzahl

Taxol-Studie : 2 Zyklen Taxol/ Carboplat + 1 bis 7 Zyklen Taxol mit Radiatio

Taxol-Carboplat-Schema : Bei 2 Patienten sind nur je 2 Zyklen geplant

Taxanfreie Therapie	Gesamt n	Zyklusanzahl					
		1	2	3	4	5	6
Carboplat - Vepesid	34	10	5	7	7	2	3
Carboplat-Vepesid mit Radiatio	5	0	3	0	1	1	0
Gesamt	39	10	8	7	8	3	3

Chemotherapieschemata taxanfreier Therapie (n = 39) und Zyklusanzahl

1.4.1.2. Behandlungen mit und ohne Strahlentherapie

Therapien mit Radiatio (n = 36) :

1. Taxol – Dosisfindungsstudie (n = 16)

(2 Zyklen Taxol / Carboplat, anschliessend kombinierte Radiochemotherapie)

Modifikationen : n = 2

2. Taxol – Carboplat – Schema (n = 7)

(4 Zyklen Taxol / Carboplat, anschliessend konsolidierende Radiatio)

Modifikationen : n = 0

3. Taxol – Monotherapie (n = 4)

(2-4 Zyklen Taxol , simultane Radiatio)

Modifikationen : n = 0

4. Carboplat – Vepesid – Protokoll (n = 4)

(palliative Chemotherapie, 4-6 Zyklen Carboplat /Vepesid, anschliessend konsolidierende Radiatio)

n = 3 mit konsolidierender Radiatio, n = 1 mit simultaner Radiatio

Modifikationen : n = 3

5. Carboplat – Vepesid mit simultaner Radiatio (n = 5)

(palliative Chemotherapie, 4-6 Zyklen Carboplat /Vepesid, simultane Radiatio)

Modifikationen : n = 1

Therapien ohne Radiatio (n = 39) :

1. Taxol – Carboplat – Schema (n = 9)

(4-6 Zyklen Taxol / Carboplat)

Modifikationen : n = 3

2. Carboplat – Vepesid – Protokoll (n = 30)

(palliative Chemotherapie, 4-6 Zyklen Carboplat / Vepesid)

Modifikationen : n = 9

Zyklusanzahl taxanhaltiger/ taxanfreier Chemotherapien :

Therapie mit Radiatio	Gesamt n	Zyklusanzahl					
		1	2	3	4	5	6
Taxol-Carboplat- Schema	7	0	3	2	2	0	0
Taxol -Studie	16	0	3	1	3	2	7
Taxol / Radiatio	4	0	2	1	1	0	0
Carboplat -Vepesid	9	1	5	1	1	1	0
Gesamt	36	1	13	5	7	3	7

Chemotherapieschemata der Therapien mit Radiatio (n = 36) und Zyklusanzahl

Taxol-Studie : 2 Zyklen Taxol/ Carboplat + 1 bis 7 Zyklen Taxol mit Radiatio

Taxol-Carboplat-Schema : Bei 2 Patienten sind nur je 2 Zyklen geplant

Therapie ohne Radiatio	Gesamt n	Zyklusanzahl					
		1	2	3	4	5	6
Taxol-Carboplat-Schema	9	3	3	1	1	1	0
Carboplat -Vepesid	30	9	3	6	7	2	3
Gesamt	39	12	6	7	8	3	3

Chemotherapieschemata der Therapien ohne Radiatio (n = 39) und Zyklusanzahl

1.4.2. Komplette Therapie/ Abbruch , Abbruchursachen

1.4.2.2. Taxanhaltige/ Taxanfreie Therapie

Taxanhaltige Therapie	Abbruch n	Komplette Therapie n
Taxol-Carboplat-Schema	10	6
Taxol -Studie	9	7
Taxol / Radiatio	4	0
Gesamt	23	13

Anzahl kompletter Therapien und Abbrüche mit taxanhaltiger Therapie

Taxanfreie Therapie	Abbruch n	Komplette Therapie n
Carboplat / Vepesid	25	14

Anzahl kompletter Therapien und Abbrüche mit taxanfreier Therapie

Abbruch	PD	AZ	PD&AZ	NW	Verw.	Tod	X
Taxanhaltig	2	3	1	12	(+(NW))	2	3
Taxanfrei	1,1(NW)	6	3	3	1	5	6
Gesamt (n=48)	4	9	4	15	1	7	9

Abbruchursachen bei taxanhaltiger(n = 23) / taxanfreier Therapie (n = 25)

PD : progressive disease

AZ : Allgemeinzustand

Verw. : Therapieverweigerung

NW : Nebenwirkungen

X : keine Angabe der Abbruchursache

() : zusätzlich andere Abbruchursache

Abbruch	PD	AZ	PD&AZ	NW	Verw.	Tod	X
Taxanhaltig							
Taxol-Carboplat- Schema	0	3	1	2	0	2	2
Taxol -Studie	0	0	0	9	1 (NW)	0	0
Taxol / Radiatio	2	0	0	1	0	0	1
Taxanfrei							
Carboplat / Vepesid	1,1(NW)	6	3	3	1	5	6

Abbruchursachen bei einzelnen Chemotherapieschemata taxanhaltiger (n = 36) /

taxanfreier Therapie (n = 39)

Legende : siehe oben

5.1.2.2. Behandlungen mit / ohne Strahlentherapie

Therapie mit Radiatio	Abbruch n	Komplette Therapie n
Taxol-Carboplat- Schema	3	4
Taxol -Studie	9	7
Taxol / Radiatio	4	0
Carboplat / Vepesid	7	2
Gesamt	23	13

Anzahl kompletter Therapien und Abbrüche der Radiochemotherapien

Therapie ohne Radiatio	Abbruch n	Komplette Therapie n
Taxol-Carboplat- Schema	7	2
Carboplat / Vepesid	18	12
Gesamt	25	14

Anzahl kompletter Therapien und Abbrüche Chemotherapien ohne Radiatio

Abbruch	PD	AZ	PD&AZ	NW	Verw.	Tod	X
Therapie mit Radiatio	2	2	0	12, 1(Verw.)	1, 1(Verw.)	0	6
Therapie ohne Radiatio	1,1(NW)	7	4	2	0	7	3
Gesamt (n=48)	4	9	4	15	1	7	9

Abbruchursachen bei Therapie mit Radiatio (n = 23) / ohne Radiatio (n = 25)

PD : progressive disease

AZ : Allgemeinzustand

Verw. : Therapieverweigerung

NW : Nebenwirkungen

X : keine Angabe der Abbruchursache

() : zusätzlich andere Abbruchursache

Abbruch	PD	AZ	PD&AZ	NW	Verw.	Tod	X
Therapie mit Radiatio							
Taxol-Carboplat- Schema	0	1	0	1	0	0	1
Taxol -Studie	0	0	0	8,1(Verw.)	1(NW)	0	0
Taxol / Radiatio	2	0	0	1	0	0	1
Carboplat / Vepesid	0	1	0	2	1	0	4
Therapie ohne Radiatio							
Taxol-Carboplat- Schema	0	2	1	1	0	2	1
Carboplat / Vepesid	1, 1(NW)	5	3	1	0	5	2

Abbruchursachen bei einzelnen (Radio)chemotherapieschemata

Legende : siehe oben

1.4.3. Nebenwirkungen

5.1.3.1. Taxanhaltige/ Taxanfreie Therapie

NW	0	Labor/ Toxizität 3-4	AZ	Nausea, Emesis, Diarrhoe	Leistung	Neuro- pathie	rad. Oesophagitis/ Pneumonitis	X
Taxanhaltig								
Taxol-Carboplat- Schema	2	3	5	3	0	1	4	2
Taxol -Studie	4	2	3	0	6	0	9	1
Taxol / Radiatio	1	2	0	0	0	0	0	1
Taxanfrei								
Carboplat / Vepesid	19	11	8	3	0	1	2	3

Nebenwirkungen bei einzelnen Chemotherapieschemata taxanhaltiger (n = 36) /
taxanfreier Therapie (n = 39)

0 = keine Nebenwirkungen

Labor / Tox3-4 = Blutbild (Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten) WHO-
Toxizitätsgrad 3 und 4

X = keine Nebenwirkungen bekannt

Taxanhaltig	Hb 1-2	Hb 3-4	leuko 1-2	leuko 3-4	Thrombo 1-2	Thrombo 3-4
Taxol-Carboplat- Schema n = 16	2	3	5	0	2	0
Taxol -Studie n = 16	9	1 (3)	11	2 (3)	1	0
Taxol / Radiatio. n = 4	1	2 (3,4)	1	0	0	0
Gesamt	12	6	17	2	3	0
Taxanfrei						
Carboplat / Vepesid n = 39	11	5 (3x4)	15	9 (3x4)	6	1 (4)

WHO Toxizität bei einzelnen Chemotherapieschemata taxanhaltiger (n = 36) /
taxanfreier Therapie (n = 39)

Definition der WHO Toxizität : siehe Anhang

Hb : Hämoglobin , leuko : Leukozyten , Thrombo : Thrombozyten

5.1.3.2. Behandlungen mit / ohne Strahlentherapie

NW	0	Labor/ Toxizität 3-4	AZ	Nausea, Emesis, Diarrhoe	Leistung	Neuro- pathie	rad. Oesophagitis/ Pneumonitis	X
Therapie mit Radiatio								
Taxol-Carboplat- Schema n = 7	2	1	1	2	0	0	4	0
Taxol –Studie n = 16	4	2	3	0	6	0	9	1
Taxol / Radiatio n = 4	1	2	0	0	0	0	0	1
Carboplat / Vepesid n = 9	3	5	3	0	0	1	2	1

Nebenwirkungen bei einzelnen Radiochemotherapieschemata

0 = keine Nebenwirkungen, Labor / Tox3-4 = Blutbild (Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten) WHO-Grad 3 und 4, X = keine Nebenwirkungen bekannt

Therapie ohne Radiatio	0	Labor/ Toxizität 3-4	AZ	Nausea, Emesis, Diarrhoe	Leistung	Neuro- pathie	rad. Oesophagitis/ Pneumonitis	X
Taxol-Carboplat- Schema n = 9	0	2	4	1	0	1	0	2
Carboplat / Vepesid n = 30	16	9	6	3	0	0	0	3

Nebenwirkungen bei einzelnen Chemotherapieschemata

Therapie mit Radiatio	Hb 1-2	Hb 3-4	leuko 1-2	leuko 3-4	Thrombo 1-2	Thrombo 3-4
Taxol-Carboplat- Schema n = 7	1	1 (3)	3	0	1	0
Taxol –Studie n = 16	9	1 (3)	11	2 (3)	1	0
Taxol / Radiatio n = 4	1	2 (3 ;4)	1	0	0	0
Carboplat / Vepesid n = 9	4	2 (3 ;4)	4	2 (3 ;4)	1	1 (4)
Gesamt n = 36	15	6	19	4	3	1
Therapie ohne Radiatio						
Taxol-Carboplat- Schema n = 9	2	2 (3 ;4)	2	0	1	0
Carboplat / Vepesid n = 30	9	3 (2x4)	11	6 (1x4)	5	0
Gesamt n = 39	11	5	13	6	6	0

WHO Toxizität bei Therapien mit (n = 36) / ohne (n = 39) Radiatio

Definition der WHO Toxizität : siehe Anhang

Hb : Hämoglobin , leuko : Leukozyten , Thrombo : Thrombozyten

Zu : 6. Diskussion

6.1.1.1. Taxanhaltige/ Taxanfreie Therapie

Erstautor	CBDCA (AUC)	Taxol (mg /m ²)	Radio therapie	Dosis (Gy) Schema
Langer `95	7	175	-	-
Johnson `96	6	135-175	-	-
Glorieux `01	6	175	-	-
Kosmidis PA `97	7	175	-	-
Kosmidis P `00	6	175	-	-
Natale `96	6	150-225	-	-
Langer `97	7,5	175-225	+	60 6 Wochen (kons.)
Choy `98/00	2 6	50 200	+ -	66 / 69,6 6 Wochen (kons./ HFX)
Novello `01	6	225	-	-
Willner `01	AUC 6	40-70	+	60 6 Wochen (simultan)
Hainsworth`96/^98 Greco`98	6	225	-	-
Langer `97	7,5	135-215	-	-
De Vore `97	6	175-200	-	-

Erstautor	CBDCA (AUC)	Taxol (mg /m2)	Radio therapie	Dosis (Gy) Schema
Evans `97	6	175-225	-	-

Tab x1. Studien ausgewählter Autoren mit Taxol-Carboplat- Schemata (taxanhaltige Therapien)

HFX = hyperfraktionierte Radiatio, CBDCA = Carboplatin , Kons. = konsolidierend

Erstautor	CBDCA (mg /m2)	Etoposid (mg /m2)	Radio therapie	Dosis (Gy) , Schema
Jeremic `99	300	50 (oral)	+	14 d1+8 je 7 Gy (simultan)
Lau `98	200	50 (iv)	+	61 (simultan)
Helsing `98	300	120 (oral)	-	-
Johnson `92	300-350	50 (oral)	-	-
Klastersky `90	325	100	-	-
Weynants `90	330	120	-	-
Belani `89	« dose equation»	80	-	-

Tab y1. Studien ausgewählter Autoren mit Carboplat-Vepesid- Schemata (taxanfreie Therapien) , CBDCA = Carboplatin

6.1.1.2. Behandlungen mit / ohne Strahlentherapie

Erstautor	CBDCA (AUC)	Taxol (mg /m2)	Radio therapie	Dosis (Gy) Schema
Willner '01	6	40-70	+	60 6 Wochen (simultan)
Choy '98/'00	2 6	50 200	+ -	66 / 69,6 6 Wochen (kons./ HFX)
Langer '97	7,5	175-225	+	60 6 Wochen (kons.)
Erstautor	CBDCA (mg /m2)	Etoposid (mg /m2)	Radio Therapie	Dosis (Gy) , Schema
Jeremic '99	300	50 (oral)	+	14 d1+8 je 7Gy (simultan)
Lau '98	200	50 (iv)	+	61 (simultan)

Tab xx1. Studien ausgewählter Autoren mit Radiochemotherapien

HFX = hyperfraktionierte Radiatio, CBDCA = Carboplatin , Kons. = konsolidierend

Erstautor	CBDCA (AUC)	Taxol (mg /m2)
Langer '95	7	175
Johnson '96	6	135-175
Novello '01	6	225

Erstautor	CBDCA (AUC)	Taxol (mg /m2)
Glorieux `01	6	175
Kosmidis PA `97	7	175
Kosmidis P `00	6	175
Natale `96	6	150-225
Hainsworth `96/^98 Greco `98	6	225
Langer `97	7,5	135-215
De Vore `97	6	175-200
Evans `97	6	175-225
Erstautor	CBDCA (mg /m2)	Etoposid (mg /m2)
Helsing `98	300	120 (oral)
Johnson `92	300-350	50 (oral)
Klastersky `90	325	100
Weynants `90	330	120
Belani `89	« dose equation»	80

Tab yyl. Studien ausgewählter Autoren mit Chemotherapien ohne Radiatio

9. Literaturverzeichnis

- [1] Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. : Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991 Sep;9(9):1618-26
- [2] Baumann M., Appold S., Petersen C., Zips D., Herrmann T. : Dose and fractionation concepts in the primary radiotherapy of non- small cell lung cancer. *Lung Cancer* 33 Suppl. 1 (2001) S 35-45
- [3] Becher H., Wahrendoef J. : Ätiologie und Epidemiologie des Lungenkarzinoms. In : Drings P., Vogt-Moykopf I. (Hrsg.) *Thoraxtumoren;* - Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2. Auflage 1998
- [4] Belani CP., Egorin MJ., Abrams JS., Hiponia D., Eisenberger M., Aisne van Echo DA. : A novel pharmacodynamically based approach to dose optimization of carboplatin when used in combination with etoposide. *J Clin Oncol* 1989 Dec; 7 (12): 1896-902
- [5] Belani CP. : Combined modality therapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer: new chemotherapy combinations. *Chest* 2000 Apr; 117 (4 Suppl 1) : S127-132
- [6] Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Blum RH, Green MD, Mason B, Hahn R, Tormey DC, Harris J, Comis R, et al. : Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1989 Nov;7(11):1602-13
- [7] Bonomi P. : Non-Small Cell Lung Cancer Chemotherapy. In : Pass H.I., Mitchell J.B., Johnson D.H., Turrisi A.T. (eds) *Lung Cancer: Principles and Practice.* Lippincott-Raven Publishers Philadelphia 1996
- [8] Firmeninformation der Bristol-Myers Squibb GmbH, Sapporobogen 6-8, D-80632 München
- [9] Bülzingslöwen F.v., u.a.: Diagnostik des Bronchialkarzinoms. In : Schalhorn A. (Hrsg.) *Tumoren der Lunge und des Mediastinum, Manual des Tumorzentrums München;* München : W. Zuckschwerdt Verlag, 5. Auflage 2000

- [10] Choi N., Baumann M., Flentje M., Kellokumpu-Lehtinen P., Senan S., Zamboglou N., Kosmidis P. : Predictive factors in radiotherapy for non-small-cell lung cancer : present status. *Lung Cancer* 2001 Jan; 31 (1) : S 43-56
- [11] Choy H, Akerley W, Safran H, Graziano S, Chung C, Williams T, Cole B, Kennedy T : Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1998 October;16(10): 3316-22
- [12] Choy H, Akerley W, De Vore RF: Concurrent paclitaxel, carboplatin, and radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1999 Feb; 26 (1 Suppl 2): 36-43
- [13] Choy H, Devore RF 3rd, Hande KR, Porter LL, Rosenblatt P, Yunus F, Schlabach L, Smith C, Shyr Y, Johnson DH : 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* 2000 July 1;47(4):931-7
- [14] De Vore R.F., Jagasia M., Johnson DH. : Paclitaxel by either 1-hour or 24-hour infusion in combination with carboplatin in non-small-cell lung cancer: preliminary results comparing sequential phase II trials. *Semin Oncol* 1997; 24 (suppl 12) : S 27-29
- [15] Earle CC, Tsai JS, Gelber RD, Weinstein MC, Neumann PJ, Weeks JC. : Effectiveness of chemotherapy for advanced lung cancer in the elderly: instrumental variable and propensity analysis. *J Clin Oncol* 2001 Feb 15;19(4):1064-70
- [16] Evans WK, Earle CC, Stewart DJ, Dahrouge S, Tomiak E, Goss G, Logan D, Goel R, Gertler SZ, Dulude H. : Phase II study of a one hour paclitaxel infusion in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997 Aug;18(1):83-94
- [17] Glorieux P., Ortmanns P., Marien S., Degives R., Degraeve D., Potvin M., Grauwels D., Schallir D.: Multi.center study of two dose levels of paclitaxel with carboplatin in locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer . *Anticancer Res* 2001 Mar- Apr; 21 (2B):1487-94

- [18] Greco F.A., Hainsworth J.D. : One-hour paclitaxel plus carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Oncology (Huntingt)* 1998 Jan;12(1 Suppl 2):71-3
- [19] Greco FA, Hainsworth JD. : Paclitaxel-based therapy in non-small-cell lung cancer: improved third generation chemotherapy. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 5:S63-67
- [20] Häussinger K.E., Kohlhäüfl M. : Ätiologie und Epidemiologie des Bronchialkarzinoms. In: Schalhorn A. (Hrsg.) *Tumoren der Lunge und des Mediastinum, Manual des Tumorzentrums München*; München : W. Zuckschwerdt Verlag, 5. Auflage 2000
- [21] Hainsworth J.D.,Greco F.A. : One-hour paclitaxel in the treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1996 Dec; 23 (6 Suppl 16): 98-101
- [22] Hainsworth J.D., Gray J.R., Morrissey L.H., Kalman LA., Hon JK., Greco FA. : Long-term follow-up of patients treated with paclitaxel/ carboplatin-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer : sequential phase II trials of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2002 Jul 1; 20 (13): 2937-42
- [23] Helsing M, Bergman B, Thaning L, Hero U. : Quality of life and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving supportive care plus chemotherapy with carboplatin and etoposide or supportive care only. A multicentre randomised phase III trial. *Joint Lung Cancer Study Group. Eur J Cancer* 1998 Jun;34(7):1036-44
- [24] Huber R.M., Schalhorn A. : Multimodale Therapie des Bronchialkarzinoms. In : Schalhorn A. (Hrsg.) *Tumoren der Lunge und des Mediastinum, Manual des Tumorzentrums München* :W. Zuckschwerdt Verlag, 5. Auflage 2000
- [25] Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Milisavljevic S, Nikolic N, Dagovic A, Radosavljevic- Asic G. Short-term chemotherapy and palliative radiotherapy for elderly patients with stage IV non-small cell lung cancer: a phase II study. *Lung Cancer* 1999 Apr;24(1):1-9
- [26] Johnson DH, DeVore R, Greco FA, Walls J, Thomas M, Hande KR, Hainsworth JD. : Carboplatin plus oral etoposide in the management of advanced, non-small cell lung cancer: preliminary results of a Vanderbilt trial. *Semin Oncol* 1992 Feb;19 (1 Suppl 2): 50-6

- [27] Johnson D.H., Paul DM., Hande KR., Shyr Y., Blanke C., Murphy B., Lewis M., De Vore RF. : Paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a Phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 1996 Jul; 14 (7): 2054-60
- [28] Johnson DH., Turrisi A., Pass HI. : Combined –modality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. In : *Lung Cancer: Principles and Practice*, edited by Pass H.I., Mitchell J.B., Johnson D.H., Turrisi A.T.; Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996
- [29] Klastersky J, Sculier JP, Dabouis G, Bureau G, Libert P, Ravez P, Vandermoten G, Thiriaux J, Lecomte J, Cordier R, et al. : A randomized trial of two platinum combinations in patients with advanced non-small cell lung cancer: a preliminary report. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer--Lung Cancer Working Party. Semin Oncol* 1990 Feb;17(1 Suppl 2):20-4
- [30] Kosmidis P, Mylonakis N, Skarlos D, Samantas E, Dimopoulos M, Papadimitriou C, Kalophonos C, Pavlidis N, Nikolaidis C, Papaconstantinou C, Fountzilias G. : Paclitaxel (175 mg/m²) plus carboplatin (6 AUC) versus paclitaxel (225 mg/m²) plus carboplatin (6 AUC) in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): a multicenter randomized trial. *Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). Ann Oncol* 2000 Jul;11(7):799-805
- [31] Kosmidis PA, Mylonakis N, Fountzilias G, Samantas E, Athanasiadis A, Andreopoulou E, Pavlidis N, Skarlos D. Kosmidis P.A.: Paclitaxel and carboplatin in inoperable non-small-cell lung cancer: a phase II study. *Ann Oncol* 1997 Jul;8(7):697-9
- [32] Kotas M., Willner J., Flentje M. : Sequential chemo-radiotherapy in non- small cell lung cancer. *Lung Cancer* 33 Suppl. 1 (2001) S.61-64
- [33] Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, O'Dwyer PJ, McAleer CA, Bonjo CA, Engstrom PF, Litwin S, Ozols RF. : Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a phase II toxicity, response, and survival analysis. *J Clin Oncol* 1995 Aug;13(8):1860-70
- [34] Langer CJ, Movsas B, Hudes R, Schol J, Keenan E, Kilpatrick D, Yeung C, Curran W. : Induction paclitaxel and carboplatin followed by concurrent

- chemoradiotherapy in patients with unresectable, locally advanced non-small cell lung carcinoma: report of Fox Chase Cancer Center study 94-001. *Semin Oncol* 1997 Aug;24(4 Suppl 12):S12-89-S12-95
- [35] Langer CJ., Ettinger DS. : The burgeoning role of paclitaxel in advanced pulmonary malignancy. *The Oncologist* 1998 Apr; 3(2): S67-85
- [36] Langer CJ. : Concurrent chemoradiation using paclitaxel and carboplatin in locally advanced non- small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 1999 Apr; 9 (2 Suppl 1) : 108-16
- [37] Lau DH, Crowley JJ, Gandara DR, Hazuka MB, Albain KS, Leigh B, Fletcher WS, Lanier KS, Keiser WL, Livingston RB. : Southwest Oncology Group phase II trial of concurrent carboplatin, etoposide, and radiation for poor-risk stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998 Sep;16(9):3078-81
- [38] Lopez PG, Stewart DJ, Newman TE, Evans WK. Chemotherapy in stage IV (metastatic) non-small cell lung cancer. Provincial Lung Disease Site Group. *Cancer Prev Control* 1997;1(1):18-27
- [39] Lyss AP, Perry MC, Goutsou M, Propert K, Herndon JE 2nd, Mason-Coughlin K, Green MR: Intensive etoposide and carboplatin chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. A phase II trial of the Cancer and Leukemia Group B. *Am J Clin Oncol* 1992 Oct;15(5):399-404
- [40] Manegold C., Drings P. : Chemotherapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. In : Drings P., Vogt–Moykopf I. (Hrsg.) *Thoraxtumoren; - Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2. Auflage 1998*
- [41] Moore D.F., Lee J.S. : Staging and prognostic factors: Non-Small Cell Lung Cancer. In : Pass H.I., Mitchell J.B., Johnson D.H., Turrisi A.T. (eds) *Lung Cancer: Principles and Practice. Lippincott-Raven Publishers Philadelphia 1996*
- [42] Movsas B, Scott C, Sause W, Byhardt R, Komaki R, Cox J, Johnson D, Lawton C, Dar AR, Wasserman T, Roach M, Lee JS, Andras E. : The benefit of treatment intensification is age and histology-dependent in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a quality-adjusted survival analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) chemoradiation studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 Dec 1;45(5):1143-9
- [43] Müller K.-M., Fisseler-Eckhoff A. : Pathologie der Lungentumore. In : Drings

- P., Vogt–Moykopf I. (Hrsg.) Thoraxtumoren; - Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2. Auflage 1998
- [44] Müller-Höcker J. : Pathomorphologie und Molekulargenetik des Lungenkarzinoms. In : Schalhorn A. (Hrsg.) Tumoren der Lunge und des Mediastinum, Manual des Tumorzentrums München; München : W. Zuckschwerdt Verlag, 5. Auflage 2000
- [45] Natale RB. : Preliminary results of a phase I/II clinical trial of paclitaxel and carboplatin in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1996 Oct;23(5 Suppl 12):2-6
- [46] Natale RB. : Overview of current and future chemotherapeutic agents in non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997 Apr; 24 (2 Suppl 7) : S7-37
- [47] Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group : Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995 Oct 7;311(7010):899-909
- [48] Novello S., Galli L.,Antonuzzo A., Crino L., Pozzi E.,Selvaggi G., Ricci S., Marrocolo F, Darwish S., Sorbolini S., Tonato M., Scagliotti G.V. : Phase II study of high-dose paclitaxel and carboplatin in previously untreated, unresectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001 Nov; 34 (2):261-9
- [49] Pawel J.v. : Chemotherapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. In : Schalhorn A. (Hrsg.) Tumoren der Lunge und des Mediastinum, Manual des Tumorzentrums München; München; München :W. Zuckschwerdt Verlag, 5. Auflage 2000
- [50] Schottenfeld D.: Epidemiology of Lung Cancer. In : *Lung Cancer: Principles and Practice*, edited by Pass H.I., Mitchell J.B., Johnson D.H., Turrisi A.T.; Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996
- [51] Sorenson S, Glimelius B, Nygren P : A systematic overview of chemotherapy effects in non- small cell lung cancer. *Acta Oncologica* 2001;40(2-3) : 327-39
- [52] Splinter TA. : Chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1990;26(10):1093-9
- [53] Statistisches Jahrbuch 1999; hrsg. Vom Statistischen Bundesamt Wiesbaden; 1999

- [54] van Sornsen de Koste J, Voet P, Dirx M, van Meerbeeck J, Senan S : An evaluation of two techniques for beam intensity modulation in patients irradiated for stage III non-small lung cancer. *Lung Cancer* 2001 May;32(2):145-53
- [55] Willner J., Flentje M. : Combined radiochemotherapy of non-small cell bronchial carcinoma with taxol. *Strahlenther Onkol`99* Oct;175 Suppl 3: 14-9
- [56] Willner J, Schmidt M, Kirschner J, Lang S, Borgmeier A, Huber RM, 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* 2001 May;32(2):163-71
- [57] Werner-Wasik M, Scott C, Cox JD, Sause WT, Byhardt RW, Asbell S, Russell A, Komaki R, Lee JS. : Recursive partitioning analysis of 1999 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) patients with locally-advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC): identification of five groups with different survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Dec 1;48(5):1475-82
- [58] Weynants P, Humblet Y, Bosly A, Schallier D, Duprez P, Majois F, Beauduin M, Prignot J, Symann M. : Carboplatin in combination with etoposide in inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1990;7(4):219-22
- [59] Wolf M., Havemann K. : Prognostische Faktoren und Therapiestrategie beim kleinzelligen und nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom. In : Drings P., Vogt –Moykopf I. (Hrsg.) *Thoraxtumoren*; - Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2. Auflage 1998