

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR CHIRURGIE
PROF. DR. HANS JÜRGEN SCHLITT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG



**Das Lungenmodul LC13 des Lebensqualitätsfragebogens der
„European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ -
Eine systematische Übersichtsarbeit:**

**Nutzung des Bogens in den 20 Jahren seit seiner Entstehung, Stellenwert der
Lebensqualität und Vergleich randomisierter versus nicht-randomisierter
Therapiestudien**

***INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin***

*der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg*

*vorgelegt von
Sophie Warncke
2016*

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR CHIRURGIE
PROF. DR. HANS JÜRGEN SCHLITT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG



**Das Lungenmodul LC13 des Lebensqualitätsfragebogens der
„European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ -
Eine systematische Übersichtsarbeit:
Nutzung des Bogens in den 20 Jahren seit seiner Entstehung, Stellenwert der
Lebensqualität und Vergleich randomisierter versus nicht-randomisierter
Therapiestudien**

***INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin***

*der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg*

*vorgelegt von
Sophie Warncke
2016*

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Koller
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Christian Schulz

Tag der mündlichen Prüfung: 26.07.2016

1 INHALTSVERZEICHNIS

1	INHALTSVERZEICHNIS.....	3
2	ZUSAMMENFASSUNG	6
2.1	<i>Fragestellung</i>	6
2.2	<i>Methoden.....</i>	6
2.3	<i>Ergebnisse.....</i>	7
2.4	<i>Schlussfolgerung</i>	8
3	EINLEITUNG	9
3.1	<i>Einführung</i>	9
3.2	<i>Bronchialkarzinom</i>	9
3.3	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer.....</i>	11
3.4	<i>Lebensqualitätsmessung in der Medizin.....</i>	13
3.5	<i>Überarbeitung des Lungenmoduls LC13</i>	14
3.6	<i>Fragestellungen der Analyse</i>	15
4	MATERIAL UND METHODEN	17
4.1	<i>Literaturrecherche.....</i>	17
4.1.1	Datenbankrecherche	17
4.1.2	Beschaffung der Veröffentlichungen.....	18
4.2	<i>Datenselektion</i>	18
4.2.1	Einschlusskriterien für die Analyse klinischer Studien	18
4.2.2	Ausschlusskriterien für die Analyse klinischer Studien	19
4.3	<i>Kodierungsschema und Datenerhebung</i>	19
4.3.1	Kodierung des Studiendesigns der 240 klinischen Studien.....	20
4.3.2	Spezielle Analyse der randomisierten kontrollierten Studien und..... der nicht-randomisierten frühen klinischen Therapiestudien	20
4.4	<i>Statistische Auswertung der Daten.....</i>	22

5 ERGEBNISSE.....	24
5.1 Literaturrecherche.....	24
5.1.1 Datenbankrecherche	24
5.1.2 Handsuche	24
5.1.3 Literaturrecherche im Gesamten	25
5.2 Analyse des Gesamtkollektivs (n = 240).....	26
5.2.1 Art der Studien.....	27
5.2.2 Ordnungsangaben der 240 klinischen Studien.....	27
5.2.3 Patientenkollektive.....	28
5.2.4 Studienphasen und Anzahl der verglichenen Gruppen in den	
109 RCTs und 20 NRTs.....	30
5.3 Analyse der 109 RCTs und 20 NRTs: Methodische Qualität,	
Stellenwert und Einfluss der Lebensqualitätsergebnisse.....	31
5.3.1 Methodische Qualität der Lebensqualitätsberichterstattung	31
5.3.2 Stellenwert der Lebensqualitätsergebnisse in den RCTs und NRTs ...	32
5.3.2.1 Stellenwert der Lebensqualitätsergebnisse anhand des Fokus der Ergebnispräsentation.....	32
5.3.2.2 Stellenwert der Lebensqualitätsergebnisse bei der Definition der Studienendpunkte.....	33
5.3.2.3 Stellenwert der Lebensqualitätsergebnisse in der Darstellungsweise der Studienergebnisse.....	34
5.3.3 Einfluss der Lebensqualitätsergebnisse auf die Beurteilung der Studienergebnisse und der therapeutischen Effekte	35
5.3.3.1 Ergebnisse der Lebensqualität der 109 RCTs im Vergleich mit den Überlebensergebnissen.....	36
5.3.3.2 RCTs mit einem Unterschied in den Lebensqualitätsergebnissen zwischen den Armen (n = 47).....	36
5.4 Trends über die Zeit bei den RCT- und NRT-Ergebnissen	37
5.4.1 Trends in der Qualität der Lebensqualitätsberichterstattung über	
die Zeit.....	37
5.4.2 Trends im Stellenwert der Lebensqualitätsergebnisse über die Zeit ...	38

INHALTSVERZEICHNIS

5.5 Inhaltliche Ergänzungen zum LC13 in den 240 klinischen Studien.....	39
5.5.1 Bemerkungen zum LC13 in den 240 klinischen Studien	39
5.5.2 Zusätzlich verwendete Lebensqualitätsmessinstrumente in den	
109 RCTs und 20 NRTs	41
5.5.3 Untersuchte Therapie und zusätzliche Messinstrumente in den	
RCTs und NRTs	42
6 DISKUSSION.....	44
6.1 Literaturrecherche und allgemeine Eigenschaften der 240 Studien.....	44
6.2 Analyse der RCTs und NRTs: Qualität, Stellenwert und Einfluss	
der Lebensqualitätsergebnisse	47
6.3 Trend in der Lebensqualitätserhebung über die Zeit	52
6.4 Inhaltliche Ergänzungen zum LC13.....	54
6.5 Methodische Beschränkungen der Übersichtsarbeit.....	56
7 SCHLUSSFOLGERUNG	60
8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	61
9 ANHANG	62
9.1 Abbildungen.....	62
9.2 Tabellen.....	63
10 LITERATUR.....	109

ERKLÄRUNG

DANKSAGUNG

2 ZUSAMMENFASSUNG

2.1 Fragestellung

Der EORTC QLQ-LC13 – das erste krebspezifische Modul der EORTC - kurz LC13– wird seit über 20 Jahren zur Erhebung von Lebensqualität (kurz „LQ“) mit Bronchialkarzinom eingesetzt. Diese Übersichtsarbeit beleuchtet die Verwendung des Bogens, welcher explizit für die Anwendung in klinischen Studien konzipiert worden ist, in der Literatur. Im Speziellen evaluiert die vorliegende Arbeit zunächst den Stellenwert, den die Autoren der LQ in randomisierten kontrollierten Studien (randomised controlled trials, kurz „RCTs“) und den nicht-randomisierten frühen Therapiestudien (kurz „NRTs“) beimessen und untersucht weiter, ob sich hierbei ein Trend über die Zeit finden lässt. Darüber hinaus wird durch Vergleich der LQ-Ergebnisse mit den Überlebensergebnissen erörtert, inwieweit die LQ zur Beurteilung von Therapieverfahren beiträgt und welche Schwachstellen und nachbesserungsbedürftige Punkte des LC13 vorzufinden sind.

2.2 Methoden

Durch eine professionelle Literaturrecherche wurden alle seit der Veröffentlichung des Bogens 1994 bis September 2013 publizierten Arbeiten mit Bezug zum LC13 systematisch identifiziert und hieraus die klinischen Therapiestudien ausgewählt. Die Arbeiten wurden von zwei Rezensenten anhand eines festgelegten Fragenkatalogs analysiert, ein dritter stand zur Konsensfindung zur Verfügung. Die Interrater-Übereinstimmung wurde anhand der Übereinstimmung der Studienart zwischen den beiden Rezensenten bestimmt. Für die spezielle Analyse der LQ-Parameter wurden die RCTs und NRTs aufgrund der besseren Vergleichbarkeit dieser Studienarten ausgewählt und gesondert mit einem fixen Fragenschema analysiert. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels der deskriptiven Statistiken in Excel und SPSS.

2.3 Ergebnisse

Nach Entfernung der Duplikate und der Studien, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, verblieben aus den ursprünglich 770 Treffern der Literaturrecherche 240 klinische Studien mit Bezug zum LC13 für die vertiefenden Analysen. Diese setzten sich unter anderem zusammen aus n = 109 RCTs (45%), n = 20 NRTs (8%), n = 67 longitudinalen Studien (28%) und n = 12 Validierungsstudien (5%).

Die spezielle Analyse von LQ-Parametern in den RCTs und NRTs zeigte, dass n = 100/ 129 (77%) der Studien eine Kombination aus klinischen und LQ-Ergebnissen präsentierten und nur n = 12/ 129 (9%) allein über LQ-Ergebnisse berichteten. Die durch den LC13 erfasste LQ stellte in n = 20/ 109 (20%) der RCTs und in nur n = 2/ 20 (10%) NRTs den primären Endpunkt dar. In 84% der RCTs und 65% der NRTs wurden die LQ-Ergebnisse im Ergebnisteil des Abstracts beschrieben. Bei den oben genannten Parametern ließ sich entgegen der Erwartung kein positiver Trend über die Zeit erkennen. Einzig Trends hin zu mehr Publikationen pro Jahr und zu mehr zielgerichteten Therapien konnten beobachtet werden.

In n = 30/ 96 Fällen vergleichender RCTs konnte bei Abwesenheit eines Überlebensunterschieds ein signifikanter Unterschied in der LQ gefunden werden. Insgesamt zeigten sich zwischen den Studienarmen in n = 47/ 96 Fällen (49%) signifikante LQ-Ergebnisse und in n = 37/ 96 Fällen signifikante Ergebnisse speziell bei LC13 Items, welche in n = 42/ 47 Fällen in der Schlussfolgerung des Abstracts genannt wurden.

In den untersuchten RCTs und NRTs werden in knapp 30% der Studien ergänzend zum LC13 weitere LQ-Messinstrumente eingesetzt. Am häufigsten wurden zusätzliche Instrumente im Zusammenhang mit zielgerichteten Therapien und Physiotherapie verwendet.

2.4 Schlussfolgerung

Der EORTC QLQ-LC13 hat seine ursprünglich definierte Aufgabe als Standard-Lebensqualitätssmessinstrument in klinischen Studien und besonders auch in RCTs und NRTs erfüllt. Lebensqualität hat sich als Bewertungsparameter etabliert und stellt einen wichtigen Bestandteil in der Therapiebeurteilung der analysierten Studien dar. Die Berichterstattung der LQ-Ergebnisse lässt deren Bedeutung erkennen, ein Ausbau der Darstellungen wäre allerdings wünschenswert. Der Trend hin zu „zielgerichteten Therapien“ und die Verwendung ergänzender LQ-Messinstrumente verdeutlichen den Bedarf der Überarbeitung des Bogens.

Schlüsselwörter: Lebensqualität, Lungenkrebs, EORTC, Lungenmodul LC13,
Übersichtsarbeit

3 EINLEITUNG

3.1 Einführung

Das Bronchialkarzinom ist bei Männern die häufigste Krebstodesursache und aufgrund der fehlenden Frühsymptome wird es oft erst in einem späten, nicht mehr therapierbaren Stadium diagnostiziert, sodass den Patienten nur Monate an Lebenszeit verbleiben [132]. Um diese kurze Überlebenszeit nicht unnötig mit belastenden Therapieversuchen zu verschlechtern, wird seit Beginn der 80er Jahre [155] zunehmend ein Augenmerk auf die Lebensqualität von Krebspatienten gelegt. Diese Arbeit evaluiert die Verwendung und den Nutzen des lungenkrebspezifischen Lebensqualitätsmessinstruments „Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13“ (kurz LC13) der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (kurz EORTC).

3.2 Bronchialkarzinom

Das Bronchialkarzinom ist mit 34 Neuerkrankungen pro 100.000 Männern und 14,4 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen in Europa pro Jahr sowie 274.000 vorhergesagten Todesfällen in der Europäischen Union im Jahr 2016 [190] in Deutschland die häufigste Krebstodesursache bei Männern, bei Frauen die zweithäufigste nach Brustkrebs [132]. Von der Gesamtheit der Krebspatienten haben 25% aller männlichen und 12% aller weiblichen Patienten ein Bronchialkarzinom, wobei das Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich 3:1 beträgt (mit Ausnahme des Adenokarzinoms, bei dem die Verteilung 1:6 zu Ungunsten der Frauen liegt). [132]

Als auslösende Faktoren für das Bronchialkarzinom gelten Zigarettenrauch, berufliche Karzinogene (wie z. B. Asbest, Nickel, Arsen oder Haloether),

umweltbedingte Kanzerogene (wie zum Beispiel Radon in Wohnungen oder Passivrauchen), sowie vorbestehende Lungennarben. [132, 195]

Das Bronchialkarzinom wird makroskopisch nach Form und Lage in zentral, peripher oder diffus wachsend eingeteilt. Anhand der Histologie unterscheidet man kleinzellige Lungenkarzinome („small cell lung cancer“ – kurz SCLC) und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome („non-small cell lung cancer“ – kurz NSCLC). Das kleinzellige Lungenkarzinom stellt 15% der Lungenkarzinome dar und hat eine schlechte Prognose, da es zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schon bei 80% der Patienten metastasiert hat. Zum nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom zählen das Plattenepithelkarzinom (40% der Lungenkarzinome), das Adenokarzinom (ca. 35% der Lungenkarzinome), das großzellige Lungenkarzinom (ca. 10% der Lungenkarzinome), sowie das adenosquamöse Karzinom, das sarkomatoide Karzinom, der Karzinoidtumor und der Speicheldrüsentumor. [132] Zudem finden sich in der Lunge noch Tumorentitäten, die klassisch nicht als Bronchialkarzinom angesehen werden, da sie ursprünglich nicht aus Zellen des Lungengewebes entstehen. Hierzu gehören einerseits pulmonale Metastasen anderer Primarien, am häufigsten Kolon-, Rektum-, Mamma- und Prostatakarzinome sowie Karzinome des oropharyngealen Raumes [240]. Andererseits zählen hierzu von der Pleura, also dem Weichtalgewebe der Lunge, ausgehende maligne Mesotheliome [223].

Bei klinischem Verdacht auf ein pulmonales Malignom (Raucheranamnese, Alter > 50 Jahre, familiäre Karzinombelastung, Husten, Hämoptysen, Müdigkeit, Dyspnoe, Thoraxschmerzen) wird durch bildgebende Diagnostik (Röntgen-Thoraxaufnahme in zwei Ebenen, Computertomographie, Positronenemissionstomographie, endobronchialen Ultraschall) die Lokalisation des Tumors genau festgesetzt. Anschließend folgt die bioptisch-histologische Diagnosesicherung durch bronchoskopische Materialentnahme, endosonografisch gesteuerte Feinnadelpunktion oder eine Probethorakotomie. Zum Ausschluss von Fernmetastasen werden weitere bildgebende Verfahren angewandt, wie zum

Beispiel eine Sonographie der Leber oder eine Computertomographie des Schädelns. [132]

Die Therapieoptionen des Bronchialkarzinoms sind abhängig vom Stadium der Erkrankung, dem histologischen Tumortypen und dem Allgemeinzustand des Patienten. Die chirurgische Resektion bietet die besten Heilungschancen. Abhängig vom Stadium und dem Resektionsergebnis wählt man zusätzlich adjuvante oder auch neoadjuvante Chemotherapie. Strahlentherapie hat vor allem bei inoperablen, aber nicht stark fortgeschrittenen Tumoren einen Stellenwert. Zudem gewinnt die „targeted therapy“, also die Behandlung mit zielgerichteten monoklonalen Antikörpern oder Tyrosinkinasehemmern zunehmend an Bedeutung. [93]

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt für alle Bronchialkarzinom-Entitäten bei Diagnosestellung im Durchschnitt 15%. Da es kaum Frühsymptome gibt, wird das Bronchialkarzinom oft erst sehr spät diagnostiziert und ist bei 2/3 der Patienten bereits bei Aufnahme in die Klinik inoperabel. [132] Derzeit gibt es noch keine sensitiven und nicht-invasiven Früherkennungsmethoden für Lungenkrebs. [93] Gerade deshalb ist es wichtig, fundierte Forschung zu Therapieoptionen des Bronchialkarzinoms zu betreiben.

3.3 European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Mit dem Ziel, die multidisziplinäre und internationale Kooperation der klinischen Krebsforschung in Europa zu verbessern, wurde 1968 die „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ aus ihrer Vorläuferorganisation, der „Groupe Européen de Chimiothérapie Anticancéreuse“ gegründet [81]. Die EORTC hat ihren Hauptsitz in Brüssel und ist eine unabhängige, gemeinnützige Forschungsorganisation, deren Kernaufgabe es ist, klinische Krebsstudien zu fördern und zu koordinieren, sowie die Forschungsergebnisse zu veröffentlichen, um

medizinische Abläufe zu optimieren und gleichzeitig das Verständnis für die zu Grunde liegenden Krankheitsmechanismen zu verbessern [80, 81].

Die „Quality of Life Group“ der EORTC wurde 1980 gegründet, um die EORTC-Zentrale sowie die diversen Untergruppen in Sachen Design, Durchführung und Analyse von Lebensqualitätsstudien zu beraten [111]. Der Kernfragebogen „Quality of Life Questionnaire QLQ-C30“ – kurz C30 wurde zur Erfassung der wichtigsten Aspekte der Lebensqualität im Rahmen klinischer Krebsstudien erstellt. Er umfasst 30 Fragen zu fünf funktionellen Bereichen wie physischer, kognitiver und sozialer Leistungsfähigkeit sowie zu einer Reihe zusätzlicher Symptome (siehe Abbildung 1, [77]). Zudem werden die Lebensqualität und der Gesamtgesundheitszustand der vergangenen Woche eingeschätzt. [29]

Um auch krebspezifischen Symptomen und Einschränkungen der Lebensqualität gerecht zu werden, wurden Module entwickelt, die den Kernfragebogen in dieser Hinsicht ergänzen. Als erstes Modul wurde 1994 das Lungenkrebsmodul „EORTC QLQ-LC13“ entwickelt (siehe Abbildung 2, [329]). Auf einer vierstufigen Antwortskala beantwortet der Patient zusätzlich zum Kernfragebogen 13 Fragen zu Symptomen (wie Bluthusten, Dyspnoe oder Thoraxschmerzen) und Therapienebenwirkungen (wie Haarausfall, Neuropathie oder Schluckbeschwerden). Um die Präsentation und Interpretation der Ergebnisse zu vereinfachen, werden alle Skalen und Items linear in Skalen von 1 bis 100 verwandelt, wobei höhere Werte verstärkte Symptome repräsentieren. [29]

In pharmakologischen Lungenkrebsstudien ist der EORTC QLQ-LC13 in Kombination mit dem Kernfragebogen C30 das am häufigsten genutzte Lebensqualitätssinstrument [68]. Das Lungenkrebsmodul wurde bereits in 70 Sprachen übersetzt [78] und in mehreren hundert akademischen und industriegefinanzierten klinischen Studien verwendet [329].

3.4 Lebensqualitätsmessung in der Medizin

Die Entwicklung von Messinstrumenten zur Erhebung von krankheitsbezogener Lebensqualität ist schon seit über 30 Jahren essentieller Anteil der EORTC. Die European Organisation for Research and Treatment of Cancer hat es sich zum Ziel gesetzt, bei der Krebstherapie auf eine ganzheitliche Wahrnehmung des Patienten unter Einbezug seiner Krankheit, aber auch der Auswirkung der Krankheit auf seine Person, zu achten. Diese Definition von gesundheitsbezogener Lebensqualität („health related quality of life“ – kurz HRQOL) [79] der EORTC greift auch die Definition der World Health Organisation auf, die Lebensqualität beschreibt als „die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Maßstäbe und Anliegen. Es handelt sich um ein breites Konzept, das in komplexer Weise beeinflusst wird durch die körperliche Gesundheit einer Person, den psychischen Zustand, die sozialen Beziehungen, die persönlichen Überzeugungen und ihre Stellung zu den hervorstechenden Eigenschaften der Umwelt.“ [250]

Der Begriff des „patient-reported outcomes“, kurz PRO, umfasst zusätzlich zur HRQOL die Erfassung von Bedürfnissen des Patienten [232], wobei diese definitionsgemäß jedoch unbedingt durch den Patienten selbst, nicht aber durch Dritte wie Ärzte, Angehörige oder Pfleger geäußert werden müssen [313]. Diese Abgrenzung ist wichtig, da sich gezeigt hat, dass wesentliche Abweichungen zwischen den von Klinikern und den von Krebspatienten selbst berichteten LQ-Ergebnissen liegen können [75].

Das Modell der Lebensqualität hat in den letzten Jahrzehnten durch die Fortschritte in den Therapiemöglichkeiten und der damit einhergehenden verlängerten Lebensdauer schwer kranker Patienten mehr und mehr an Bedeutung gewonnen [250]. Hinzu kommt ein Wandel der Patientenrolle, welcher mit stärkerer

Einbeziehung der Patientensicht [152] und dessen Kriterien wie psychischer Belastung, Schmerzfreiheit und sozialer Teilhabe [137] einhergeht. Da die verbleibende Lebenserwartung gerade bei Lungenkrebspatienten oft nur im Bereich mehrerer Monaten liegt, ist es besonders wichtig, bei der Auswahl der Therapie deren Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten zu berücksichtigen. [32, 41]

Anfangs wurde Lebensqualität nur in Begleitstudien erhoben, was zu der Wahrnehmung führte, LQ sei eher eine Erweiterung als ein integraler Teil der Analyse [231]. Mittlerweile ist LQ jedoch zu einem wichtigen Endpunkt in Lungenkrebsstudien geworden [210].

3.5 Überarbeitung des Lungenmoduls LC13

Seit der Entstehung des Lungenkrebsmoduls LC13 kam es zu erheblichen Neuerungen in Bezug auf Diagnostik und Therapie des Bronchialkarzinoms [329]:

Einerseits gab es wichtige Weiterentwicklungen hinsichtlich der Bildgebung (wie die Positronen-Emissions-Tomographie, den Endobronchialen Ultraschall und die Fluoreszenz-Bronchoskopie), die immer häufiger diagnostische Operationen verzichtbar machen [22, 133, 290], andererseits führten stetige technische Fortschritte in der Strahlentherapie und Entwicklungen in der Pharmakologie auch zu neuen Therapiemethoden [93].

Hinzu kommt, dass durch Zuwachs im Verständnis pathogenetisch entscheidender intrazellulärer Signaltransduktionswege die Tumortherapie zielgerichteter im Sinne einer „targeted therapy“ gestaltet werden kann [312]. Unter zielgerichteter Therapie versteht man zum einen monoklonale Antikörper, die durch Immunmechanismen eine Modulation der Tumorzelle bewirken, zum anderen „kleine

Moleküle“ („small molecules“), die durch Inhibition intrazellulär lokalisierter Tyrosinkinasen deregulierte Signaltransduktionswege hemmen. [312]

Um diese durch neue Medikamente entstandenen Nebenwirkungsprofile mit zu erfassen und bisher fehlende Punkte, wie zum Beispiel die Raucheranamnese des Patienten mit aufzunehmen [329], entsteht derzeit eine aktualisierte Fassung des Lungenkrebsmoduls, die sich aktuell in Phase III der Überarbeitung befindet [110].

Wesentlicher Bestandteil der Phase I des Updates des LC13 Lungenkrebsmoduls ist die hier beschriebene rückblickende Literaturanalyse. Mit dem Wissen, dass es bisher keine Veröffentlichungen zur Evaluation der Nutzung eines bestimmten Lebensqualitätsfragebogens gibt [154], wurde diese von dieser Arbeit als Ziel gesetzt, um einen Überblick über das Nutzungsprofil des LC13 zu erhalten und so zu evaluieren, ob der LC13 im Sinne seiner ursprünglichen Bestimmung als Instrument für klinische Therapiestudien [29] eingesetzt worden ist.

3.6 Fragestellungen der Analyse

Folgende Forschungsfragen werden in der vorliegenden Arbeit behandelt.

Analyse der gesamten klinischen Studien (n = 240)

1. In welchen Arten von klinischen Studien wurde der LC13 verwendet (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studie (kurz RCT), nicht-randomisierte frühe Therapiestudie (kurz NRT), longitudinales Design,...)?

2. Welche Haupteigenschaften haben diese untersuchten Studien (Diagnose der Patienten, Therapie, Anzahl der Patienten)?

Analyse der RCTs und NRTs (n = 129)

3. Welche Qualität hat die Erhebung der Lebensqualität (Bericht über Baseline-Erhebung, Anzahl der Messzeitpunkte, Bericht über Compliance der Patienten)?
4. Welchen Stellenwert haben die Lebensqualitätsergebnisse (primärer oder sekundärer Endpunkt, Darstellung der Ergebnisse in Tabellen oder Abbildungen)?
5. Haben die Lebensqualitätsergebnisse eine Auswirkung auf die Bewertung der Studienergebnisse (insbesondere bei den RCTs, in denen sich ein signifikanter Lebensqualitätsunterschied zwischen den Studienarmen zeigt)?
6. Lässt sich ein Trend über die Zeit erkennen hinsichtlich Anzahl der Studien, Art der Berichterstattung und Qualität der Lebensqualitätserhebung?

Analyse der gesamten klinischen Studien (n = 240) – speziell in Bezug auf den LC13

7. Welche Kommentare beziehungsweise Kritikpunkte an dem Bogen werden genannt und wo liegen seine Schwächen (quantifiziert anhand von zusätzlich genutzten Lebensqualitätsmessinstrumenten)?

4 MATERIAL UND METHODEN

4.1 Literaturrecherche

Intention der Literaturrecherche war es, im Rahmen einer vorangegangenen Analyse alle Arbeiten zu erfassen, die den Fragebogen EORTC QLQ-LC13 seit seiner Veröffentlichung als erstes krebsspezifisches Modul der EORTC Lebensqualitätsfragebogen im Jahr 1994 verwendet haben. Diese Literaturrecherche fand im Rahmen der Phase I der Modul-Weiterentwicklung des LC13 statt und unterlag dem entsprechend den in den EORTC-Modulentwicklungsrichtlinien [144] vorgegeben Forderungen.

4.1.1 Datenbankrecherche

Mit fachlicher Unterstützung eines Medizinbibliothekars (Dr. Helge Knüttel) des Universitätsklinikums Regensburg wurde eine professionelle Literaturrecherche in 36 Datenbanken, unter anderem der „Cochrane Database of Systematic Reviews“, dem „Cochrane Central Register of Controlled Trials“, „MEDLINE“, „EMBASE“, „PSYNDEX“, „PsycINFO“, „Social SciSearch“ und der „Health Technology Assessment Database“ durchgeführt. Gesucht wurde nach den Begriffen „LC13“, „QLQ“, „QOL“, „C30“, „EORTC“, „QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE“, „EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER“, „LUNG CANCER MODULE“, sowie diversen Kombinationen aus diesen. [154]

Zusätzlich wurde im Thompson & Reuters „Web of Science“ [140] nach Artikeln gesucht, die den Originalartikel von B. Bergman „The EORTC QLQ-LC13: a Modular Supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for Use in Lung Cancer Clinical Trials“ [28] zitieren. Der Artikel beschreibt die Entwicklung des 1994 veröffentlichten EORTC Lungenkrebsmoduls LC13.

Ergänzt wurde die Literaturrecherche durch eine Handsuche in PubMed nach dem Begriff „LC-13“ und durch Prüfung bereits publizierter Reviews zum Thema Lebensqualität in Lungenkrebsstudien.

4.1.2 Beschaffung der Veröffentlichungen

Die Volltexte der durch die Suche identifizierten Publikationen wurden durch Internetrecherche (PubMed [220], Google [95] und Google Scholar [262]) gefunden oder, falls der Volltext online nicht verfügbar war, durch direkte Anfrage bei einigen Autoren beschafft. Dennoch war es bei wenigen Publikationen nicht möglich, den Volltext zu organisieren, sodass von diesen nur der Abstract vorliegt.

4.2 Datenselektion

Nach Entfernung der Duplikate wurden die Publikationen von zwei unabhängigen Rezessenten (Prof. Michael Koller, Sophie Warncke) anhand von Titel und Abstract auf ihre Relevanz und ihr Zutreffen auf die Einschlusskriterien hin beurteilt.

Für die Analyse der Gesamtheit an Publikationen, die den LC13 verwendet haben, wurden folgende Ein-und Ausschlusskriterien gewählt:

4.2.1 Einschlusskriterien für die Analyse klinischer Studien

Eingeschlossen wurden

- Publikationen mit Verwendung des Lebensqualitätsfragebogen EORTC QLQ-C30 und seines Lungenkrebsmoduls LC13 (beziehungsweise LC14 oder LC17), die seit seiner Entstehung bis 09/ 2013 veröffentlicht wurden (Volltext oder Abstract liegt vor)

- Publikationen, in denen die LQ durch den Patienten selbst, also in Form eines PROs und nicht durch Dritte erhoben wird

4.2.2 Ausschlusskriterien für die Analyse klinischer Studien

Ausgeschlossen wurden

- Arbeiten über ein fremdes Thema, in denen „LC13“ *nicht* für den EORTC-Bogen steht
- Arbeiten, in denen es um Lebensqualität geht, der LC13 jedoch *nicht* verwendet wurde (also ohne *substanzielles* Bezug zum LC13)
- Publikationen, die nicht in Form von Fachzeitschriftenartikeln, sondern in Form von Poster-Vorstellungen, Tagungsberichten oder Meeting Abstracts veröffentlicht wurden
- Reviews
- Arbeiten, von welchen weder Abstract noch Volltext per Internetrecherche oder durch Kontaktierung des Autors beschafft werden konnte

Die ausgeschlossenen Arbeiten wurden unter Angabe des Grundes dokumentiert.

4.3 Kodierungsschema und Datenerhebung

Für die Auswertung der gesamten 240 klinischen Studien wurden neben Ordnungsangaben (Titel, Autor, Jahr, Land, Sprache) noch die Publikationsart, die totale Anzahl des Patientenkollektivs sowie deren Hauptdiagnose erfasst. Außerdem wurden, sofern vorhanden, Kommentare und Anmerkungen zum LC13 notiert. Das Land wurde definiert als Land der Korrespondenzadresse, als „international“ zählt die Veröffentlichung, falls mehr als eine Korrespondenzadresse aus verschiedenen Ländern vorhanden ist.

4.3.1 Kodierung des Studiendesigns der 240 klinischen Studien

Ein besonderes Augenmerk wurde auf das Studiendesign der 240 klinischen Studien gelegt. Die Studien wurden in die folgenden Kategorien eingeteilt:

- Randomisierte kontrollierte Studien (kurz RCTs, hauptsächlich Phase II und III Studien)
- Nicht-randomisierte frühe Therapiestudien (kurz NRTs, meist Phase II Studien)
- Longitudinale Studien (jede Anzahl an Erhebungszeitpunkten, Pre- Post-Studien, Kohortenstudien)
- Querschnittsstudien (beobachtende prospektive Studien mit einem Erhebungszeitpunkt)
- Validierungsstudien
- Andere (Studien, die nicht in die oben genannten Kategorien passen, zum Beispiel Fallstudien oder eine Mischung verschiedener Methoden)

Das Studiendesign der 240 klinischen Studien wurde von zwei Rezessenten (Prof. Michael Koller, Sophie Warncke) unabhängig bestimmt, Unstimmigkeiten wurden durch Konsensfindung beseitigt und zudem wurde ein dritter Rezessent (Florian Zeman) zur Durchsicht der Ergebnisse herangezogen.

4.3.2 Spezielle Analyse der randomisierten kontrollierten Studien und der nicht-randomisierten frühen klinischen Therapiestudien

Schon zu Beginn der Analyse wurde eine genauere Untersuchung der randomisierten kontrollierten Studien sowie der nicht-randomisierten frühen Therapiestudien geplant, da sich in diesem homogeneren Kollektiv durch definierte

MATERIAL UND METHODEN

Gütekriterien [265] eine bessere Vergleichbarkeit in Bezug auf Lebensqualitätsparameter (zum Beispiel die Nennung der Endpunkte, Darstellungsweise der Ergebnisse, A-versus-B-Vergleiche zwischen den Gruppen) findet.

Grundlage für die Analyse der RCTs und NRTs stellt ein Fragebogen dar (siehe Tabelle 1), der allgemeine Angaben zur Studie wie Autor, Titel, Jahr, Veröffentlichungssprache und publizierendes Journal erfasst. Fragen zur Studienphase und der Anzahl der Studienarme erheben genauere Charakteristika der klinischen Studie. Daneben wurden Eigenschaften der Studie wie Hauptdiagnose und Krankheitsstadium der Patienten, Therapieplan und Therapieart erhoben.

Die methodische Qualität der Lebensqualitätserfassung wurde anhand der Anzahl von Baseline-Erhebungen, der Anzahl der Messungen und der Berichterstattung über die Compliance der Patienten ausgewertet. Um den Stellenwert der Lebensqualität evaluieren zu können, wurde erhoben, ob der Fokus der Präsentation die Lebensqualität oder die Gesamtheit der Studienergebnisse ist, ob Lebensqualität den primären oder sekundären Endpunkt der Studie darstellt, ob Lebensqualität als Wertetabelle oder Diagramm veranschaulicht oder im Ergebnis- sowie Schlussfolgerungsteil des Abstracts Verwendung fand. Der Einfluss der Lebensqualitätsergebnisse wurde durch den Vergleich signifikanter Ergebnisse mit signifikanten Überlebensergebnissen zwischen den Gruppen erhoben. Hierbei wurden die RCTs mit vergleichenden Analysen zwischen den Armen in Bezug auf ihre signifikanten Ergebnisse hinsichtlich Überleben und Lebensqualität durchsucht und in die folgenden Kategorien eingeteilt: Studien mit oder ohne signifikanten Überlebensunterschied und Studien mit oder ohne signifikanten LQ-Unterschied sowie die jeweiligen Kombinationen daraus.

Um inhaltliche Anmerkungen zum Bogen zu erfassen, wurden sämtliche Kommentare zum LC13 aufgenommen und zusätzliche Lebensqualitäts-Messinstrumente, die in den Studien verwendet wurden, registriert.

4.4 Statistische Auswertung der Daten

Die Publikationen, auf welche die Einschlusskriterien zutrafen, wurden in eine Excel-Tabelle eingepflegt. Die Daten wurden mit Hilfe der von Microsoft Excel (2010) und mit IBM SPSS Statistics (Version 21) ausgewertet. Die Ergebnisse wurden mit den Zähl- und Summenfunktionen von Excel oder mit den Häufigkeitsfunktionen und der deskriptiven Statistik von SPSS errechnet.

Die Übereinstimmung zwischen den Rezessenten wurde als prozentualer Wert errechnet (Anzahl der Übereinstimmungen geteilt durch Gesamtanzahl der verglichenen Studien), zudem wurde der um den Anteil der zufällig übereinstimmenden Werte korrigierten Wert Cohens κ berechnet [112].

Für die Trends über die Zeit wurden zwei Beobachtungszeiträume untersucht. Die drei Veröffentlichungen, die als Grenze für diese beiden Zeiträume gewählt wurden, sind Reviews zu LQ-Studien bei Patienten mit kolorektalem [75] oder Prostatakarzinom [73] sowie ein Positionspapier zu den Herausforderungen bei der LQ-Erhebung [41]. Neuerungen in Bezug auf Standards in der LQ-Berichterstattung bringen diese Arbeiten in Form einer Checkliste zur Güte der LQ-Erhebung, welche Kriterien zur Konzeption, Messung, Methode und Interpretation der LQ-Ergebnisse umfasst [41, 73]. Zudem wird von Bottomley et al. [41] eine verpflichtende LQ-Erhebung zu Beginn (Baseline-Assessment) für zukünftige Arbeiten gefordert. Durch die Veröffentlichung dieser drei wichtigen Publikationen in den Jahren 2003 und 2004 kann davon ausgegangen werden, dass sie ab 2006 ihre Wirkung in den neu durchgeführten Studien entfaltet haben. Daher wurde der erste Vergleichszeitraum von 1994 bis 2005 und der zweite von 2006 bis 2013 gewählt. Als Parameter, die

MATERIAL UND METHODEN

über die Zeit beobachten werden sollten, wurden die Berichterstattung über Baseline-Erhebungen, die Anzahl der Erhebungen, die Compliance, die Gesamtanzahl der veröffentlichten Studien, die Präsentation der Studienergebnisse, sowie die Untersuchung zielgerichteter Therapien herangezogen.

5 ERGEBNISSE

5.1 Literaturrecherche

Einen Überblick über die gefundene Literatur sowie die Anzahl der nach den jeweiligen Kriterien ausgeschlossenen Publikationen liefert das Prisma Flussdiagramm im Anhang [202] (siehe Abbildung 3).

5.1.1 Datenbankrecherche

Die Literatursuche über den Mitarbeiter der Universität Regensburg ergab nach maschineller Entfernung der offensichtlichen Duplikate 404 Arbeiten.

Über die Suche nach Artikeln, die den Veröffentlichungsartikel des Bogens von Bergman [28] im „Web of Science“ zitieren, fanden sich 314 Publikationen.

5.1.2 Handsuche

Außerdem wurde eine weitere manuelle PubMed-Suche des Begriffs „LC-13“, sowie eine manuelle Suche anhand der durch die Datenbanksuche erhaltenen Reviews [47, 51, 59, 68, 72, 205, 256, 258, 285] durchgeführt. Das Durchsehen der Literaturangaben der oben aufgelisteten Reviews ergab 51 Arbeiten, außerdem fand sich durch Suche nach dem Suchbegriff „LC-13“ eine weitere, zuvor nicht vorhandene Arbeit.

5.1.3 Literaturrecherche im Gesamten

Bei der Literatursuche fanden sich in zwei Suchläufen (einem initialen Suchlauf im März 2011 und einem Aktualisierungssuchlauf im September 2013) insgesamt 770 Arbeiten.

Daraus wurden 195 Duplikate (welche der Computer nicht als solche erkannt hatte) ausgeschlossen, was eine Gesamtheit von 575 gesichteten Arbeiten ergibt.

Aus diesen wurden weiterhin 261 Arbeiten ausgeschlossen, weil diese zum einen Lebensqualität thematisieren, jedoch nicht explizit Bezug auf den LC13 nehmen. Zum anderen stellte ein „fremdes Thema“, also die Verwendung der Abkürzung „LC13“ in einem völlig anderen Kontext (zum Beispiel der Teilchenphysik, Zoologie oder Molekularbiologie) einen Ausschlussgrund dar.

Übrig blieben 314 Publikationen mit Bezug zum LC13, aus welchen wiederum 74 ausgeschlossen wurden, da es sich dabei um geplante Studien ($n = 7$), „Conference Proceedings“, also Tagungsberichte ($n = 50$) oder Reviews ($n = 16$) handelte, sowie um eine Arbeit, von welcher trotz vorhandener Literaturangabe weder Volltext noch Abstract beschaffbar waren.

Der Selektionsvorgang ergab somit insgesamt 240 klinische Studien mit substanziellem Bezug zum LC13, welche sich aus 205 Volltexten und 35 Abstracts (von welchen der Volltext nicht verfügbar war, in Tabelle 2 mit * gekennzeichnet) zusammensetzen.

Unter diesen 240 klinischen Studien fanden sich 109 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) und 20 nicht-randomisierte frühe klinische Therapiestudien (NRTs), auf welche in einer gesonderten Analyse besonderes Augenmerk gelegt wird (siehe

Kapitel 5.3- 5.4). Von den 109 RCTs ist in 101 Fällen der Volltext vorhanden, in acht Fällen konnte trotz Internetrecherche und Anfragen bei Autoren nur der Abstract beschafft werden. Bei den NRTs ist in 15 Fällen der Volltext und in 5 Fällen nur der Abstract verfügbar.

Der Grad der Übereinstimmung zwischen den Rezessenten wurde anhand der Variable „Studiendesign“ errechnet. Beide Rezessenten (Prof. Michael Koller, Sophie Warncke) erhoben das Studiendesign der klinischen Studien ($n = 240$) und die initiale Übereinstimmung betrug 84% und Cohens κ betrug 0,79. Unstimmigkeiten wurden durch Konsensus und Befragung eines dritten Rezessenten (Florian Zeman) gelöst, sodass sich letztendlich eine Übereinstimmung von 100% ergab.

5.2 Analyse des Gesamtkollektivs ($n = 240$)

Um einen Eindruck über die Nutzung des LC13 zu erhalten, wurde zunächst das Gesamtkollektiv der klinischen Studien, die diesen verwenden ($n = 240$), analysiert. Hierfür wurden Studienarten, allgemeine Studieneigenschaften sowie das Patientenkollektiv betrachtet. Da im zweiten Teil der Analyse ein besonderes Augenmerk auf die RCTs und NRTs gelegt wird, werden einige allgemeine Eigenschaften der Studien im Folgenden für diese gesondert aufgeschlüsselt. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über Autor, Veröffentlichungsjahr und Veröffentlichungstitel der 240 klinischen Studien. Da im zweiten Abschnitt dieser Analyse die Untersuchung von RCTs und NRTs im Vordergrund steht, wurden diese in Tabelle 2 hellblau beziehungsweise grau hervorgehoben.

Die Arbeiten wurden, mit einer Ausnahme [153], die eine Vorversion des Bogens verwendet, im Zeitraum zwischen 1994 und September 2013 veröffentlicht. 80% ($n = 191/ 240$) der Studien wurden in der zweiten Hälfte dieses Zeitraumes, also zwischen 2004 und 2013 veröffentlicht. Die RCTs und NRTs wurden im Zeitraum von 1994 bis

2013 veröffentlicht. Die meisten Studien wurden hierbei in den Jahren 2004 ($n = 14$) und 2005 ($n = 12$) publiziert.

5.2.1 Art der Studien

Unter den 240 Publikationen mit Verwendung des LC13 finden sich 109 randomisierte kontrollierte Studien, 67 Studien mit longitudinalem Design (das heißt mehrere Messzeitpunkte, Prä-Post-Studien, Kohorten Studien) und 28 Querschnittsstudien. Außerdem finden sich 20 nicht-randomisierte frühe klinische Therapiestudien, bei 12 Arbeiten handelt es sich um Validierungsstudien und weitere vier wurden unter der Kategorie „Andere“ eingeordnet. Zu dieser Kategorie zählen beispielsweise Fallberichte oder „mixed methods“, also gemischte Studiendesigns. Tabelle 3 gibt eine Übersicht zur Art der Studien.

5.2.2 Ordnungsangaben der 240 klinischen Studien

Die Studien kommen aus insgesamt 31 Ländern. Das Veröffentlichungsland der Arbeiten wurde definiert als Land der Korrespondenzadresse (eventuell mehrere, in diesem Fall wurde die Studie als „international“ gewertet). Im Gesamtkollektiv der 240 Studien sind „internationale“ Arbeiten am häufigsten ($n = 44/ 240$). An zweiter Stelle kommt Großbritannien ($n = 30/ 240$), an dritter Italien ($n = 20/ 240$). Interessant ist, dass der Fragebogen der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* auch in Arbeiten aus 14 nicht-europäischen Ländern Verwendung fand, wie Tabelle 4 zu entnehmen ist. Immerhin 31% der Arbeiten ($n = 58/ 186$) kommen aus dem außereuropäischen Raum. Bei den RCTs und NRTs ergibt sich eine sehr ähnliche geografische Verteilung, insgesamt stammen die RCTs und NRTs aus mehr als 21 Ländern, ein Fünftel ($n = 26$) wurde in insgesamt 10 außereuropäischen Ländern durchgeführt.

Die Publikationssprache ist überwiegend englisch ($n = 232/ 240$, 97%). Bis auf eine Arbeit [239], bei der es sich um eine Dissertation handelt, verfügen die übrigen Arbeiten über einen englischsprachigen Abstract, ihr Volltext ist jedoch in vier Fällen in Chinesisch [56, 215, 268, 325] und in jeweils einem Fall in Französisch [23], Japanisch [153] oder Spanisch [9]. Unter den RCTs und NRTs finden sich davon nur zwei Arbeiten [23, 268], beide jedoch mit englischem Abstract.

Hinsichtlich der Publikationsart handelt es sich bei allen Arbeiten mit Ausnahme einer Dissertation [239] um Zeitschriftenartikel. Insgesamt wurden die Arbeiten in 81 verschiedenen Journalen veröffentlicht. Am häufigsten ($n = 43/ 240$) erschienen die Veröffentlichungen im „Journal of Clinical Oncology“, gefolgt von „Lung Cancer“ ($n = 26/ 240$) und dem „Journal of Thoracic Oncology“ ($n = 12/ 240$).

Die untersuchten Publikationen wurden in einem Großteil der Fälle ($n = 235/ 240$, 98%), wie bei der Modulkonstruktion angedacht [29], in Kombination mit dem Kernfragebogen C30 verwendet. In einem Fall [27] wurde lediglich das Symptom Husten erfasst, sodass der C30 hier nicht zum Einsatz kommt. In einer weiteren Arbeit [221] wurde der LC13 allein angewandt und in drei Arbeiten, welche nur als Abstract vorliegen [31, 168, 192], wurde in diesem nicht spezifiziert, ob der LC13 in Kombination mit dem C30 verwendet wurde oder nicht. In den RCTs und NRTs wurden LC13 und C30 ohne Ausnahme zusammen angewandt.

5.2.3 Patientenkollektive

Insgesamt wurden in die klinischen Studien, die den LC13 verwenden, $n = 51.772$ Patienten eingeschlossen, wobei angemerkt werden muss, dass zum Teil dieselben Patientengruppen für mehrere in diese Analyse einfließende Veröffentlichungen verwendet wurden. Außerdem hat nicht immer das komplette Kollektiv den LC13 ausgefüllt (zum Teil wurden auch Patienten mit anderen Tumorentitäten als dem Bronchialkarzinom mit in die Studien einbezogen, welche dann die jeweiligen Module

nutzten), sodass die Gesamtzahl der Patienten, die den LC13 ausgefüllt haben, niedriger ist. Die Anzahl der in die Studien eingeschlossenen Patienten umfasst eine Spanne von n = 5 bis n = 1830 und einen Mittelwert von n = 219. In die RCTs wurden insgesamt 36.172 Patienten eingeschlossen, bei den NRTs nur 1.501. Der Mittelwert der eingeschlossenen Patienten liegt bei den RCTs bei n = 334 und bei den NRTs bei n = 75. Interessant ist, die Publikationen nach Arbeiten mit weniger als 100 Patienten und gleich oder mehr als 100 Patienten zu unterteilen. Der Anteil der Studien mit einer Patientenzahl größer gleich 100 beträgt bei den gesamten 240 Studien 58%, bei den RCTs 83% und bei den NRTs nur 20%. Eine Übersicht zur Anzahl der Patienten gibt Tabelle 5.

Die häufigste untersuchte Entität stellt (mit n = 168 von 284 Hauptdiagnosen bei Mehrfachnennung, 72,5%) das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) dar, gefolgt vom kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC, n = 38/ 284, 16%) und der weniger genauen Definition der Krankheit als „Lungenkrebs“ (n = 33/ 284, 14%). Des Weiteren wurden Patienten mit Malignem Pleuralem Mesotheliom, Lungenmetastasen anderer Primarien und Lungenresektion aus anderen Gründen in den 240 klinischen Studien untersucht. Unter die Kategorie „Andere“ wurden Malignome anderer Organe als der Lunge, explorative Thorakotomie bei Verdacht auf Lungenkrebs, chronische Atemwegserkrankungen, Pneumothorax sowie „Normalbevölkerung“, also ein gesundes Vergleichskollektiv, zusammengefasst. Bei den RCTs und NRTs zeigt sich eine sehr ähnliche Häufigkeitsverteilung der Diagnosen, wie Tabelle 6 zu entnehmen ist.

Da es sich bei den 240 klinischen Studien um ein sehr heterogenes Kollektiv von Studien handelt, wurden die folgenden Analysen lediglich für die unter 5.3 und 5.4 genauer analysierten RCTs und NRTs durchgeführt. Bei den untersuchten RCTs und NRTs handelt es sich laut Definition der Ein- und Ausschlusskriterien ausschließlich um Therapiestudien. Dabei wählten 64% (n = 82/ 129) einen monomodalen Ansatz

und 36% ($n = 47/ 129$) einen multimodalen, das heißt sie wählten zwei oder mehr Therapiemodalitäten.

Die häufigste Therapiemodalität ist Chemotherapie ($n = 100/ 129$), gefolgt von zielgerichteter Therapie ($n = 22/ 129$) und Radiotherapie ($n = 20/ 129$). Tabelle 7 gibt einen Überblick über die verwendeten Therapiemodalitäten. In der Kategorie „Andere pharmakologische Therapien“ wurden alle medikamentösen Therapieansätze, die *nicht* Chemotherapie oder zielgerichteter Therapie sind, zusammengefasst. Hierunter fallen unter anderem die Traditionelle Chinesische Medizin, Immunstimulanzien, Radioprotektoren und Phytopharmaika.

5.2.4 Studienphasen und Anzahl der verglichenen Gruppen in den 109 RCTS und 20 NRTs

Die RCTs und NRTs wurden in unterschiedlichen Stadien klinischer Studien durchgeführt. Am häufigsten finden sich hier Phase III Studien ($n = 58/ 129$, 45%), gefolgt von Phase II Studien ($n = 27/ 129$, 21%). Bei fast einem Drittel der Therapiestudien konnte die Studienphase nicht genau spezifiziert werden. Unter den RCTs stellt die Gruppe der Phase III Studien den größten Anteil mit $n = 58/ 109$ (53%), unter den NRTs sind die meisten Arbeiten Phase II Studien ($n = 14/ 20$, 70%). Eine Übersicht über die Studienphasen gibt Tabelle 8.

Auch hinsichtlich der Anzahl der Studienarme fanden sich Unterschiede zwischen den RCTs und NRTs. So wählten 83% ($n = 90/ 109$) RCTs den klassischen Vergleich zweier Studienarme, in 13 Fällen [74, 87, 104, 105, 177, 189, 217, 218, 228, 261, 273, 280, 282] wurden drei Arme und in einem Fall [100] sogar vier Arme verglichen. In fünf Fällen konnte die Anzahl der Studienarme bei den RCTs nicht genau bestimmt werden. Bei den NRTs zeigte sich ein deutlich anderes Bild mit $n = 16$ einarmigen Studien, $n = 3$ zweiarmligen Arbeiten [17, 48, 116] und lediglich einer Studie mit 4 Armen [103]. Insgesamt bilden mit 72% ($n = 93/ 129$) die zweiarmligen

Vergleiche die Mehrheit der klinischen Therapiestudien. Tabelle 9 gibt eine Übersicht hierzu.

5.3 Analyse der 109 RCTs und 20 NRTs: Methodische Qualität, Stellenwert und Einfluss der Lebensqualitätsergebnisse

Eine der Hauptaufgaben dieser Untersuchung ist es, die Qualität der Lebensqualitätsberichterstattung zu beurteilen und zugleich einzuschätzen, welchen Stellenwert die Autoren der Studien den Lebensqualitätsergebnissen zukommen lassen.

Um die Qualität der Lebensqualitätsberichterstattung in den RCTs und NRTs evaluieren zu können, wurden drei Parameter überprüft: Ob eine Baseline-Erhebung berichtet wurde, die Anzahl der Lebensqualitätsmesszeitpunkte und wie über die Compliance der Patienten berichtet wurde.

Der Stellenwert der Lebensqualitätsergebnisse wurde einerseits durch Betrachtung des Fokus der Studie evaluiert, andererseits wurden Parameter wie Lebensqualität als primärer oder sekundärer Endpunkt und Darstellung der Ergebnisse in Abbildungen und Tabellen herangezogen.

Der Einfluss der Lebensqualitätsergebnisse wurde durch einen Vergleich mit den Überlebensergebnissen erfasst und jene Arbeiten gezielt analysiert, in denen sich die Studienarme signifikant in den Lebensqualitätsergebnissen unterscheiden.

5.3.1 Methodische Qualität der Lebensqualitätsberichterstattung

Die methodische Qualität der LQ-Berichterstattung wurde anhand der folgenden Parameter ermittelt: Anzahl der LQ-Erhebungen, Baseline-Erhebung und Daten zur

Compliance der Patienten. Die Ergebnisse zur Qualität der Lebensqualitätsberichterstattung wird in Tabelle 10 dargestellt. In den Fällen, in denen keine Angabe zu diesen Parametern möglich war, lag häufig nur der Abstract der Veröffentlichung vor, oder der Fokus liegt nicht auf der Präsentation der Lebensqualitätsergebnisse.

Insgesamt wurde in n = 115 der 129 RCTs und NRTs die Baseline-Erhebung explizit genannt. In n = 99 der 129 Therapiestudien wurden 3 oder mehr Lebensqualitätserhebungen mit dem LC13 durchgeführt, lediglich in 12 Fällen sind es weniger als 3 und in 18 Fällen ist hierzu keine Angaben erhältlich. Zur Compliance der Patienten in Bezug auf die Lebensqualitätserfassung wurden in n = 78 der 129 RCTs und NRTs explizite Angaben gemacht und in 51 Fällen ist keine Angabe zur Compliance der Patienten zu finden.

5.3.2 Stellenwert der Lebensqualitätsergebnisse in den RCTs und NRTs

Der Stellenwert der Lebensqualitätsergebnisse in den jeweiligen RCTs und NRTs wurde bewertet, indem der Fokus der Ergebnispräsentation, der Endpunkt sowie die Darstellungsweise der Lebensqualitätsergebnisse analysiert wurden.

5.3.2.1 Stellenwert der Lebensqualitätsergebnisse anhand des Fokus der Ergebnispräsentation

Eine Übersicht über den Fokus der Präsentation der RCTs und NRTs gibt Tabelle 11. Der Großteil der RCTs und NRTs stellt sowohl klinische als auch Lebensqualitätsergebnisse der Studie dar (n = 100/ 129). In 9% der Therapiestudien (n = 12/ 129) findet eine gesonderte Darstellung der Lebensqualität in der jeweiligen Veröffentlichung statt. Dabei wurden in einigen Fällen Lebensqualitätsdaten aus Studien verwendet, deren Hauptpublikationen zu klinischen Ergebnissen plus

Lebensqualitätsergebnissen bereits in diese Analyse einfließen. Beispielsweise verwendet Larsson, 2012 [167] Daten aus Sederholm, 2005 [267], Bezjak, 2006 [30] nutzt Daten aus Shepherd, 2000 [271] und Bagust, 2001 [13] beschreibt die Lebensqualitätsdaten aus Girling, 1996 [92] (Girling, 1996 [92] ist nicht Teil der LC13-Analyse, da nur das Wort „Lebensqualität“, nicht aber die Begriffe „LC13“ oder „EORTC“ vorkommen).

Einige Arbeiten ($n = 9/ 129$) verlassen das klassische Muster der Präsentation von Daten randomisierter klinischer Studien, indem sie beispielsweise Auswertungen über mehrere RCTs/ NRTs, oder über die Gruppen von einzelnen RCTs/ NRTs hinweg darstellen. Zum Beispiel verwendet Di Maio, 2004 [186] Daten aus drei vorangegangenen Studien: Gridelli 2003 [104], Gridelli, 2003 [105] und „The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Study Group“, 1999 [289]. Wheatley-Price, 2010 [309] analysiert Daten aus drei weiteren Arbeiten: Gridelli, 2003 [104], Leighl, 2004 [174] und Winton, 2005 [315] (jeweils RCTs der vorliegenden Analyse, außer Winton, 2005 [315]: Diese Arbeit ist kein Teil der RCT/ NRT-Analyse, da nur das Wort „Lebensqualität“, nicht aber die Begriffe „LC13“ oder „EORTC“ vorkommen.).

Bei wenigen Veröffentlichungen ($n = 8/ 129$) kommt es aus diversen Gründen nicht zu einer detaillierten Darstellung der Lebensqualitätsergebnisse. Zu diesen zählen unter anderem unzureichende Datenmengen oder die Fokussierung der Arbeit auf die klinischen Ergebnisse der Studie.

5.3.2.2 Stellenwert der Lebensqualitätsergebnisse bei der Definition der Studienendpunkte

Ein wichtiges Maß zur Beurteilung der Bedeutung der Lebensqualitätsmessung in den untersuchten Studien ist, ob diese als einer der Studienendpunkte definiert wurde.

In den untersuchten 129 klinischen Therapiestudien wurde Lebensqualität insgesamt 103-mal, also in knapp 80% der Studien als Endpunkt verwendet, wobei es sich 22-mal um den primären und 81-mal um den sekundären Endpunkt handelt. In den restlichen Studien („nicht spezifiziert“) ist LQ entweder kein Endpunkt oder es wurde keine Aussage zur Definition der Endpunkte gemacht. Tabelle 12 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen Endpunkte.

5.3.2.3 Stellenwert der Lebensqualitätsergebnisse in der Darstellungsweise der Studienergebnisse

Um den Stellenwert der Lebensqualitätsergebnisse in der Darstellung der Gesamtergebnisse der Studien aufzuzeigen, wurden folgende Punkte in den 129 klinischen Therapiestudien analysiert:

Darstellung der Lebensqualitätsergebnisse

- Im Ergebnisteil des Manuskripts (wenn ja: auch quantitativ?)
- Im Ergebnisteil des Abstracts (wenn ja: auch quantitativ?)
- Als Tabelle (wenn ja: gesonderte Darstellung der LC13-Ergebnisse?)
- Als Abbildung (wenn ja: gesonderte Darstellung der LC13-Ergebnisse?)

Da der Schlussfolgerung des Abstracts eine besonders wichtige Rolle in der Ergebnispräsentation zukommt, wurde zudem für das Gesamtkollektiv der 240 klinischen Studien analysiert, ob die Lebensqualitätsergebnisse oder der EORTC-Bogen hier Erwähnung finden.

Die Lebensqualitätsergebnisse werden in 103 der 129 klinischen Therapiestudien im Ergebnisteil des Manuskripts beschrieben (in 79 Arbeiten quantitative Angaben). Im Ergebnisteil des Abstracts werden die Lebensqualitätsergebnisse in 105 der 129

Arbeiten erwähnt (in 39 Fällen quantitative Angaben). In 62 klinischen Therapiestudien werden die Lebensqualitätsergebnisse in Tabellenform präsentiert, wobei in 52 Fällen eine gesonderte Darstellung der LC13-Ergebnisse erfolgt. In 46 RCTs oder NRTs werden die Lebensqualitätsergebnisse in Form von Abbildungen veranschaulicht, in 29 Fällen mit gesonderter Darstellung der LC13-Ergebnisse. In 8 RCTs oder NRTs kommt es zu keiner der oben genannten Darstellungsformen der LQ-Ergebnisse. Tabelle 13 illustriert die Darstellung der Lebensqualitätsergebnisse in den 129 klinischen Therapiestudien.

Als Maßstab der Bedeutung, die die Autoren der Lebensqualität beimessen, wurde die Nennung dieser in der Schlussfolgerung des Abstracts der 240 klinischen LC13-Studien erfasst. In n = 145 der 240 Studien (also 60%) werden entweder Lebensqualität oder der EORTC-Bogen in der Schlussfolgerung genannt. Nimmt man nur die 109 RCTs für sich, ist dies in 57 Fällen (also 52%) der Fall, bei den 20 NRTs in nur 5 Fällen (25%). Eine Übersicht zu dieser Analyse gibt Tabelle 14.

5.3.3 Einfluss der Lebensqualitätsergebnisse auf die Beurteilung der Studienergebnisse und der therapeutischen Effekte

Bei der Analyse der RCTs interessierte es besonders, den Stellenwert zu quantifizieren, den die Lebensqualität in der Beurteilung der Studienergebnisse einnimmt.

Um die Auswirkung der Lebensqualitätserfassung genauer bestimmen zu können, wurden die Ergebnisse der Studien bezüglich des Gesamtüberlebens und der Lebensqualität verglichen (siehe Tabelle 15). Dabei wurden die Überlebens- und Lebensqualitätsergebnisse zwischen den Armen verglichen und diese als „A = B“, also gleichwertig und ohne signifikante Unterschiede, oder als „A ≠ B“, also nicht gleichwertig mit signifikanten Unterschieden zwischen den Armen bewertet. Da sich

bei den 20 NRTs nur 4 Studien mit klassischen zwei- oder mehrarmigem A-versus-B-Vergleich fanden, wurde auf den Einschluss der NRTs in diese Analyse verzichtet.

5.3.3.1 Ergebnisse der Lebensqualität der 109 RCTs im Vergleich mit den Überlebensergebnissen

Die Gesamtanzahl der untersuchten Studien beträgt hierbei $n = 96$, da 13 RCTs nicht dem klassischen Muster des A-versus-B-Vergleichs mehrerer Arme entsprechen ($n = 5$ mit Analyse von Lebensqualität als prognostischen Faktor und $n = 8$ mit Analysen über die randomisierten Gruppen hinweg). Bei $n = 44$ RCTs zeigt sich kein Unterschied in der Lebensqualität zwischen den Gruppen. In $n = 47$ Fällen, also knapp der Hälfte der RCTs zeigen sich in den Ergebnissen signifikante Lebensqualitäts-Unterschiede, wobei sich hierbei in 17 Fällen auch Überlebens-Unterschiede finden. In weiteren 17 Fällen gibt es nur einen Unterschied in der Lebensqualität und keinen im Überleben und in 13 Fällen, in denen ein Lebensqualitätsunterschied gefunden wurde, ist keine Angabe zu Überlebensergebnissen gemacht worden.

5.3.3.2 RCTs mit einem Unterschied in den Lebensqualitätsergebnissen zwischen den Armen ($n = 47$)

Von besonderem Interesse waren beim Vergleich zwischen Lebensqualitäts- und Überlebensergebnissen die 47 Studien, bei denen sich ein signifikanter Lebensqualitätsunterschied zeigt. Bei diesen wurde weiter analysiert, ob es sich bei den Unterschieden um Items des Kernfragebogens EORTC QLQ-C30 oder um das Lungenkrebsmodul LC13 (oder beide) handelt. Außerdem wurde untersucht, ob die Lebensqualitätsergebnisse in der Schlussfolgerung (oder dem Ergebnisteil) des Abstracts Erwähnung finden. Tabelle 16 zeigt eine Aufstellung dieser 47 RCTs mit Darstellung der Studienarme, der Ergebnisse hinsichtlich Überleben und LQ sowie der Schlussfolgerung des Abstracts.

In n = 37 der 47 RCTs zeigt sich ein Unterschied der LQ in den LC13-Items. Zudem wird die LQ in n = 42 der 47 Arbeiten in der Schlussfolgerung des Abstracts (oder im Ergebnisteil, hinterste Spalte von Tabelle 16) erwähnt. Auch n = 15 der restlichen 62 RCTs, die keinen Lebensqualitätsunterschied aufweisen (und nicht in Tabelle 16 dargestellt werden), wird die LQ im Abstract angeführt.

5.4 Trends über die Zeit bei den RCT- und NRT-Ergebnissen

Im Vorfeld der Analysen stellte sich auch die Frage, ob bestimmte erfasste Parameter sich über die Zeit hinweg entwickeln. Aufgrund der Veröffentlichung dreier wichtiger Reviews zu methodischen Standards bei der Präsentation von Lebensqualitätsergebnissen im Jahr 2003 und 2004 ([39, 73, 75]), welche bis zum Jahr 2005 ihre Wirkung in nachfolgenden klinischen Studien entfaltet haben sollten, wurde eine Zweiteilung der untersuchten Zeiträume mit einem ersten Abschnitt von 1994 bis 2005 und einem zweiten Abschnitt von 2006 bis 2013 gewählt.

5.4.1 Trends in der Qualität der Lebensqualitätsberichterstattung über die Zeit

Da die oben genannten Veröffentlichungen Standards zur Lebensqualitätsberichterstattung gesetzt haben, war besonders interessant, ob sich Parameter wie der Bericht über Baseline-Erhebung, Anzahl der Messzeitpunkte und Compliance in diesem Zeitraum verändert haben. Hierzu gibt Tabelle 17 eine Übersicht.

Auffallend ist, dass sich bis auf die Berichterstattung über die Compliance der Patienten (von 43% auf 52%) bei den RCTs eher negative Trends finden lassen (zum Beispiel ein Absinken der Baseline-Erhebungen von 98% auf 82%). Ein Grund hierfür könnte sein, dass vor allem von neueren Publikationen der Volltext nicht verfügbar war und so eine erhöhte Anzahl an Keine-Angabe-Nennungen resultiert.

Bei den NRTs findet sich mit Ausnahme des Berichts über eine Baseline-Erhebung (Veränderung von 80% auf 100%) auch kein positiver Trend, wobei hier die geringen Fallzahlen keine starken Aussagen zulassen.

5.4.2 Trends im Stellenwert der Lebensqualitätsergebnisse über die Zeit

Im erstgenannten Zeitraum wurden 47 der insgesamt 109 RCTs veröffentlicht, mit einem jährlichen Durchschnitt von 3,9 RCTs. Im zweiten Abschnitt wurden 62 RCTs mit Verwendung des LC13 veröffentlicht, durchschnittlich 7,8 pro Jahr, also ein signifikanter Anstieg der Anzahl der veröffentlichten RCTs. Anders als erwartet fällt der Anteil RCTs mit LQ als primärem Endpunkt von 23% im ersten Abschnitt auf 16% im zweiten. Auch in der Darstellungsweise der LQ-Ergebnisse ergeben sich keine Steigerungen: Der Anteil an LQ-darstellenden Tabellen erhöht sich nur gering (von 38% auf 42%) und der der Abbildungen noch weniger (von 38% auf 40%). Auch die Bedeutung der Lebensqualität durch Erwähnung in der Schlussfolgerung des Abstracts bleibt fast konstant (von 45% auf 47%). Einzig die Untersuchung von zielgerichteten Therapien zeigt einen signifikanten Anstieg über die Zeit (von 2% auf 25%). Tabelle 18 gibt eine Übersicht über die Veränderungen der genannten Variablen über die Zeit. Außerdem illustriert Tabelle 19 die Anzahl der RCTs mit Beurteilung zielgerichteter Therapien über die Zeit.

Bei den NRTs lässt sich ebenfalls ein Anstieg der Studien (von durchschnittlich 0,8 pro Jahr von 1994 bis 2005 auf 1,3 pro Jahr von 2006 bis 2014) erkennen. Zudem findet sich hier ein deutlicher Anstieg der LQ-Tabellen (von 30% auf 60%) sowie des Einfließens der Lebensqualität in die Schlussfolgerung des Abstracts (von 10% auf 40%). Bei den zielgerichteten Therapien lässt sich analog zu den RCTs ein deutlicher Anstieg (von 10% auf 40%) verzeichnen. Diese Daten lassen sich Tabelle 17 entnehmen.

5.5 Inhaltliche Ergänzungen zum LC13 in den 240 klinischen Studien

In den 109 RCTs lassen sich einige Informationen zum Umfang des LC13 in Form von Anregungen und Kritik finden, welche gesondert notiert wurden. Speziell in den RCTs und NRTs wurde weiterhin untersucht, ob und wenn ja welche weiteren Lebensqualitätssmessinstrumente in den jeweiligen Studien verwendet wurden, um hier etwaigen inhaltlichen Nachholbedarf in Bezug auf den LC13 aufzudecken.

5.5.1 Bemerkungen zum LC13 in den 240 klinischen Studien

Die Bemerkungen zum LC13 können in nomenklatorische Besonderheiten und inhaltliche Kommentare unterteilt werden.

In fünf Arbeiten [116, 117, 120, 173, 228] wurde anstelle des Lungenmoduls LC13 die ältere Version, LC14, eine „modifizierte Version des LC13“ [116] und in fünf Weiteren [46, 172, 254, 277, 294] die LC17-Version des Bogens verwendet, eine „upgedatete Version des LC13“ [294]. Zudem nennen zwei Autoren die Kombination aus Kernfragebogen C30 und Lungenmodul LC13 zusammen „LC43“ [268, 305].

Die inhaltlichen Anmerkungen beziehen sich einerseits auf die erfassten Symptome und andererseits auf die Befragungsdurchführung.

Eine Arbeit [260] kritisiert, dass es bei der Frage nach “Schwierigkeiten beim Schlucken” nicht eindeutig sei, ob hiermit mechanische Probleme oder Schmerzen gemeint seien. Einige Autoren erfassten neben dem LC13 zusätzliche Symptome. So wurde außerdem nach dem Appetit [157], nach dem Hand-Fuß-Syndrom und Kopfschmerzen [97] und nach Schwitzen [218] gefragt. (Genaueres zu zusätzlichen Symptomfragen in den RCTs und NRTs siehe Kapitel 5.5.2)

Eine 1999 veröffentlichte Arbeit nennt das Problem fehlender Erfahrung und Literatur zur Verwendung des LC13 [65]. Zwei Arbeiten kritisieren das Fehlen von Guidelines zur Indexkonstruktion des LC13 [124] oder zum Vergleich der LQ-Scores zwischen den Gruppen [189]. Eine weitere Veröffentlichung bemängelt das Fehlen von Übersetzungen des Bogens für Thailand, Rumänien und Brasilien [30].

Eine Arbeit merkt an, dass die allgemeine Lebensqualität den signifikanten Unterschied in Bezug auf Effizienz nicht in dem Umfang erfasst, wie zunächst vermutet. Dies könnte darin begründet sein, dass der EORTC C30 Bogen und das Lungenmodul LC13 vor allem die Behandlungsnebenwirkungen erfassen, welche tatsächliche Verbesserungen der Lebensqualität überdecken könnten. [187]

Die Autoren einer weiteren Arbeit verglichen den Spitzer-Index (ausgefüllt vom behandelnden Arzt) mit den Kernfragebogen plus Lungenmodul LC13 der EORTC, um mit der Chemotherapie verbundene Veränderungen in der Lebensqualität zu erfassen. Interessanter Weise verbesserte sich die durch den Spitzer-Index erhobene Lebensqualität des einen Untersuchungsmes während der Behandlung, wohingegen diese Verbesserung in der allgemeinen Lebensqualität, erfasst durch die EORTC-Bogen, *nicht* wiedergespiegelt wurde. Dieser Unterschied könnte darin begründet liegen, dass der durch die Ärzte ausgefüllte Bogen den Schwerpunkt auf Behandlung und Symptome legt, während der durch die Patienten ausgefüllte EORTC-Bogen zudem das psychosoziale Wohlbefinden der Patienten berücksichtigt. [235]

Eine Veröffentlichung merkt an, dass die LC13-Items Unterschiede in Bezug auf Dyspnoe aufgedeckt haben, welche durch den Kernfragebogen C30 nicht aufgedeckt worden waren [243].

5.5.2 Zusätzlich verwendete Lebensqualitätsmessinstrumente in den 109 RCTs und 20 NRTs

In einigen RCTs und NRTs wurden neben dem LC13 noch insgesamt 35 andere Instrumente zur Messung der Lebensqualität verwendet. Diese wurden zum Teil ergänzend, zum Teil in einer Gruppe der LC13 und in der anderen ein anderes Instrument angewandt. Eine Übersicht zu den weiteren Lebensqualitäts-Messinstrumenten gibt Tabelle 20. Insgesamt wurden in den 129 Veröffentlichungen in 35 Fällen zusätzliche Instrumente eingesetzt. In 5 RCTs wurden ergänzend „Diary Cards“, also Patienten-geführte Lebensqualitätstagebücher geführt. In 3 weiteren wurde der „Pain Management Index“ verwendet – ein Instrument, dass die Stärke des Schmerzes und den Bedarf an Analgetika erfasst [199]. In 3 RCTs wurde der „EuroQol (EQ-5D)“ verwendet, ein fünfteiliger Lebensqualitätsfragenbogen mit visueller Analog-Selbsteinschätzungsskala [139]. In 3 weiteren Arbeiten wurde die „HAD-Skala“, also ein Instrument zur Messung von Angstzuständen und Depressionen hospitalisierter Patienten, verwendet [327]. 2 RCTs nutzten zusätzlich zum LC13 den „Barthel Index“, ein Instrument zur Selbsteinschätzung der alltäglichen Aktivitäten [82]. In 2 RCTs wurde der „SF-36“, ein 36-Item Lebensqualitätsfragebogen, verwendet [286]. Der „FACT-L“, ein multidimensionales Lebensqualitätsmessinstrument bei Lungenkrebspatienten [54], wurde in 2 RCTs verwendet. 2 weitere RCTs nutzen den „Duke-UNC“, ein 14-Item-Fragebogen zur Selbstauskunft über soziale Unterstützung aus dem Umfeld [44]. Ein RCT verwendet die „Rotterdam Symptom Checklist“ – kurz RSCL –, ein Instrument zur Erfassung von psychischem sowie physischem Stress von Tumorpatienten [115]. Eine Arbeit verwendet den Spitzer-Index, ebenfalls ein Instrument zur Messung der Lebensqualität [278]. Eine weitere Veröffentlichung verwendet die 14 am häufigsten genannten Symptome der insgesamt 43 Items des C30 und des LC13, diese Untergruppe wurde „SS14“ genannt [5]. Ein weiterer RCT verwendet zusätzlich zum LC13 die „Visuelle Analogskala“ – kurz VAS – zur Schmerzquantifizierung [99]. Eine weitere Arbeit verwendet die „Lung Cancer Symptom Scale“ – kurz LCSS, einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Lebensqualität mit Lungenkrebs [138]. In

einem RCT wurde zur Erfassung von Hauterkrankungen, deren Behandlung und deren Einfluss auf das tägliche Leben der "Dermatology Life Quality Index" verwendet [83].

In 7 RCTs und NRTs wurden zusätzliche Symptome mit Einzelfragen erfasst – dabei wurden bei einigen RCTs gleich mehrere Symptome ergänzt, sodass die Gesamtanzahl der ergänzten Symptomfragen $n = 15$ beträgt. Tabelle 21 zeigt die ergänzten Symptome, zu denen unter anderem Schluckbeschwerden, Juckreiz, Hautausschlag, Grippe-ähnliche Symptome und das Hand-Fuß-Syndrom zählen.

5.5.3 Untersuchte Therapie und zusätzliche Messinstrumente in den RCTs und NRTs

Um ein Bild davon zu bekommen, bei welchen Therapieformen die Autoren ein zusätzliches Messinstrument einsetzen, wurden diese beiden Parameter aufgeschlüsselt. Tabelle 22 zeigt die verwendeten Lebensqualitätsmessinstrumente der 109 RCTs in ihrer Beziehung zu der jeweiligen Therapieform. Am häufigsten (in $n = 25$ Fällen) wurde bei der Untersuchung einer Chemotherapie ein zusätzliches Instrument verwendet. Setzt man jedoch die Instrumente in Relation zur Häufigkeit dieser Therapieart, so führen Physiotherapie mit 50% der Studie (bei sehr geringer Fallzahl von $n = 2/4$) und zielgerichtete Therapien mit 47% (bei höherer Fallzahl mit $n = 8/17$) die Liste an. Insgesamt wurden bei circa einem Drittel der RCTs zusätzliche Lebensqualitätsmessinstrumente verwendet.

Tabelle 23 zeigt die Verwendung zusätzlicher Instrumente in Relation zur jeweiligen Therapieform bei den NRTs. Hier wurden lediglich Symptomfragen ergänzt, in einem Fall bei der Untersuchung von Chemotherapie und in einem Fall bei der Untersuchung von zielgerichteten Therapien. Insgesamt wurden $n = 2$ der 27 verschiedenen Therapien mit einem zusätzlichen Messinstrument evaluiert.

ERGEBNISSE

Um einen Gesamteindruck über die Messinstrumente bei den 129 klinischen Therapiestudien zu erhalten, stellt Tabelle 24 die Kombination von RCTs und NRTs in Bezug auf zusätzliche Instrumente und die jeweils untersuchte Therapieform dar. Deutlich wird hier, dass vor allem die Untersuchung zielgerichteter Therapien mit einer Nutzung ergänzender Instrumente einher geht ($n = 9/ 22, 41\%$). In der Kombination der RCTs und NRTs unterscheiden sich die Verhältnisse nur gering zu jenen der RCTs allein, auch hier werden in knapp 30 % ($n = 50/ 179$) zusätzliche Lebensqualitätsmessinstrumente genutzt.

6 DISKUSSION

In den 20 Jahren seit der Entwicklung des Lungenmoduls LC13 gab es sowohl in der Lebensqualitätsforschung, als auch speziell in der Therapie des Lungenkarzinoms, große Veränderungen aufgrund medizinischer Fortschritte. Ziel dieser Arbeit ist es, jene Publikationen, die den Fragebogen seit seiner Veröffentlichung verwendet haben, anlässlich dessen Überarbeitung [154, 329] zu untersuchen. Hierbei ist von besonderem Interesse, inwiefern der Bogen in klinischen Studien Verwendung fand, ob es einen zusätzlichen Nutzen durch die Lebensqualitätserhebung gibt, ob der Zuwachs an Lebensqualitätsforschung über die Zeit auch anhand des LC13 nachvollziehbar ist und ob es in den Publikationen Hinweise auf Verbesserungsmöglichkeiten des Bogens gibt.

6.1 Literaturrecherche und allgemeine Eigenschaften der 240 Studien

Die Literaturrecherche der vorliegenden Arbeit deckt mit 314 Publikationen mit Bezug zum LC13 eine große Anzahl an Veröffentlichungen auf. Aus diesen Publikationen werden 240 als klinische Studien klassifiziert. Im Vergleich zu einer Übersichtsarbeit zum Hals-Nasen-Ohren-Modul, welche die diesbezüglichen Arbeiten von 1994 bis 2012 analysiert und lediglich 136 Arbeiten zu diesem Bogen gefunden hat [272], wirkt dies wie eine relativ große Anzahl an Veröffentlichungen. Leider nennt die Arbeit zum Hals-Nasen-Ohren-Modul weder die Gesamtanzahl an Treffern, noch die Anzahl der für die Analyse ungeeigneten Publikationen, sodass hier kein Vergleich angestellt werden kann. Die LC13-Publikationen wurden in angesehenen Journalen veröffentlicht – so haben die drei häufigsten Journale „Journal of Clinical Oncology“, „Lung Cancer“ und „Journal of Thoracic Oncology“ einen Impact Factor von 18,443; 3,958 beziehungsweise 4,473 [143, 145, 146].

Der Anteil von 45% der RCTs an der Gesamtheit der klinischen Studien stellt für die Analysen dieser Arbeit eine zufriedenstellende Grundlage dar. Das Verhältnis der RCTs zu den NRTs (109 : 20) zeigt außerdem auf, dass der Bogen und damit die Lebensqualitätserhebung vor allem in fortgeschrittenen Studienstadien Verwendung finden. Obwohl Lebensqualität normalerweise nicht in Studien der Phase II erhoben wird, da es sich hierbei um Designs handelt, in denen Therapiewirksamkeit und Toxizität bestimmt werden sollen [41, 149], wurde der LC13 in 14% der RCTs in der Phase II oder einer niedrigeren verwendet. Bei den NRTs finden sich ausschließlich frühe Studienphasen, was eine Limitierung der Interpretation der Lebensqualitätsergebnisse in Ermangelung von Vergleichsgruppen nach sich zieht [149]. Es wird also festgestellt, dass der LC13 seinen Auftrag als Standardinstrument in Therapiestudien zu Lungenkrebs [29] erfüllt hat und darüber hinaus in Studienformen eingesetzt wird, für welche er ursprünglich nicht geplant worden war.

Bei der Entwicklung des Bogens wurden als Testkollektiv Patienten mit NSCLC gewählt, da dies die häufigste Lungenkrebsentität darstellt [29]. Mit knapp 70% der Patienten der 240 Publikationen und sogar 80% der RCT-Patienten trifft dies auch auf die Patientenkollektive zu, welche durch unsere Übersichtsarbeit beleuchtet werden. Interessant ist, dass der Bogen zum Teil bei Patienten mit Pneumothorax [19] oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen [96, 114] verwendet wurde, also bei Diagnosen, für die er nicht entwickelt worden war. Ob der Bogen die hier auftretenden Symptome und Nebenwirkungen vollständig abbildet, lässt sich daher bezweifeln. Allerdings verdeutlicht die Verwendung eines krebspezifischen Lebensqualitäts-Bogens in diesen Fällen den Bedarf an Lebensqualitätsinstrumenten auch für andere, nicht-maligne Krankheitsentitäten.

Aufgrund der spezifischen Fragestellung dieser Arbeit, die Verwendung eines bestimmten Lebensqualitätssmessinstrumentes, nämlich des LC13, zu beleuchten, wurden einige gängige Ein- und Ausschlusskriterien anderer Übersichtsarbeiten und Reviews bewusst nicht berücksichtigt: Einige Übersichtsarbeiten zur Lebensqualität

in klinischen Studien [59, 73, 256] schränkten ihre Suche auf bestimmte Krankheitsentitäten ein, andere befassten sich nur mit „klassischen“ Therapien wie Chemotherapie, Radiotherapie oder operativer Intervention und schlossen beispielsweise psychologische Interventionen aus [73, 75]. Außerdem bezogen andere Arbeiten nur RCTs in die Übersichtsarbeiten [59, 73, 75] ein, da es sich hierbei um den Goldstandard der klinischen Forschung handele [73]. Weitere Autoren beschränkten die in ihre Übersichtsarbeiten einzuschließenden Arbeiten durch eine Mindestanzahl an Patienten [39, 59, 61, 73, 75].

Diese Einschränkungen erscheinen sinnvoll, wenn die Analyse auf genaue Ergebnisse der Therapieregimes abzielt oder eine gewisse Güte der eingeschlossenen Studien sicherstellen will. Das Forschungsdesign der vorliegenden Arbeit verzichtet bewusst auf solche restriktiven Einschlusskriterien, um ein möglichst umfassendes, wenn auch zum Teil heterogenes Bild von dem Gebrauch und dem Nutzen des LC13 zeichnen zu können. Hierdurch gelingt es, ein Nutzungsprofil des Bogens abzuliefern, es erschwert aber auch den Vergleich mit ähnlichen vorangegangenen Arbeiten. Zudem findet insbesondere bei der Analyse der NRTs mit fehlenden Vergleichsgruppen [149] die Befürchtung Berechtigung, dass Lebensqualitätsparameter aufgrund ihrer hohen Subjektivität nur bei großen Fallzahlen signifikant werden könnten [158].

Singer et al. [272] haben bei ihrem Übersichtsartikel zum „Head and Neck“ Modul HN35 der EORTC psychometrische Werte mit erhoben, um die Reliabilität und Validität des Instruments zu testen [91]. Da der LC13 nur über einen einzigen Multi-Item Score verfügt [29] und solche psychometrischen Tests zur internen Konsistenz zwischen mehreren Multi-Item Scores durchgeführt werden [66], konnten Analysen, wie zum Beispiel die Berechnung von Cronbachs α , in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt werden. Da bereits umfassende Literatur zur Validität und Reliabilität der Lebensqualitätserfassung durch den LC13 vorhanden ist ([8, 12, 43, 57, 147, 225, 322]), wurde bewusst auf deren Bewertung verzichtet.

6.2 Analyse der RCTs und NRTs: Qualität, Stellenwert und Einfluss der Lebensqualitätsergebnisse

Bei der Qualität der Lebensqualitätserhebungen interessierte uns insbesondere, ob der LC13 auch in der Art und Weise angewandt wurde, wie er von den Entwicklern des Bogens gefordert worden war (siehe Kapitel 5.3.1).

Bergman et al. [29] empfehlen in ihrer Ursprungspublikation zum LC13, dass dieser in Kombination mit dem EORTC Kernfragebogen C30 verwendet werden sollte. Mit einer Quote von 98% der analysierten 240 Publikationen kann bestätigt werden, dass diese Empfehlung in sehr hohem Maß eingehalten worden ist.

Bei der Evaluierung des LC13-Bogens wurde eine Baseline-Erhebung und eine Erhebung während der Therapie durchgeführt [29]. In 89% der untersuchten RCTs und NRTs wird klar über eine Baselinelebensqualitätserhebung berichtet, ein hoher Anteil im Vergleich zu 14% expliziter Baseline-Nennung bei Zikos et al., 2014 [328] und 46% bei Efficace et al. [73]. In 77% der RCTs und NRTs sind drei oder mehr Erhebungen durchgeführt worden, somit wird der LC13 ausreichend zur Erfassung der Lebensqualitätsänderungen über die Zeit angewandt. In 86% der RCTs und NRTs wird über die genaue Anzahl der Erhebungen berichtet. Dieser Anteil liegt unter den von Lee et al. [169] berichteten 95%, den von Claassens et al. [59] berichteten 94% und den von Efficace et al. [73] berichteten 96%. Ein Grund hierfür könnte der Einschluss von Abstracts in die vorliegende Analyse sein, in welchen genauere Details zur Erhebung häufig nicht explizit genannt werden.

Da die Erhebung von Lebensqualitätsdaten relativ aufwendig ist, führt dies häufig zu niedrigen Rücklaufquoten der Fragebogen [152]. Darunter leidet die Qualität dieses Ergebnisparameters, weshalb der Gemeinsame Bundesausschuss die Verwertung von Lebensqualitätsergebnissen ablehnt, falls diese von einem zu geringen Prozentsatz an Patienten gewonnen worden sind [33]. Dies unterstreicht

die Bedeutung einer adäquaten Berichterstattung über die Compliance der Patienten in Bezug auf das Lebensqualitätssurzessinstrument. In der dargestellten Analyse berichten 60% der Autoren darüber, wie viele Patienten jeweils an den Erhebungen teilgenommen haben. In der Analyse von Lee et al. [169] aus dem Jahr 2000 wird die Compliance in nur 10% der Fälle ausreichend berichtet. Hier ist es also zu einem Wandel hin zu genauerer Berichterstattung gekommen, welcher sich in den beiden verglichenen Zeiträumen der vorliegenden Arbeit leider nicht widerspiegelt. Die Arbeit von Osoba et al., 2011 konnte jedoch feststellen, dass die Qualität der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Studien mit der wachsenden Erfahrung besser geworden und die aktuellen Studien methodisch robuster seien, als die noch vor ein paar Jahrzehnten durchgeführten Studien [232]. Auch die EORTC zieht für die selbst durchgeführten klinischen Studien Mindestwerte bezüglich der Compliance in Erwägung. Dies gestalte sich allerdings schwierig, da es je nach Studienprotokoll zu unterschiedlichen Zielparametern käme, zum Beispiel Langzeit- oder Therapie-assoziierte Compliance. Deshalb müssten Mindestwerte für die Compliance zu Beginn und am Ende der Erhebung festgelegt werden. [41]

Eine wichtige Frage in der Lebensqualitäts-Forschung ist der tatsächliche Stellenwert, der den Lebensqualitätsergebnissen beigemessen wird (siehe Kapitel 5.3.2). Anhand der vorliegenden Analyse lässt sich feststellen, dass Lebensqualität oft (in 77% der RCTs und NRTs) in Kombination mit allen Ergebnissen einer klinischen Studie berichtet wird. Dass die Lebensqualität in nur knapp 10% der Studien allein im Fokus steht, könnte als geringe Wertschätzung der Autoren gegenüber den Lebensqualitätsergebnissen interpretiert werden. Jedoch merken Calvert et al. [50] einen wichtigen Punkt an: Die Hauptpublikation einer Studie sei oft die beste Gelegenheit, PROs zu berichten, da diese hier im Kontext der anderen Ergebnisse der Studie interpretiert werden können. Die alleinige Publikation von Lebensqualitätsergebnissen, welche oft erst Monate oder Jahre nach Veröffentlichung der Hauptergebnisse erfolge, verhindere die Einbeziehung dieser Patienten-berichteten Daten in die Bewertung der Gesamtergebnisse. Die Darstellung der Lebensqualitätsergebnisse in einer separaten Publikation würde oft

dazu genutzt, signifikante Lebensqualitätsdaten zu präsentieren, wenn es sich schwierig gestaltet, diese in Zusammenhang mit den anderen klinischen Ergebnissen zu berichten [41]. Insofern ist es positiv zu werten, in welchem Umfang die Lebensqualität in den hier analysierten Arbeiten im Kontext mit anderen Studienergebnissen präsentiert wurde.

Auch die genauere Analyse der Ergebnisdarstellung der LC13-Ergebnisse zeigt den Stellenwert der Lebensqualität an: Mit einer Präsentation der Lebensqualitätsergebnisse in 80% der Abstracts wird deren hoher Stellenwert deutlich. Interessant ist, dass Lebensqualität in der Schlussfolgerung des Abstracts in den RCTs und NRTs sogar seltener Erwähnung findet (52% bzw. 25%) als im Gesamtkollektiv der 240 klinischen Studien (60%). Der Grund hierfür liegt vermutlich in den vielen Validierungs- und Übersetzungsstudien oder anderen unrandomisierten Studiendesigns, welche sich speziell mit der Lebensqualitätserhebung befassen.

Montazeri et al. [205] forderten schon 1998, dass Lebensqualitätsparameter zu Hauptergebnispunkten klinischer Studien werden sollten. Da dies in 80% der untersuchten RCTs und NRTs der Fall ist und Lebensqualität sogar in 17% den primären Endpunkt darstellt, wird festgestellt, dass diese Forderung erfüllt worden ist. Lebensqualität ist in den LC13-Studien also häufiger als Endpunkt deklariert, als den Studien von Lee et al. [169], 2000 und Saad et al. [256], 2012 in welchen die RTCs Lebensqualität zu 75%, beziehungsweise 59% als Endpunkt nannten.

Der Anteil an LC13-Studien mit Lebensqualität als primären Endpunkt von 17% ist verglichen mit den Daten aus Saad et al. [256] (7%), und Claassens et al. [59] (17%) größer oder genauso groß. Es ist allerdings anzumerken, dass in beiden Arbeiten durch ähnliche Einschlusskriterien (RCTs, die NSCLC-Patienten untersuchen) zum Teil dieselben Arbeiten wie in der vorliegenden Analyse eingeschlossen wurden. Hinsichtlich der Endpunkte bleibt zu bedenken, dass sich bei der Betrachtung der Lebensqualität als Endpunkt über die Zeit entgegen der Erwartungen [156] kein

deutlicher Trend gezeigt hat. Auch in zwei Vergleichsarbeiten von Claassens et al., 2011, [59] und Saad et al., 2012, [256] zeigte sich in Bezug auf Lebensqualität als (primären [59]) Endpunkt kein positiver Trend über die Zeit.

Der hohe Stellenwert, den die Autoren der Erfassung der Lebensqualität einräumen, ist anhand des Fokus der Studien sowie deren Endpunkten klar absehbar. Allerdings kann die vorliegende Analyse in diesem Kontext keinen Zuwachs über die Zeit quantifizieren. Insofern kann der folgenden optimistischen Einschätzung von Küchler et al., 2012 [158] nur bedingt zugestimmt werden: „Das Thema »Lebensqualitätsforschung« ist in den Köpfen der allermeisten onkologisch tätigen Mediziner präsent. Lebensqualitätsdaten sind in klinischen Phase III-Studien inzwischen Standard, und es gibt eine Vielzahl von validierten Instrumenten zur Erfassung der Lebensqualität von Tumorpatienten. Dabei ist die Verwendung von Fragebogen, die vom Patient selbst ausgefüllt werden (...) heute nahezu selbstverständlich.“

Gerade deshalb ist eine zentrale Frage der vorliegenden Analyse, ob und in wie fern die Lebensqualitätsergebnisse zur Beurteilung des Gesamtstudienergebnisses beitragen (siehe Kapitel 5.3.3). Der Vergleich von Lebensqualitäts- und Überlebensergebnissen zeigt, dass sich in knapp der Hälfte der RCTs ein signifikanter Lebensqualitätsunterschied zwischen den Studienarmen ergibt. Am meisten Bedeutung kommt der Lebensqualität zu, wenn sich keine Unterschiede im klassisch erhobenen Endpunkt des Gesamt-Überlebens ergeben. In 34% dieser Fälle konnte Lebensqualität in den LC13-RCTs einen wichtigen Beitrag zur Therapiebeurteilung leisten. Dieser Wert liegt unter dem von Claassens et al., bei deren Analyse die Lebensqualitätsinstrumente in 50% der Fälle, in denen das Überleben zwischen den Gruppen gleich war, einen signifikanten Unterschied aufzeigten [59]. Auch andere Arbeiten haben bereits den Einfluss der Lebensqualitätserhebung im Vergleich zu dem der Überlebensergebnisse erfasst [39, 59, 231]. Allerdings wurde dabei seither nicht auf den Nutzen eines bestimmten

Messinstrumentes eingegangen. In der vorliegenden Analyse wird klar der zusätzliche Nutzen des krankheitsspezifischen Moduls LC13 ersichtlich: In 37 der 47 RCTs mit signifikantem Lebensqualitätsunterschied zwischen den Studienarmen finden sich neben Veränderungen in den Lebensqualitätsfragen des Kernfragebogens auch signifikante Unterschiede in den lungenspezifischen LC13-Items.

Der Vergleich der Lebensqualität mit den Überlebensergebnissen verdeutlicht auch, wie schon die Studie von Saad et al. [256], dass beim Vergleich der Lebensqualität zwischen den Gruppen nicht zwingend die globale Lebensqualität unterschiedlich sein muss. Auch Unterschiede in Bezug auf einzelne Symptome können erfasst werden. Ein Problem bei der Bewertung entsteht allerdings, wenn verschiedene Items unterschiedliche Studienarme bevorzugen. Die Herausforderung wird laut Movsas et al. [212] zukünftig sein, Lebensqualitätsergebnisse in sich klinisch auswirkende Handlungen zu übersetzen. Man dürfe nicht erwarten, dass Lebensqualitätsergebnisse irgendwann klinische Ergebnisse ablösen oder übertrumpfen werden - wahrscheinlicher sei es laut Osoba et al., [232] dass Lebensqualitätsdaten in Zukunft einen additiven Wert zu diesen darstellen werden.

Dass sich die Lebensqualitätsergebnisse den Status als ernst zu nehmende Studienergebnisse bereits erkämpft haben, zeigen auch Vorstöße, diese durch Änderungen des Arzneimittelneuordnungsgesetztes als konkrete Endpunkte in der Pharmaforschung zu etablieren [2]. Eine Studie von Saad et al., 2012 [256] hat festgestellt, dass gesundheitsbezogene Lebensqualität in fast 60% der aktuellen Phase III Studien zu fortgeschrittenem NSCLC erfasst wird. In über 50% dieser Publikationen wurde der EORTC Bogen verwendet, was dessen Bedeutung unterstreicht. In einigen weiteren Reviews zu Studien mit Lungenkrebs wurde der EORTC-Bogen am häufigsten [258] oder als eines der häufigsten Instrumente [58] genutzt. Auch bei der Analyse von Claassens et al., 2011, [59] wurde der EORTC-Bogen im Vergleich zu den anderen lungenspezifischen Lebensqualitätsinstrumenten

am häufigsten verwendet. Hier ließ sich zudem ein positiver Trend abzeichnen: Während der LC13 und der C30 zwischen 1980 und 2002 nur 32% der Lebensqualitätssurveys ausmachten, verdoppelte sich deren Anteil fast auf 57% zwischen 2002 und 2010 [59].

6.3 Trend in der Lebensqualitätserhebung über die Zeit

Da es in Bezug auf die Erfassung und Berichterstattung von Lebensqualitätsdaten einen signifikanten Wissenszuwachs seit 1990 gegeben habe, sei laut Efficace et al., 2007 [76] zu erwarten, dass Lebensqualitätsdaten in naher Zukunft einen zunehmenden Einfluss auf klinische Entscheidungen und Therapierichtlinien haben werden. Aus diesem Grund sind die Trends über die Zeit von besonderem Interesse für die vorliegende Untersuchung (siehe Kapitel 5.4).

In den drei Veröffentlichungen von Bottomley et al. und Efficace et al. [41, 73, 75], welche als Abgrenzung für die zu beobachtenden Zeiträume im Hinblick auf die Entwicklung der Parameter über die Zeit gewählt wurden, werden verschiedene Faktoren als Gütekriterien für die Lebensqualitätsberichterstattung genannt.

Aus der Checkliste von Efficace et al. [73] wurden die Punkte „Baseline Compliance“, „Messzeitpunkte“ und „Präsentation der Ergebnisse“ gewählt, um die LC13-Publikationen zu evaluieren. Bei der Ergebnispräsentation ging die Untersuchung jedoch tiefer ins Detail, als nur festzustellen, ob die Ergebnisse präsentiert wurden. Durch die Aufschlüsselung, ob die Lebensqualität in Tabellen, Abbildungen und der Schlussfolgerung des Abstracts präsentiert wird, kann ein exakteres Bild von der Lebensqualitätserfassung gezeichnet werden. Bei der Ergebnispräsentation zeigt sich bei den RTCs kein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Zeiträumen. Bei den NRTs hingegen lassen sich ein Anstieg der Ergebnisdarstellung in Tabellenform sowie ein Anstieg des Einfließens der Lebensqualität in die Schlussfolgerung des Abstracts finden. Dies verdeutlicht ein

Umdenken in der Konzeption von klinischen Studien hin zum Einbezug der Lebensqualitätserhebung schon in frühere, zum Teil unrandomisierte Studienphasen.

Deutlich lässt sich ein Anstieg der jährlichen Veröffentlichungen (RCTs wie NRTs) mit Erhebung der Lebensqualität durch den LC13 erkennen. Auch Chu et al. [58] beobachteten zwischen den vor 2002 und den danach veröffentlichten Studien zu palliativer Therapie bei Patienten mit Lungenkarzinom einen Anstieg der Publikationen mit Lebensqualitätserhebung um mehr als das Doppelte. Allerdings verpassen die RCTs es, anhand der in der vorliegenden Arbeit angelegten Parameter wie Studienendpunkten, Lebensqualitätsergebnispräsentation oder Einfließen der Ergebnisse in die Schlussfolgerung des Abstracts, einen deutlichen positiven Trend über die Zeit zu zeigen. Eine Konstanz dieser Parameter bei insgesamt deutlich steigender Anzahl an Studien mit Lebensqualitätserfassung pro Jahr wird dennoch als Zunahme der Bedeutung der Lebensqualität gewertet.

Die in der Checkliste von Efficace et al. [73] unter dem Punkt „Messung“ zusammengefassten Aspekte der Psychometrischen Tests, der kulturellen Validität und der Angemessenheit des Instruments für die Erfassung der Lebensqualität bei dieser Patientengruppe wurde bewusst weggelassen, da es sich beim LC13 um ein valides und reliables Instrument [29] mit fundierten Übersetzungen handelt [78], welches zuvor in der Literatur bereits beschrieben worden ist (siehe hierzu auch Kapitel 6.1). Efficace et al. [73] empfehlen selbst, im Einzelfall zu entscheiden, ob alle Punkte ihrer Checkliste angewandt werden sollten, da die Punkte bezüglich der Lebensqualitätmessung speziell auf unvalidierte Instrumente zutreffen.

Einen sehr klaren positiven Trend über die Zeit wies die Anzahl der Veröffentlichungen mit Untersuchung zielgerichteter Therapien auf. In den frühen 2000er Jahren wurden Therapieansätze mit speziell auf Zielstrukturen abgestimmten Enzymen oder Antikörpern, wie zum Beispiel dem Epidermal Growth Factor Rezeptor – Tyrosinkinase-Inhibitor „Gefitinib“, erstmals in Betracht gezogen [304]. 2004 wurde

durch Zhang et al. [325] die erste klinische Studie mit Untersuchung dieser Therapie bei NSCLC-Patienten und Erhebung der Lebensqualität durch den LC13 durchgeführt. Mittlerweile sind Substanzen wie Bevacicumab, Cetuximab und Gefitinib Bestandteil der Leitlinien zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms [93]. Dass diese Therapiemöglichkeiten inklusive ihrer Nebenwirkungsprofile zum Zeitpunkt der Entwicklung des Bogens noch nicht bekannt waren, verdeutlicht den Bedarf einer inhaltlichen Überarbeitung des LC13.

6.4 Inhaltliche Ergänzungen zum LC13

Ein besonderes Augenmerk der vorliegenden Arbeit sind die Kommentare zum LC13 und ergänzend verwendeten Messinstrumente (siehe Kapitel 5.5), da diese eine Art Rückmeldung der Autoren an die Macher des Bogens darstellen und wichtige Hinweise für die Neuauflage liefern.

Der Wandel in der Therapie des Lungenkarzinoms lässt sich auch klar an der vorliegenden Analyse der zusätzlich verwendeten Lebensqualitätsinstrumente erkennen: Setzt man die ergänzend eingesetzten Instrumente in Zusammenhang mit der Gesamtanzahl der untersuchten Therapieregimes, fällt auf, dass bei Chemo- und Radiotherapie, für welche der Bogen ursprünglich entworfen worden war [29], am seltensten andere Instrumente benötigt wurden. Deutlich wird, dass der LC13 zur Erfassung der Therapienebenwirkungen bei den zielgerichteten Therapien in rund 40% der Fälle noch durch weitere Symptomfragen oder Instrumente ergänzt wurde. Auch Physiotherapie, Pflegeanwendungen und (statistisch nur bei den RCTs zu erkennen) operative Verfahren sind gehäuft mit ergänzenden Instrumenten verbunden. Dass zusätzliche Instrumente in gut einem Viertel der RCTs und NRTs verwendet wurden zeigt, dass die Autoren von knapp drei Viertel der Studien mit dem Erfassungsspektrum des LC13 zufrieden waren.

Auch das Spektrum der untersuchten Therapiemodalitäten zeigt eine Veränderung weg von der klassischen Radio-Chemotherapie hin zu breiteren Therapieansätzen, welche auch operative Verfahren, zielgerichtete Therapien, Physiotherapie, Pflege oder Naturheilverfahren umfassen. Die Analyse der ergänzend verwendeten Instrumente verdeutlicht die Notwendigkeit der Überarbeitung des LC13, um die neu hinzugekommenen Therapieregimes und deren „neue“ Nebenwirkungen weiter adäquat abilden zu können. In der überarbeiteten Version des LC13 sind bereits Symptome, welche durch zielgerichtete Therapien entstehen, eingeplant – hierunter auch die von den Autoren bisher vermissten Symptome Juckreiz und Hautausschlag. Zudem werden einige psychosoziale Aspekte sowie durch Operation und deren Folgen verursachte Symptome ergänzt werden. [154]

Hinsichtlich der direkt von den Autoren geäußerten Kommentare zum LC13 gibt es insgesamt relativ wenig Kritik in der Gesamtheit der 240 klinischen Studien. Einige Kritikpunkte wie fehlende Übersetzungen auf Thai, Rumänisch oder Portugiesisch oder fehlende Guidelines sind inzwischen behoben worden [319].

Dem Kritikpunkt, dass der EORTC-Bogen vor allem Behandlungsfolgen und Nebenwirkungen aufdeckt und somit generelle Verbesserungen der Lebensqualität überdeckt werden [187], kann mit dem Argument begegnet werden, dass der Bogen zu ebendiesem Zweck der Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität und nicht einfach allgemeiner Lebensqualität entwickelt worden ist [29]. Natürlich birgt die Erfassung von Lebensqualität immer die Gefahr, dass der langfristige Nutzen an gewonnener Lebensqualität durch die akut verschlechternden Therapienebenwirkungen überdeckt wird [232], jedoch kann eine sinnvolle Planung der Erhebungszeitpunkte hier vorbeugen [29, 75].

6.5 Methodische Beschränkungen der Übersichtsarbeit

An systematische Übersichtsarbeiten werden einige methodische Ansprüche gestellt. So fordern Montori et al. a) eine spezifische, im Vorfeld festgelegte Fragestellung, b) eine systematische Literaturrecherche, c) festgelegte Ein- und Ausschlusskriterien, d) eine Abstraktion der gesammelten Daten sowie e) eine aus diesen Ergebnissen durchgeführte eine Analyse [211]. Inwiefern diese Anforderungen unter den gegebenen Rahmenbedingungen der vorliegenden Übersichtsarbeit erfüllt werden konnten und welche methodischen Beschränkungen sich daraus ergeben, wird im Folgenden dargelegt.

Die Forschungsfragen wurden, wie unter a) gefordert, im Vorfeld klar formuliert (siehe Kapitel 3.6) und die Analysen auf deren Beantwortung ausgerichtet. Da eine große Heterogenität der Publikationen erwartet wurde, wurde die Analyse der Lebensqualitätsparameter schon im Voraus eingegrenzt auf die besser normiert durchgeführten RCTs [265] und NRTs. Trotzdem wurden, wie von Cook et al. 1995 [63] gefordert, auch die anderen Studiendesigns berücksichtigt und eine Analyse der gesamten klinischen Studien zu Studienart, Ordnungsangaben, Patientenkollektiv und Erwähnung der Lebensqualität im Abstract durchgeführt. Zudem wurde die Analyse nicht wie durch andere Autoren (Tanvetyanon et al. [285]; Saad et al. [256]) auf randomisierte Phase III Studien eingeschränkt, sondern es wurden alle randomisierten oder frühen klinischen Studien inkludiert.

Als zweites Gütekriterium für eine Übersichtsarbeit wird eine systematische Literaturrecherche angeführt (b). Die Literatursuche wurde mit einem erfahrenen Methodiker (Prof. Michael Koller) und einem Mitarbeiter der medizinischen Universitätsbibliothek Regensburg in 36 Datenbanken durchgeführt und durch eine Handsuche im Internet und die Überprüfung der vorhandenen Publikationen auf Hinweise zu Sekundärliteratur vervollständigt (siehe Kapitel 4.1). Trotz dieser systematischen Vorgehensweise bei der Recherche nach Publikationen zum LC13

kann diese Übersichtsarbeit keinen abschließenden Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Ein Grund hierfür ist, dass in einigen Publikationen nicht die korrekte Schreibweise des LC13 angewandt wurde (z. B. „LC-13“ statt richtigerweise „LC13“). Durch zusätzliche Internetrecherche zu dieser Schreibweise wurde eine weitere Arbeit gefunden, allerdings wurden aus Kapazitätsgründen nicht alle Datenbanken nach alternativen Schreibweisen durchsucht, sodass hier noch Arbeiten unentdeckt geblieben sein können.

Ein weiterer Grund für die mögliche Unvollständigkeit des Suchergebnisses ist die Tatsache, dass es Abwandlungen des LC13 mit anderer Bezeichnung gibt. Genau genommen handelt es sich hierbei nicht um den zu untersuchenden LC13, weshalb diese Arbeiten eigentlich nicht hätten eingeschlossen werden dürfen. Da diese Fälle unmittelbare Abwandlungen des zu untersuchenden Bogens darstellen, wurden die jeweiligen Publikationen dennoch in der Analyse mit berücksichtigt. So fanden sich durch die Literaturrecherche insgesamt zwölf Arbeiten, in denen der Bogen in einer anderen Version beziehungsweise unter anderem Namen („LC14“, „LC17“, „LC43“) verwendet wurde. Allerdings ist es gut möglich, dass bei einer gezielten Suche nach „LC14“ „LC17“ oder „LC43“ weitere Arbeiten gefunden werden können.

Eine manuelle Suche anhand bereits veröffentlichter Reviews birgt die Gefahr des Bias, der durch die Vorauswahl der Reviews entsteht: Diese Reviews untersuchten vor allem Arbeiten zu NSCLC, sodass Arbeiten zu den anderen Entitäten auf diese Weise kaum aufgedeckt werden konnten. Der Beweis für die Unvollständigkeit der ausgewerteten Publikationen zeigte sich schon während der Analysen, als sich Arbeiten fanden, in denen in der Publikation der Gesamtstudienergebnisse zwar Lebensqualität, nicht aber explizit der LC13 genannt wurden [92, 315]. Aufgefallen ist dies durch die Analyse der Veröffentlichungen mit Fokus auf Lebensqualität und Nennung dieser Primärveröffentlichungen. Zum Einschluss dieser beiden Arbeiten hätten die Ein- und Ausschlusskriterien aufgeweicht werden müssen, was die

Auswahl weniger spezifisch hätte werden lassen. Aus diesem Grund ist hierauf verzichtet worden.

Eine weitere Einschränkung stellt der Bias dar, welcher dadurch entsteht, dass nur die publizierten Ergebnisse von Studien bewertet werden können. Die unveröffentlichten Studien oder Lebensqualitätsergebnisse, welche aufgrund von Untersuchern oder Journal-Beschränkungen nicht veröffentlicht wurden [328], konnten nicht in unsere Analyse einbezogen werden.

Die Entwicklung des Forschungsdesigns basiert auf folgenden methodischen Überlegungen hinsichtlich der Festlegung bestimmter Ein- und Ausschlusskriterien (c). Von Montori et al. wird bei den Ein- und Ausschlusskriterien gefordert, nur Volltexte in die Analyse einfließen zu lassen [211]. In dem vorliegenden Untersuchungsdesign wurden dagegen auch Abstracts in die Analyse mit einbezogen, da einige der gesuchten Informationen (zum Beispiel Endpunkte, Präsentation der Lebensqualitätsergebnisse im Abstract) auch aus diesen Veröffentlichungen zu gewinnen waren. Zudem konnten durch die Einbeziehung der Abstracts auch solche Studien aufgenommen werden, die zwar in einer anderen Sprache als Englisch verfasst wurden, jedoch über englischsprachige Abstracts verfügen. Diese Vorgehensweise konnte der Verzerrung durch die reine Auswertung englischer Arbeiten entgegenwirken. Allerdings führte die Analyse der Abstracts bei Parametern, wie Abbildungen oder Tabellen zur Lebensqualität oder Angaben zur Compliance, gehäuft zu dem Ergebnis „keine Angabe“, weshalb sich andere Autoren wie Efficace et al. [75] gegen den Einschluss von Abstracts in ihre Analyse entschieden haben. Die Auswahl und der Sondierungsprozess der zu analysierenden Publikation wurde transparent, wie im CONSORT-Statement gefordert [62], in einem Flussdiagramm dargestellt (siehe Abbildung 3).

Cook et al. [63] stellen fest, dass die Existenz wenig zufriedenstellender randomisierter Studien, Fall-Kontroll-Studie oder Kohortenstudien nicht heißt, dass

diese Designs bei der Erstellung systematischer Übersichtsarbeiten vernachlässigt werden müssten, sondern dass diese einer kritischen Bewertung unterzogen werden sollten. Aufgrund dessen konzentrieren sich die Auswertungen nicht rein auf die RCTs, sondern zum einen werden die NRTs mit beleuchtet und zum anderen wird auch das Gesamtkollektiv der LC13-Publikationen für einige Auswertungen herangezogen. Wie von Ressing et al. [251] gefordert, ist die mögliche Heterogenität des Studienkollektivs berücksichtigt und durch die Vorauswahl der RCTs und NRTs minimiert worden.

Wie unter d) gefordert wurden die extrahierten Daten durch Bildung von Kategorien in Bezug auf das Studiendesign, die Therapieverfahren, die Ergebnisse hinsichtlich des Überlebens und der Lebensqualität sowie deren methodischer Qualität abstrahiert. Die vorliegende Arbeit hat zudem die erhobenen Daten entsprechend ihrer Aussagekraft entweder in Bezug auf das Gesamtkollektiv der klinischen Studien, oder, wo es sinnvoller erschien, beschränkt auf die RCTs und NRTs zusammengefasst und diese analysiert (e). Hierbei ist die Heterogenität der Studien und deren Ergebnispräsentation, wie gefordert, berücksichtigt worden.

Die Ausführungen zeigen, dass die vorliegende Arbeit eine klare Fragestellung als Grundlage hat (a), die Literatursuche den Hauptteil der den LC13 verwendenden Publikationen aufdeckt und der Analyse somit eine solide Datenbasis zu Grunde liegt (b). Die erhaltenen Studien wurden von zwei unabhängigen Rezensenten auf ihr Studiendesign hin bewertet und demnach ein- oder ausgeschlossen (c). In den Analysen wurden die durch die einzelnen Studien erhaltenen Daten abstrahiert (d), und weiter analysiert (e) sodass sich ein Gesamtbild der den LC13 verwendenden Studien ergibt. Wenn auch einige methodische Beschränkungen verbleiben, wurden somit die Kernpunkte der Anforderungen an systematische Übersichtsarbeiten erfüllt.

7 SCHLUSSFOLGERUNG

Das Lungenmodul der EORTC, der QLQ-LC13, hat sich in den über 20 Jahren seit seiner Entwicklung zum Standardmessinstrument der Lebensqualität bei Lungenkrebs etabliert. Vor allem in randomisierten kontrollierten Studien liefert der Fragebogen mit Lebensqualitätsergebnissen wichtige Entscheidungshilfen – insbesondere in den Fällen, in denen sich die Überlebensergebnisse zwischen den Gruppen nicht unterscheiden. Der hohe Stellenwert, den die Autoren der Lebensqualitätserhebung beimessen, kann nicht nur in deren Einfließen in die Therapiebeurteilung, sondern auch in der Art und Weise der Präsentation der Lebensqualitätsergebnisse gesehen werden. Dass der LC13 vermehrt auch in frühen klinischen Therapiestudien Verwendung findet, betont die steigende Bedeutung der Lebensqualität in der klinischen Forschung. Durch die Implementierung von Guidelines und Checklisten wurde in Bezug auf die Güte der Berichterstattung in den letzten Jahren schon einiges verbessert. Der Bedarf einer überarbeiteten Fassung des Bogens wird deutlich an den vielen neuen Therapieoptionen für Lungenkrebs, die seit dessen Entwicklung etabliert worden sind, wie auch an den zusätzlich zum LC13 verwendeten Lebensqualitätsmessinstrumenten. Das neue Lungenmodul der EORTC befindet sich derzeit in der Phase III der klinischen Erprobung und wird hoffentlich an den Erfolg seines Vorgängermodels anknüpfen können.

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

C30	Core Questionnaire 30
Duke-UNC	Duke University of North Carolina
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-LC13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13
EQ-5D	EuroQol Lebensqualitätsfragebogen
HAD	Hospital Anxiety and Depression Scale
HN35	Head and Neck Module 35 der EORTC
HRQOL	Health-Related Quality of Life
LC13	Lung Cancer Module 13
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
LQ	Lebensqualität
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NRT	Non-Randomised Trail
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
PRO	Patient reported Outcome
PsycINFO	Database der American Psychological Association
PSYNDEX	Psychologie-Datenbank des Leibniz-Zentrums für Psychologische Information und Dokumentation
QLQ	Quality of Life Questionnaire
QLQ-C30	Quality of Life Core Questionnaire 30
RCT	Randomised Controlled Trail
RSCL	Rotterdam Symptom Checklist
SCLC	Small Cell Lung Cancer
SF-36	Short-Form 36-Lebensqualitätsfragebogen
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SS14	14 Fragen aus dem EORTC QLQ C30 + LC13
VAS	Visuelle Analog Skala

9 ANHANG

9.1 Abbildungen

Abbildung 1: EORTC Quality of Life Core Questionnaire C30.....	65
Abbildung 2: Inhalte des EORTC QLQ LC13 Lungenmoduls	66
Abbildung 3: PRISMA Flussdiagramm zur Literaturbeschaffung	67
Abbildung 4: Gesamtmenge der 240 klinischen Studien und Teilmengen RCTs und NTRs	68

9.2 Tabellen

Tabelle 1: Fragebogen zur Analyse der LC13-Publikationen.....	69
Tabelle 2: Übersicht über die 240 klinischen Studien	70
Tabelle 3: Studiendesigns der 240 klinischen Studien	83
Tabelle 4: Herkunft der 240 klinischen Studien	83
Tabelle 5: Anzahl der untersuchten Patienten in den gesamten 240 klinischen..... Studien, den RCTs und den NRTs	83
Tabelle 6: Hauptdiagnosen der Patienten der 240 klinischen Studien, der RCTs und der NRTs	84
Tabelle 7: Therapieverfahren der 109 RCTs und 20 NRTs	85
Tabelle 8: Studienphase der RCTs und NRTs.....	85
Tabelle 9: Anzahl der Studienarme der RCTs und NRTs	86
Tabelle 10: Qualität der Lebensqualitätsberichterstattung in den 109 RCTs und 20 NRTs anhand von Baseline-Befragung, Anzahl der Erhebungen und Compliance	86
Tabelle 11: Fokus der Präsentation der 109 RCTs und 20 NRTs.....	86
Tabelle 12: Lebensqualität als Endpunkt in den 109 RCTs und 20 NRTs	87
Tabelle 13: Darstellung der LQ-Ergebnisse in den 109 RCTs und 20 NRTs	87
Tabelle 14: Stellenwert der Lebensqualität in der Schlussfolgerung des Abstracts in den 240 LC13-Studien.....	87
Tabelle 15: Vergleich der Ergebnisse zwischen den Armen in Bezug auf Lebensqualität und Überleben.....	88

Tabelle 16: RCTs mit einem signifikanten Unterschied in den LQ-Ergebnissen (n = 47).....	89
Tabelle 17: Entwicklung von Baseline-LQ-Erhebungen, Anzahl der LQ- Messungen und der Patienten-Compliance der 109 RCTs und 20 NRTs über die Zeit	105
Tabelle 18: Variablen der RCT- und NRT-Analyse über die Zeit.....	105
Tabelle 19: Zielgerichtete Therapie über die Zeit in den 109 RCTs und 20 NRTs..	106
Tabelle 20: Zusätzlich zum LC13 verwendete Lebensqualitätssmessinstrumente in den 109 RCTs und 20 NRTs	106
Tabelle 21: Zum LC13 ergänzende Symptomfragen in den 109 RCTs und 20 NRTs	107
Tabelle 22: Therapieform und Verwendung zusätzlicher Lebensqualitätssmess- instrumente bei den RCTs.....	107
Tabelle 23: Therapieform und Verwendung zusätzlicher Lebensqualitätssmess- instrumente bei den NRTs.....	108
Tabelle 24: Therapieform und Verwendung zusätzlicher Lebensqualitätssmess- instrumente bei den RCTs und NRTs.....	108

Abbildung 1: EORTC Quality of Life Core Questionnaire C30**EORTC QLQ-C30 (Version 3)**

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen mit Überhaupt nicht/ Wenig/ Mäßig/ Sehr

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

Während der letzten Woche:

6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?
8. Waren Sie kurzatmig?
9. Hatten Sie Schmerzen?
10. Mussten Sie sich ausruhen?
11. Hatten Sie Schlafstörungen?
12. Fühlten Sie sich schwach?
13. Hatten Sie Appetitmangel?
14. War Ihnen übel?
15. Haben Sie erbrochen?
16. Hatten Sie Verstopfung?
17. Hatten Sie Durchfall?
18. Waren Sie müde?
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?
21. Fühlten Sie sich angespannt?
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?
23. Waren Sie reizbar?
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 (sehr schlecht) und 7 (ausgezeichnet) an, die am besten auf Sie zutrifft

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

© Copyright 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Alle Rechte vorbehalten. Version 3.0

Quelle: [77]

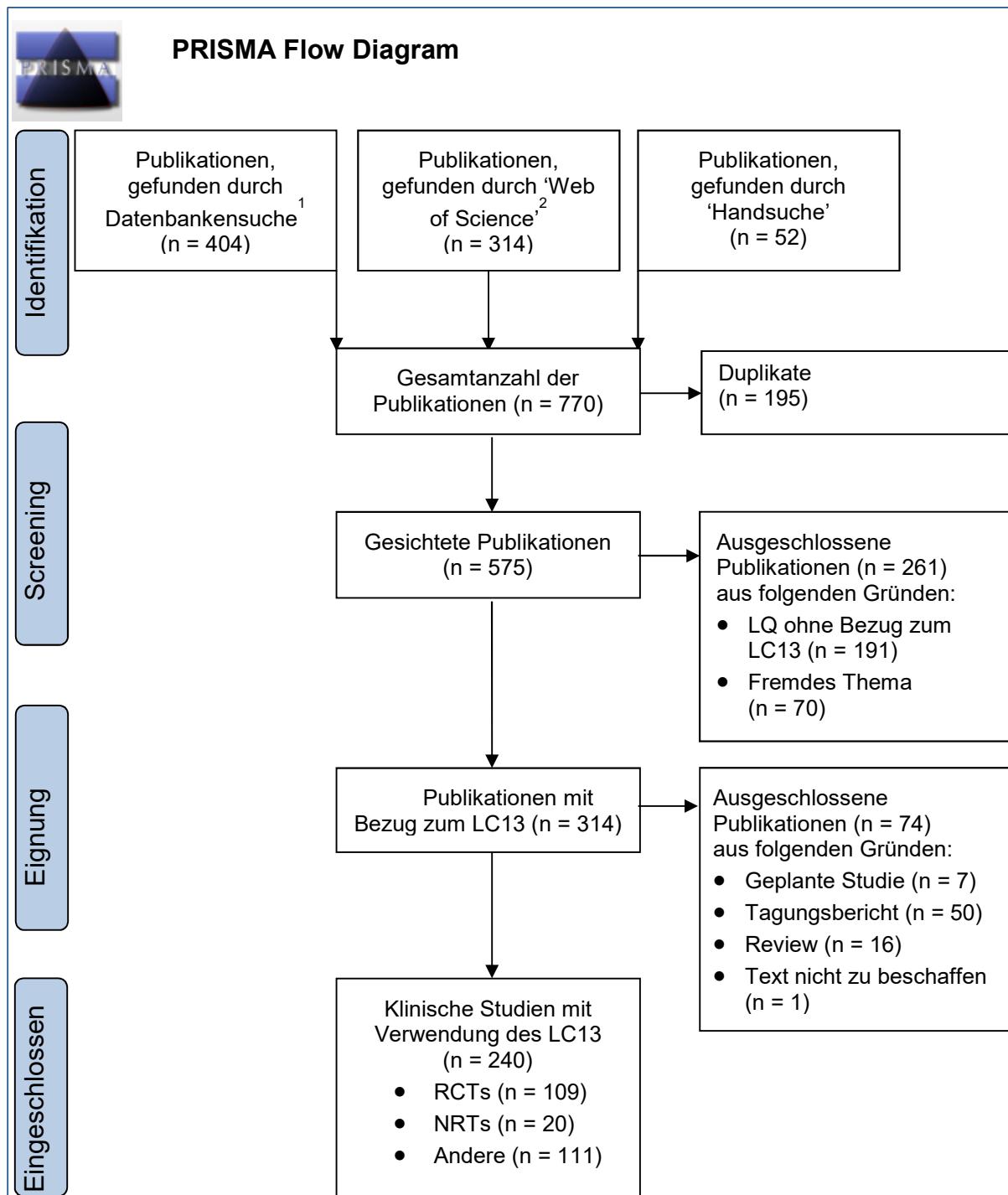
Abbildung 2: Inhalte des EORTC QLQ LC13 Lungenmoduls

Inhalt des EORTC QLQ-LC13 Lungenkarzinommoduls

1. Husten (Häufigkeit)
2. Bluthusten
3. Kurzatmigkeit unter Ruhebedingungen
4. Kurzatmigkeit beim Gehen
5. Kurzatmigkeit beim Treppensteigen
6. Wunder Mund oder Zunge
7. Schwierigkeiten beim Schlucken
8. Kribbeln in den Händen oder Füßen
9. Haarausfall
10. Brustschmerzen
11. Schmerzen in den Armen oder Schultern
12. Schmerzen an anderen Stellen des Körpers
13. Schmerzmitteleinnahme und –Wirkung

Quelle: [329]

Abbildung 3: PRISMA Flussdiagramm zur Literaturbeschaffung



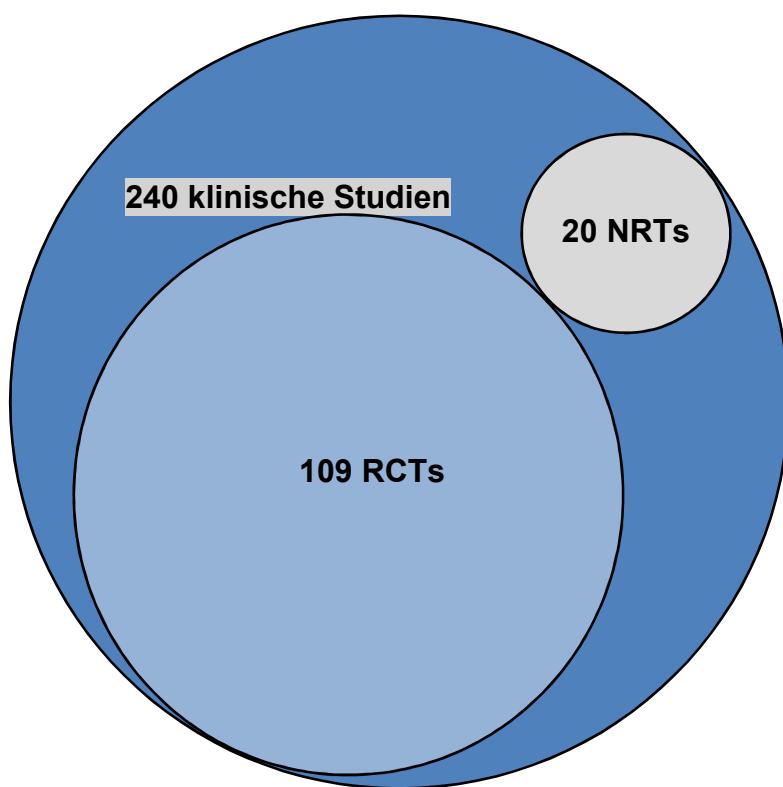
Quelle: [202]

1: Suchdurchlauf in 36 Datenbanken nach spezifischem Algorithmus (siehe Kapitel 4.1)

2: Suche in [140] nach Publikationen, die Bergman et al. [29] zitieren

Abkürzungen: LC13 = Lung Cancer Module 13; RCT= Randomised Controlled Trial; NRT = Non-Randomised Trial

Abbildung 4: Gesamtmenge der 240 klinischen Studien und Teilmengen RCTs und NRTs



Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie; NRT = nicht-randomisierte frühe Therapiestudie

Skizzenhafte Darstellung, Größenverhältnisse nicht proportional

Tabelle 1: Fragebogen zur Analyse der LC13-Publikationen**Fragebogen zur Analyse der LC13-Publikationen****1. Allgemeine Angaben**

- Erstautor
- Jahr der Veröffentlichung
- Titel der Publikation
- Land
- Sprache der Publikation

2. Angaben zur klinischen Studie

- Studienphase (Pilotstudie/ Phase I-Studie/ Phase II-Studie,...)
- Anzahl der Studienarme
- Hauptdiagnose der Patienten
- Therapieplan der Studie (monomodaler versus multimodaler Ansatz)
- Therapieart (bei multimodalem Therapieplan Mehrfachnennung)

3. Angaben zu Lebensqualitätsergebnissen

- Qualität der Lebensqualitätserhebung
 - Anzahl der Lebensqualitätserhebungen
 - Bericht über Baseline-Erhebung
 - Bericht über Compliance bei der LQ-Erhebung
- Stellenwert der Lebensqualitätsergebnisse
 - Fokus der Studie - Veröffentlichung aller klinischen Ergebnisse oder von Teilergebnissen der Studie (z.B. LQ)
 - LQ als primärer oder sekundärer Endpunkt
 - Darstellung der LQ als Wertetabelle
 - Darstellung der LQ als Diagramm
 - Erwähnung der LQ-Ergebnisse in der Schlussfolgerung des Abstracts
- Einfluss auf die Beurteilung der Studienergebnisse und der therapeutischen Effekte
 - Signifikante Lebensqualitätsergebnisse zwischen den Studienarmen (p-Wert, jeweilige LQ-Skala)
 - Signifikante Überlebensergebnisse zwischen den Studienarmen (p-Wert, jeweilige LQ-Skala)
 - Schlussfolgerung des Abstracts mit Frage nach Erwähnung der Lebensqualität, falls signifikante Lebensqualitätsunterschiede vorhanden

4. Inhaltliche Ergänzungen zum LC13

- Anmerkungen zum Bogen (Gesamtkollektiv n = 240)
- Andere LQ-Messinstrumente, die zusätzlich verwendet wurden

Abkürzungen: LC13 = Lung Cancer Module 13, LQ = Lebensqualität

Tabelle 2: Übersicht über die 240 klinischen Studien

Legende Tabelle 2

 RCT (n = 109)

 NRT (n = 20)

* nur Abstract vorliegend (n = 35)

Tabelle 2

Erstautor	Jahr	Titel der Veröffentlichung
Abdelaziz et al.* [1]	2011	A multidisciplinary complex perioperative intervention to reduce complications and enhance recovery after lung resection surgery
Amjadi et al. [3]	2008	Impact of interventional bronchoscopy on quality of life in malignant airway obstruction
Andersen et al. [4]	2011	Do patients with lung cancer benefit from physical exercise?
Anderson et al. [5]	2000	Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer - a randomized trial with quality of life as the primary outcome
Arbane et al. [6]	2011	Evaluation of an early exercise intervention after thoracotomy for non-small cell lung cancer (NSCLC), effects on quality of life, muscle strength and exercise tolerance: Randomised controlled trial
Arnold et al. [7]	2007	Phase II study of Vandetanib or placebo in small-cell lung cancer patients after complete or partial response to induction chemotherapy with or without radiation therapy: National Cancer Institute of Clinical Trials Group Study BR.20
Arraras et al.* [9]	2011	Calidad de vida relacionada con la salud en los servicios de Oncología del Hospital de Navarra, Grupo de Calidad de Vida de la EORTC
Arraras Urandiz et al. [10]	2005	Quality of life assessment in Spanish lung cancer patients by the EORTC questionnaires
Arrieta et al. [11]	2013	Association of depression and anxiety on quality of life, treatment adherence, and prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer
Arrieta et al.* [12]	2012	Health-related quality of life in patients with lung cancer: Validation of the Mexican-Spanish version and association with prognosis of the EORTC QLQ-LC13 questionnaire
Bagust et al. [13]	2001	Deriving a compound quality of life measure from the EORTC-QLQ-C30/LC13 instrument for use in economic evaluations of lung cancer clinical trials
Baka et al. [14]	2005	Randomized phase II study of two Gemcitabine schedules for patients with impaired performance status (Karnofsky performance status ≤ 70) and advanced non – small-cell lung cancer
Balduyck et al. [15]	2011	Quality of live after anterior mediastinal mass resection: A prospective study comparing open with robotic-assisted thoracoscopic resection
Balduyck et al. [16]	2009	Quality of life evolution after lung cancer surgery in septuagenarians: A prospective study
Balduyck et al. [17]	2007	Quality of life evolution after lung cancer surgery: A prospective study in 100 patients
Balduyck et al. [18]	2008	Quality of life after lung cancer surgery: A prospective pilot study comparing bronchial sleeve lobectomy with pneumonectomy

Tabelle 2

Erstautor	Jahr	Titel der Veröffentlichung
Balduyck et al. [19]	2008	Quality of life evolution after surgery for primary or secondary spontaneous pneumothorax: A prospective study comparing different surgical techniques
Balduyck et al. [20]	2011	The effect of smoking cessation on quality of life after lung cancer surgery
Balduyck et al. [21]	2012	Quality of life evolution after pulmonary metastasectomy - A prospective study comparing isolated lung perfusion with standard metastasectomy
Barlési et al. [24]	2006	Preoperative psychological global well-being index (PGWBI) predicts postoperative quality of life for patients with non-small cell lung cancer managed with thoracic surgery
Barlési et al.* [23]	2006	Phase III randomised trial of adjuvant chemotherapy with Cisplatin plus Docetaxel versus Cisplatin plus Gemcitabine in resected non-small cell bronchial carcinoma with quality of life as primary objective
Bar-Sela et al. [25]	2013	Mistletoe as complementary treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-based combinations: A randomized phase II study
Baysungur et al. [26]	2011	Quality of life assessment six months after lobectomy for lung cancer: video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy
Berendes et al. [27]	2010	Hope in the context of lung cancer: Relationships of hope to symptoms and psychological distress
Bergman et al. [29]	1994	The EORTC QLQ-LC13: A modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials
Bezjak et al. [30]	2006	Symptom improvement in lung cancer patients treated with Erlotinib: Quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21
Bianco et al.* [31]	2001	Gemcitabine as single agent therapy in advanced non-small cell lung cancer and quality of life in the elderly
Bokkel Huinink, Ten et al. [34]	1999	Single-agent Gemcitabine: An active and better tolerated alternative to standard cisplatin-based chemotherapy in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer
Booth et al. [35]	2001	The shuttle walking test: A reproducible method for evaluating the impact of shortness of breath on functional capacity in patients with advanced cancer
Booton et al. [36]	2006	A phase III trial of Docetaxel/ Carboplatin versus Mitomycin C / Ifosfamide/ Cisplatin (MIC) or Mitomycin non-small-cell lung cancer : A randomised multicentre trial of the British Thoracic Oncology Group (BTG1)
Bottomley et al. [37]	2007	Symptoms and patient-reported well-being: Do they predict survival in malignant pleural mesothelioma? A prognostic factor analysis of EORTC-NCIC 08983: Randomized phase III study of Cisplatin with or without Raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma
Bottomley et al. [38]	2008	Symptom and quality of life results of an international randomised phase III study of adjuvant vaccination with BCG in responding patients with limited disease small-cell lung cancer
Bottomley et al. [40]	2006	Short-term treatment-related symptoms and quality of life: Results from an international randomized phase III study of cisplatin with or without Raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: An EORTC Lung-Cancer Group and National Institute, Canada; Intergroup Study

Tabelle 2

Erstautor	Jahr	Titel der Veröffentlichung
Bozduk et al. [42]	2006	Quality of life in patients with advanced non-small cell lung cancer
Brabo et al. [43]	2006	Brazilian version of the QLQ-LC13 lung cancer module of the European Organization for Research and Treatment of Cancer: Preliminary reliability and validity report
Broberger et al. [45]	2007	Spontaneous reports of most distressing concerns in patients with inoperable lung cancer: At present, in retrospect and in comparison with EORTC-QLQ-C30+LC13
Brown et al. [46]	2005	Assessment of quality of life in the supportive care setting of the Big Lung Trial in non-small-cell lung cancer
Burfeind et al. [48]	2010	A cost-minimisation analysis of lobectomy: thoracoscopic versus posterolateral thoracotomy
Burt et al. [49]	2010	Equity of use of specialist palliative care by age: cross-sectional study of lung cancer patients
Cardenal et al. [52]	1999	Randomized phase III study of Gemcitabine-Cisplatin versus Etoposide-Cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer
Casal et al. [53]	2007	Gemcitabine plus Docetaxel as first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a Lung Cancer Galician group phase II study
Chen et al. [55]	2008	Sleep disturbances and quality of life in lung cancer patients undergoing chemotherapy
Cheng et al. [56]	2004	Factors affecting the quality of life in lung cancer patients measured by EORTC QLQ questionnaire
Chie et al. [57]	2004	Quality of life of lung cancer patients: Validation of the Taiwan Chinese version of the EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC13
Coats et al. [60]	2013	Feasibility and effectiveness of a home-based exercise training program before lung resection surgery
Cox et al. [64]	2006	Preferences for follow-up after treatment for lung cancer (Assessing the nurse-led option)
Crinó, et al. [65]	1999	Gemcitabine and cisplatin versus Mitomycin, Ifosfamide, and Cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project
Cullen et al. [67]	1999	Mitomycin, Ifosfamide, and Cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: Effects on survival and quality of life
Dancey et al. [69]	2004	Quality of life assessment of second-line Docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: Results of a prospective, randomized phase III trial
Danson et al. [70]	2003	Phase III trial of Gemcitabine and Carboplatin versus Mitomycin , Ifosfamide , and Cisplatin or Mitomycin , Vinblastine , and Cisplatin in patients with advanced non-small cell lung carcinoma
Debevec et al. [71]	2007	Quality of life following thoracotomy for lung cancer
Efficace et al. [74]	2006	Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975

Tabelle 2

Erstautor	Jahr	Titel der Veröffentlichung
Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group [288]	1999	Effects of Vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer
Fløtten et al. [107]	2012	Vinorelbine and Gemcitabine vs Vinorelbine and Carboplatin as first-line treatment of advanced NSCLC. A phase III randomised controlled trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group
Franceschini et al. [84]	2010	Reproducibility of the Brazilian Portuguese version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire used in conjunction with its lung cancer-specific module
Garassino et al. [85]	2013	Erlotinib versus Docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): A randomised controlled trial
Gebbia et al. [86]	2008	Cisplatin plus weekly Vinorelbine versus Cisplatin plus Vinorelbine on days 1 and 8 in advanced non-small cell lung cancer : A prospective randomized phase III trial of the G.O.I.M. (Gruppo Oncologico Italia Meridionale)
Gebbia et al. [87]	2009	Weekly Docetaxel vs. Docetaxel-based combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients The DISTAL-2 randomized trial
Gebbia et al. [88]	2010	First-line Cisplatin with Docetaxel or Vinorelbine in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A quality of life directed phase II randomized trial of Gruppo Oncologico Italia Meridionale
Gelibter et al. [89]	2005	Impact of Gefitinib ('Iressa') treatment on the quality of life of patients with advanced non-small-cell lung cancer
Giaccone et al. [90]	1998	Randomized study of Paclitaxel-Cisplatin versus Cisplatin-Teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer
Gomez Aparicio et al.* [94]	2013	Initial outcomes in lung cancer treatment with VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy)
Gore et al. [96]	2000	How well do we care for patients with end stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comparison of palliative care and quality of life in COPD and lung cancer
Goss et al. [97]	2009	Randomized, double-blind trial of Carboplatin and Paclitaxel with either daily oral Cediranib or placebo in advanced non-small-cell lung cancer: NCIC Clinical Trials Group BR24 Study
Granger et al. [98]	2012	Safety and feasibility of an exercise intervention for patients following lung resection: A pilot randomized controlled trial
Gridelli et al. [101]	2000	Gemcitabine plus Vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study of three different doses
Gridelli et al. [102]	2004	A randomised clinical trial of two Docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study
Gridelli et al. [103]	2012	Phase I-II trial of Gemcitabine -based first-line chemotherapies for small cell lung cancer in elderly patients with performance status 0-2, The G-step trial
Gridelli et al. [104]	2003	Gemcitabine plus Vinorelbine compared with Cisplatin plus Vinorelbine or Cisplatin plus Gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial of the Italian GEMVIN investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group

Tabelle 2

Erstautor	Jahr	Titel der Veröffentlichung
Gridelli et al. [105]	2003	Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: The multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) Phase III randomized trial
Gridelli et al. [100]	2007	Factorial phase III randomised trial of rofecoxib and prolonged constant infusion of Gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer : The GEmcitabine-COxib in NSCLC (GECO) study
Gridelli et al.* [106]	1999	Single-agent Gemcitabine as second-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase II trial
Groen et al. [107]	2004	Continuously infused Carboplatin used as radiosensitizer in locally unresectable non-small-cell lung cancer: A multicentre phase III study
Grønberg et al. [108]	2009	Phase III study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: Pemetrexed plus Carboplatin compared with Gemcitabine plus Carboplatin as first-line chemotherapy an advanced non-small-cell lung cancer
Grønberg et al.* [109]	2010	Influence of comorbidity on survival, toxicity and health-related quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving platinum-doublet chemotherapy.
Haarst, van et al. [113]	2002	Multicentre phase II study of Gemcitabine and Cisplatin in malignant pleural mesothelioma
Habraken et al. [114]	2009	Health-related quality of life in end-stage COPD and lung cancer patients
Hallqvist et al. [116]	2012	Health-related quality of life in local advanced NSCLC treated with high dose radiotherapy and concurrent chemotherapy or Cetuximab - pooled results from two prospective clinical trials
Hallqvist et al. [117]	2011	Concurrent Cetuximab and radiotherapy after Docetaxel-Cisplatin induction chemotherapy in stage III NSCLC: satellite--A phase II study from the Swedish Lung Cancer Study Group
Han et al. [118]	2012	First-SIGNAL: First-line single-agent Iressa versus Gemcitabine and Cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung
Haskell et al. [119]	1998	Phase II study of intravenous Adenosine 5'-triphosphate in patients with previously untreated stage IIIB and stage IV non-small-cell lung cancer
Hatton et al. [120]	2011	Induction chemotherapy and continuous hyper fractionated accelerated radiotherapy (CHART) for patients with locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer: The MRC Inch Randomized Trial
Helbekkmo et al. [121]	2008	Treatment outcome in performance status 2 advanced NSCLC patients administered platinum-based combination chemotherapy
Helbekkmo et al. [122]	2009	Chemotherapy and quality of life in NSCLC PS 2 patients
Helbekkmo et al. [123]	2007	Vinorelbine/ Carboplatin vs Gemcitabine/ Carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity
Helsing et al. [124]	1998	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 randomized phase III trial
Henke et al. [126]	2013	Strength and endurance training in the treatment of lung cancer patients in stages IIIA/IIIB/IV
Henke et al.* [125]	2012	Enhanced physical activity intervention in lung cancer patients during palliative chemotherapy - a randomized controlled trial

Tabelle 2

Erstautor	Jahr	Titel der Veröffentlichung
Henoch et al. [127]	2006	Validation of a Swedish Version of the Cancer Dyspnoea Scale
Henoch et al.* [128]	2009	Increasing stringency in symptom cluster research: a methodological exploration of symptom clusters in patients with inoperable lung cancer.
Hermes et al. [129, 129]	2008	Irinotecan plus Carboplatin versus oral Etoposide plus Carboplatin in extensive small-cell lung cancer: A randomized phase III trial
Herndon et al. [130]	1999	Is quality of life predictive of the survival of patients with advanced non-small cell lung carcinoma?
Herndon et al. [131]	1997	A longitudinal study of quality of life in advanced non-small cell lung cancer : Cancer and Leukaemia Group B (CALGB) 8931
Hickish et al. [134]	1998	A pilot study of MVP (Mitomycin-C, Vinblastine and Cisplatin) chemotherapy in small-cell lung cancer
Hilarius et al. [135]	2008	Use of health-related quality-of-life assessments in daily clinical oncology nursing practice, a community hospital-based intervention study
Hirsh et al. [136]	2013	Symptom and quality of life benefit of Afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with Erlotinib or Gefitinib: Results of a randomized phase IIb/ III trial (LUX-Lung 1)
Jain et al. [141]	2013	Lung stereotactic body radiation therapy (SBRT) delivered over 4 or 11 days: A comparison of acute toxicity and quality of life
Jassem et al. [142]	2002	A phase II study of Gemcitabine plus Cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer: Clinical outcomes and quality of life
Karbasi et al.* [147]	2012	Validity and reliability of lung cancer quality of life questionnaire from European organization for research and treatment of cancer (EORTC QLQ - LC13) in Iran
Kenny et al. [148]	2008	Quality of life and survival in the 2 years after surgery for non-small-cell lung cancer
Kim et al.* [150]	2011	A global phase II study including efficacy, safety and patient reported outcomes (PROS) with Crizotinib in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)
Kivrak-Bernardelli et al. [151]	2013	Quality of life assessment of patients with metastatic lung cancer receiving platinum-based chemotherapy
Kobayashi et al.* [153]	1991	Quality of life (QoL) and nutrition
Kosty et al. [157]	1994	Cisplatin, Vinblastine, and Hydrazine Sulfate in advanced , non-small-cell lung cancer : A randomized placebo-controlled , double-blind phase III study of the Cancer and Leukaemia Group B
Kumbhaj et al.* [159]	2012	Comparative study of two hypo fractionated palliative radiotherapy regimen in locally advanced non-small cell lung carcinoma
Laack et al. [160]	2004	Randomized phase III study of Gemcitabine and Vinorelbine versus Gemcitabine , Vinorelbine , and Cisplatin in the treatment of advanced non–small-cell lung cancer : From the German and Swiss Lung Cancer Study Group
Langendijk et al. [162]	2001	External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: A prospective randomized study
Langendijk et al. [161, 163]	2001	Prospective study on quality of life before and after radical radiotherapy in non-small-cell lung cancer

Tabelle 2

Erstautor	Jahr	Titel der Veröffentlichung
Langendijk et al. [164]	2002	Quality of life after curative radiotherapy in stage I non-small-cell lung cancer
Langendijk et al. [165]	2000	Pretreatment quality of life of inoperable non-small cell lung cancer patients referred for primary radiotherapy
Langendijk et al. [166]	2000	Quality of live after palliative radiotherapy in non-small cell lung cancer: A prospective study
Larsson et al. [167]	2012	Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data
LeCaer et al.* [168]	2005	Multicenter phase II trial of Carboplatin/ Vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer efficacy and impact on quality of life: Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie Study 9902.
Lee et al. [170]	2008	Primary chemotherapy for newly diagnosed non-small cell lung cancer patients with synchronous brain metastases compared with whole-brain radiotherapy administered first - Result of a randomized pilot study
Lee et al. [171]	2006	The role of gefitinib treatment for Korean never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung: A prospective study
Lee et al. [172]	2009	Comparison of Gemcitabine and Carboplatin versus Cisplatin and Etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer
Lee et al. [173]	2009	Randomized double-blind placebo-controlled trial of Thalidomide in combination with Gemcitabine and Carboplatin in advanced non – small-cell lung cancer
Leighl et al. [174]	2004	Randomized phase III study of Matrix Metalloproteinase Inhibitor BMS-275291 in combination with Paclitaxel and Carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: National Cancer Institute of Canada – Clinical Trials Group Study BR. 18
Leo et al. [175]	2009	Does a personalized approach improve patient satisfaction on thoracic oncology?
Leo et al. [176]	2010	Impaired quality of life after pneumonectomy: Who is at risk?
Leong et al. [177]	2007	A randomized phase II trial of single-agent Gemcitabine, Vinorelbine, or Docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer who have poor performance status and/ or are elderly
Leppert et al. [178]	2012	Quality of life in patients with advanced lung cancer treated at home and at a palliative care unit
Lheureux et al. [179]	2004	Quality of life in lung cancer: does disclosure of the diagnosis have an impact?
Li et al.[180]	2012	Quality of life predicts survival in patients with non-small cell lung cancer
Li et al. [181]	2002	Quality of life following lung cancer resection: Video-assisted thoracic surgery vs. thoracotomy
Li et al. [182]	2005	Improvements in quality of life and disease-related symptoms in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib
Li et al.* [183]	2010	Attenuating effect of Shengqifuzheng injection on toxic reactions of NP chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer
Lilenbaum et al. [184]	2008	Randomized phase II trial of Erlotinib or standard chemo therapy in patients with advanced non–small-cell lung cancer and a performance status of 2
Lövgren et al. [185]	2008	Symptoms and problems with functioning among women and men with inoperable lung cancer - A longitudinal study

Tabelle 2

Erstautor	Jahr	Titel der Veröffentlichung
Maio, Di et al. [186]	2004	Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer
Maio, Di et al. [187]	2012	Quality of life analysis of TORCH, a randomized trial testing first-line erlotinib followed by second-line Cisplatin/ Gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer
Mallick et al. [188]	2007	Endobronchial brachytherapy for symptom palliation in non-small cell lung cancer - Analysis of symptom response, endoscopic improvement and quality of life
Mallick et al. [189]	2006	Optimization of dose and fractionation of endobronchial brachytherapy with or without external radiation in the palliative management of non-small-cell lung cancer : A prospective randomized study
Manegold et al. [191]	2005	Randomized multicenter phase II study of Gemcitabine versus Docetaxel as first-line therapy with second-line crossover in advanced-stage non-small-cell lung cancer
Manegold et al.* [192]	2007	Open, randomized, phase II study of single-agent Gemcitabine and Docetaxel as first- and second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer.
Maric et al. [193]	2010	Health-related quality of life in lung cancer patients in Serbia: Correlation with socio-economic and clinical parameters
Meerbeeck, van et al. [194]	2005	Randomized phase III study of cisplatin with or without Raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: An intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada
Miller et al. [196]	2012	Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of Erlotinib, Gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): A phase 2b/ 3 randomised trial
Mills et al. [197]	2009	Does a patient-held quality-of-life diary benefit patients with inoperable lung cancer?
Mills et al.* [198]	2008	Feasibility of a standardized quality of life questionnaire in a weekly diary format for inoperable lung cancer patients
Mohamed et al.* [200]	2012	The influence of social and geographic isolation on depressive symptoms in patients with lung cancer receiving radiotherapy
Mohan et al. [201]	2007	Quality of life in lung cancer patients: Impact of baseline clinical profile and respiratory status
Mok et al. [204]	2005	Phase II randomized study comparing the toxicity profile of Gemcitabine plus Cisplatin with Gemcitabine plus oral Etoposide in the treatment of advanced non-small cell lung cancer
Mok et al.* [203]	2012	Efficacy, safety, and patient-reported outcomes of first-line Dacomitinib (PF-00299804), an irreversible pan-her tyrosine kinase inhibitor, in patients with lung cancers harbouring EGFR exon 21 mutation or EGFR exon 19 deletion
Montazeri et al. [206]	2003	Quality of life in lung cancer patients: does socioeconomic status matter?
Montazeri et al. [207]	2004	Does knowledge of cancer diagnosis affect quality of life? A methodological challenge
Montazeri et al. [208]	1996	Interviewing cancer patients in a research setting: The role of effective communication
Montazeri et al. [209]	2003	How quality of life data contribute to our understanding of cancer patient's experiences? A study of patients with lung cancer

Tabelle 2

Erstautor	Jahr	Titel der Veröffentlichung
Montazeri et al. [210]	2001	Quality of life in lung cancer patients as an important prognostic factor
Movsas et al. [213]	2009	Quality of life supersedes the classic prognosticators for long-term survival in locally advanced non-small-cell lung cancer: An analysis of RTOG 9801
Movsas et al. [214]	2005	Randomized trial of Amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: Radiation Therapy Oncology Group Trial 98-01
Mu et al. [216]	2004	Evaluation of safety and efficacy of gefitinib ('Iressa', ZD1839) as monotherapy in a series of Chinese patients with advanced non-small-cell lung cancer: experience from a compassionate use programme
Mu et al.* [215]	2005	The role of epidermal growth factor receptor inhibitor, Gefitinib, in improvement of quality of life of patients with non-small cell lung cancer
Muers et al. [217]	2004	BTS randomised feasibility study of active symptom control with or without chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: ISRCTN 54469112
Muers et al. [218]	2008	Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): A multicentre randomised trial
Natale et al. [219]	2011	Phase III trial of Vandetanib compared with Erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer
Nelson et al. [221]	2011	Patients rate physician communication about lung cancer
Neumann et al.* [222]	2013	Changes in quality of life, dyspnoea scores, and lung function in lung cancer patients with airway obstruction after therapeutic bronchoscopy
Nguyen et al.* [224]	2013	Palliative radiotherapy in the treatment of lung metastases or advanced lung cancer
Nicklasson et al. [225]	2007	Validity, reliability and clinical relevance of EORTC QLQ-C30 and LC13 in patients with chest malignancies in a palliative setting
Nicklasson et al. [226]	2013	The impact of individual quality of life assessment on psychosocial attention in patients with chest malignancies: A randomized study
Nowak et al. [227]	2004	Assessing quality of life during chemotherapy for pleural mesothelioma: feasibility, validity, and results of using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module
Nyman et al. [228]	2009	How to improve loco-regional control in stages IIIa – b NSCLC? Results of a three-armed randomized trial from the Swedish Lung Cancer Study Group
O' Brien et al. [229]	2004	SRL172 (killed Mycobacterium vaccae) in addition to standard chemotherapy improves quality of life without affecting survival , in patients with advanced non-small-cell lung cancer : Phase III results
Oliveira, De et al. [230]	2013	Comparison of the quality of life among persons with lung cancer, before and after the chemotherapy treatment
Östlund et al. [233]	2007	What symptom and functional dimensions can be predictors for global ratings of overall quality of life in lung cancer patients?
Oviatt et al. [234]	2011	Exercise capacity, lung function and quality of life after interventional bronchoscopy

Tabelle 2

Erstautor	Jahr	Titel der Veröffentlichung
Paccagnella et al. [235]	2004	Cisplatin versus Carboplatin in combination with Mitomycin and Vinblastine in advanced non-small cell lung cancer. A multicenter, randomized phase III trial
Park et al. [236]	2007	Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non–small-cell lung cancer
Park et al. [237]	2013	Prospective analysis of quality of life in elderly patients treated with adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer
Pérez-Soler et al. [238]	2004	Determinants of tumor response and survival with Erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer
Peters [239]	2002	Lebensqualität und Akuttoxizität im Rahmen einer Radiotherapie unter Berücksichtigung von Alter, Behandlungsregion und anderen Faktoren
Pijls-Johannesma et al. [241]	2009	High-dose radiotherapy or concurrent chemo-radiation in lung cancer patients only induces a temporary, reversible decline in QoL
Pirker et al. [242]	2009	Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): An open-label randomised phase III trial
Plessen, von et al. [243]	2006	Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer
Pompili et al. [244]	2010	Prospective external convergence evaluation of two different quality-of-life instruments in lung resection patients
Pujol et al. [245]	2005	Gemcitabine – Docetaxel versus Cisplatin – Vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: A phase III study addressing the case for cisplatin
Putten, van et al. [246]	2001	Activity of single-agent Gemcitabine as second-line treatment after previous chemotherapy or radiotherapy in advanced non-small-cell lung cancer
Quantin et al. [247]	2000	Phase I-II study of high dose epirubicin plus cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: Searching for the maximal tolerated dose
Ramalingam et al. [248]	2012	Randomized phase II study of PF299804, an irreversible human epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor, versus Erlotinib (E) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after chemotherapy (CT) failure: Quantitative and qualitative benefits
Reck et al. [249]	2011	A phase II double-blind study to investigate efficacy and safety of two doses of the triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 in patients with relapsed advanced non-small-cell lung cancer
Riesenbergs et al. [252]	2010	In-patient rehabilitation of lung cancer patients- A prospective study
Rosell et al. [253]	2002	Phase III randomised trial comparing Paclitaxel/ Carboplatin with Paclitaxel/ Cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A cooperative multinational trial
Rudd et al. [254]	2005	Gemcitabine plus Carboplatin versus Mitomycin, Ifosfamide, and Cisplatin in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer: A phase III randomized study of the London Lung Cancer Group
Rumble et al. [255]	2005	A pilot study investigating the utility of the cognitive-behavioral model of insomnia in early-stage lung cancer patients
Sabur et al. [257]	2013	The impact of tunneled pleural catheters on the quality of life of patients with malignant pleural effusions

Tabelle 2

Erstautor	Jahr	Titel der Veröffentlichung
Sánchez-Lara et al.* [259]	2012	Association of nutrition including bioelectrical impedance and systemic inflammatory response with quality of life prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A prospective study
Sarna et al. [260]	2008	Clinically meaningful differences in patient-reported outcomes with Amifostine in combination with chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung cancer: An analysis of RTOG9801
Scagliotti et al. [261]	2002	Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer
Schulte et al. [263]	2009	The extent of lung parenchyma resection significantly impacts long-term quality of life in patients with non-small cell lung cancer
Schulte et al. [264]	2010	Age-related impairment of quality of life after lung resection for non-small cell lung cancer
Schumacher et al. [266]	2004	Combined modality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer: preoperative chemoradiation does not result in a poorer quality of life
Sederholm et al. [267]	2005	Phase III trial of Gemcitabine plus Carboplatin versus single-agent Gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer : The Swedish Lung Cancer Study Group
Shan et al.* [268]	2011	Assessment of therapeutic efficacy on treating advanced non-small cell lung cancer in the aged by Chinese medicine adopting the international questionnaire of quality of life
Shaw et al. [269]	2013	Crizotinib vs. chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer
Shepherd et al. [270]	2000	Prospective randomized trial of Docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer chemotherapy
Shepherd et al. [271]	2005	Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer
Smit et al. [273]	2003	Three-arm randomized study of two Cisplatin - based regimens and Paclitaxel plus Gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer : A phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group — EORTC 08975
Smith et al. [274]	2001	Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized trial of three versus six courses Mitomycin, Vinblastine, and Cisplatin
Socci et al.* [275]	2012	Preserving the lung during radical surgery for mesothelioma: Quality of life, spirometry and lung volume measurements
Sørensen et al. [276]	1999	Phase II study of Gemcitabine and vindesine in patients with previously untreated non-resectable non-small-cell lung cancer
Spiro et al. [277]	2004	Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: Improved survival without detriment to quality of life
Sterzi et al. [279]	2013	How best to assess the quality of life in long-term survivors after surgery for NSCLC? Comparison between clinical predictors and questionnaire scores
Sundstrøm et al. [280]	2004	Hypofractionated palliative radiotherapy (17 Gy per two fractions) in advanced non-small-cell lung carcinoma is comparable to standard fractionation for symptom control and survival: A national phase III trial
Sundstrøm et al. [281]	2005	Immediate or delayed radiotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)? Data from a prospective randomised study

Tabelle 2

Erstautor	Jahr	Titel der Veröffentlichung
Sundstrøm et al. [282]	2006	Palliative thoracic radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Can quality-of-life assessments help in selection of patients for short- or long-course radiotherapy?
Sundstrøm et al. [283]	2002	Cisplatin and Etoposide regimen is superior to Cyclophosphamide, Epirubicin, and Vincristine regimen in small-cell lung cancer: Results from a randomized phase III trial with 5 year's follow up
Suzuki et al. [284]	2009	A phase II study of Carboplatin and Paclitaxel with Meloxicam
Thatcher et al. [287]	2005	Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide with midcycle Vincristine versus standard chemotherapy in patients with small-cell lung cancer and good performance status: Clinical and quality-of-life results of the British Medical Research Council Multicenter Randomized LU21 Trial
Tishelman et al. [291]	2010	Are the most distressing concerns of patients with inoperable lung cancer adequately assessed? A mixed-methods analysis
Tishelman et al. [292]	2007	Symptom prevalence, intensity, and distress in patients with inoperable lung cancer in relation to time of death
Trafalidis et al.* [293]	2012	Topotecan and pegylated liposomal Doxorubicin combination as palliative treatment in patients with pretreated advanced malignant pleural mesothelioma
Turner et al. [294]	2005	Do elderly people with lung cancer benefit from palliative radiotherapy?
Vandenbos et al.* [295]	2013	Intérêt de la réhabilitation respiratoire après résection pulmonaire pour tumeur, Pulmonary rehabilitation after lung resection for tumor - A feasibility study
Vilmar et al. [296]	2011	Class III β-Tubulin in advanced NSCLC of adenocarcinoma subtype predicts superior outcome in a randomized trial
Vilmar et al. [297]	2010	ERCC1, toxicity and quality of life in advanced NSCLC patients randomized in a large multicentre phase III trial.
Visser et al. [298]	2006	Quality of life in newly diagnosed cancer patients waiting for surgery is seriously impaired
Voort van Zyp, van der et al. [299]	2010	Quality of life after stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer
Vos et al. [300]	2010	Denial and physical outcomes in lung cancer patients, a longitudinal study
Wachowicz et al.* [301]	2003	Quality of life assessment in patients with non-small cell lung cancer treated surgically or with pre-operative chemotherapy followed by surgery
Wachters et al. [302]	2003	First-line Gemcitabine with cisplatin or epirubicin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial
Wachters et al. [303]	2004	Cardiotoxicity in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum and non-platinum based combinations as first-line treatment
Wan et al. [305]	2008	Validation of the simplified Chinese version of the quality of life instrument EORTC QLQ-LC43 for patients with lung cancer
Wang et al.* [306]	2002	Quality of life and its related factors in patients with lung or breast cancer
Welter et al. [307]	2013	Midterm changes in quality of life: A prospective evaluation after open pulmonary metastasectomy

Tabelle 2

Erstautor	Jahr	Titel der Veröffentlichung
Wennman-Larsen et al. [308]	2007	Factors influencing agreement in symptom ratings by lung cancer patients and their significant others
Wheatley-Price et al. [309]	2010	The influence of sex on efficacy, adverse events, quality of life, and delivery of treatment in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group non-small cell lung cancer chemotherapy trials
Widder et al. [311]	2011	Survival and quality of life after stereotactic or 3D-conformal radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer
Widder et al.* [310]	2010	Health-related quality of life and pulmonary symptoms after SBRT for early lung cancer and lung metastases
Win et al. [314]	2005	Effect of lung cancer surgery on quality of life
Xará et al. [316]	2011	Undernutrition and quality of life in non-small cell cancer patients
Yang et al. [317]	2013	Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: A phase III study of Afatinib or Cisplatin/ Pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations
Yun et al. [320]	2007	Age, sex, and comorbidities were considered in comparing reference data for health-related quality of life in general and cancer populations
Yun et al. [321]	2012	Health-related quality of life in disease-free survivors of surgically treated lung cancer compared with the general population
Zhang et al. [325]	2004	ZD1839 (Iressa) in the treatment of non-small cell lung cancer patients
Zhang* [323]	2008	Effect of TCM therapy for removing toxic substance and unblocking meridians on post-radiation quality of life in 55 patients with lung cancer
Zhang et al.* [324]	2007	Clinical study on toxicity-attenuation effect of Yiguan Decoction in treatment of non-small cell lung cancer with NP protocol of chemotherapy
Zhou et al.* [326]	2008	Impact of Erlotinib treatment on symptoms and quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer
Zou et al.* [330]	2009	Improvements of quality of life in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with Gefitinib
Zumtobel et al. [331]	2006	Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit einseitiger Rekurrensparese nach thoraxchirurgischen Eingriffen

Tabelle 3: Studiendesigns der 240 klinischen Studien

Studiendesign	Anzahl	Prozent (%)
Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	109	45
Longitudinales Design	67	28
Querschnittsstudie	28	12
Nicht-randomisierte frühe Therapiestudie (NRT)	20	8
Validierungsstudie	12	5
"Andere"	4	2
Gesamt	240	100

„Andere“: gemischte Studiendesigns, Fallberichte

Tabelle 4: Herkunft der 240 klinischen Studien

Kontinent	Anzahl der vertretenen Länder dieses Kontinents	Anzahl der Veröffentlichungen aus diesem Kontinent
Europa	17	128
Asien	9	31
Nordamerika	2	18
Mittel + Südamerika	2	6
Australien	1	3
Gesamt*	31	186

*nicht mit eingerechnet: n = 44 „international“ und n = 10 „keine Angabe“

Tabelle 5: Anzahl der untersuchten Patienten in den gesamten 240 klinischen Studien, den RCTs und den NRTs

Anzahl Patienten	Gesamt (n = 240)	RCTs (n = 109)	NRTs (n = 20)
Gesamtanzahl (Summe)*	51 772	36 172	1 501
Minimum	5	22	15
Maximum	1 830	1 312	374
Mittelwert	219	334	75
Anzahl < 100 Patienten (% der Gesamtanzahl)	99 (41%)	19 (17%)	16 (80%)
Anzahl ≥ 100 Patienten (% der Gesamtanzahl)	138 (58%)	90 (83%)	4 (20%)

Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie, NRT = nicht-randomisierte frühe Therapiestudie

*Gültige Werte: 237, keine Angabe: 3

Tabelle 6: Hauptdiagnosen der Patienten der 240 klinischen Studien, der RCTs und der NRTs

Hauptdiagnose	Gesamt (n = 240)	RCTs (n = 109)	NRTs (n = 20)
NSCLC	174 (72,5%)	92 (84%)	15 (75%)
SCLC	38 (16%)	8 (7%)	2 (10%)
"Lungenkrebs", nicht spezifiziert	33(14%)	4 (4%)	1 (5%)
Andere*	21 (9%)	0 (0%)	0 (0%)
Malignes Pleurales Mesotheliom	12 (5%)	1 (1%)	1 (5%)
Pulmonale Metastasen	4 (1,5%)	6 (5%)	0 (0%)
Lungenresektion ohne gesicherten Tumor	2 (0,5%)	1 (1%)	2 (10%)
Gesamt**	284 (118,5%)	112 (103%)	21 (105%)

Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie; NRT = nicht-randomisierte frühe Therapiestudie

*Andere (n = 21):

Keine Angabe (n = 7), Malignom anderer Organe als der Lunge (n = 7), „Normalbevölkerung“ (n = 2), Explorative Thorakotomie bei Verdacht auf Lungenmalignom (n = 2), COPD/ chronische Atemwegserkrankung (n = 2), Pneumothorax (n = 1)

**Mehrfachnennung möglich

Tabelle 7: Therapieverfahren der 109 RCTs und 20 NRTs

Therapie	RCTs	NRTs	Gesamt
Monomodal	67 (61%)	15 (75%)	82 (64%)
Multimodal	42 (39%)	5 (25%)	47 (36%)
Gesamt	109 (100%)	20 (100%)	129 (100%)
Therapieverfahren			
Chemotherapie	86 (79%)	14 (70%)	100 (77%)
Radiotherapie	18 (16%)	2 (10%)	20 (16%)
Zielgerichtete Therapien	17 (16%)	5 (25%)	22 (17%)
Andere pharmakologische Therapien	14 (13%)	2 (10%)	16 (12%)
Pflege	11 (10%)	0 (0%)	11 8%)
Physiotherapie	4 (4%)	1 (5%)	5 (4%)
Chirurgische Intervention	2 (2%)	3 (15%)	5 (4%)
Gesamt**	152 (140%)	27 (135%)	179 (139%)

Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie; NRT = nicht-randomisierte frühe Therapiestudie

*Andere pharmakologische Therapien:

Medikament	Erklärung/ Wirkung
Amifostine	Radioprotektor
BCG-Impfung	Immunstimulanz
BMS-275291	Matrix-Metalloproteaseinhibitor
Hydrazinsulfat	Verhinderung von Tumorkachexie
Iscador	Mistelpräparat
Rofecoxib, Meloxicam	Cyclooxygenase –Inhibitoren
Shenqifuzheng	Immunstimulanz (traditionelle chinesische Medizin)
SRL172	Suspension des abgetöteten Mykobakteriums vaccae, unspezifisches Immunstimulanz
Thalidomid	Schlaf-/Beruhigungsmittel
Traditionelle Chinesische Medizin	-
Yiguan Decoction	Phytopharmaka (traditionelle chinesische Medizin)
Adenosintriphosphat	Vasodilatation

**Mehrfachnennung möglich

Tabelle 8: Studienphase der RCTs und NRTs

Studienphase	RCTs	NRTs	Gesamt
Pilotstudie	2 (2%)	1 (5%)	3 (2%)
Phase I-II Studie	0 (0%)	2 (10%)	2 (2%)
Phase II Studie	13 (12%)	14 (70%)	27 (21%)
Phase II-III Studie	4 (4%)	0 (0%)	4 (3%)
Phase III Studie	58 (53%)	0 (0%)	58 (45%)
Nicht spezifiziert	32 (29%)	3 (15%)	35 (27%)
Gesamt	109 (100%)	20 (100%)	129 (100%)

Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie, NRT = nicht-randomisierte frühe Therapiestudie

Tabelle 9: Anzahl der Studienarme der RCTs und NRTs

Anzahl der Studienarme	RCTs	NRTs	Gesamt
1	0 (0%)	16 (80%)	16 (12%)
2	90 (83%)	3 (15%)	93 (73%)
3	13 (12%)	0 (0%)	13 (10%)
4	1 (1%)	1 (5%)	2 (1%)
keine Angabe	5 (4%)	0 (0%)	5 (4%)
Gesamt	109 (100%)	20 (100%)	129 (100%)

Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie, NRT = nicht-randomisierte frühe Therapiestudie

Tabelle 10: Qualität der Lebensqualitätsberichterstattung in den 109 RCTs und 20 NRTs anhand von Baseline-Befragung, Anzahl der Erhebungen und Compliance

Lebensqualitätserfassung	RCTs	NRTs	Gesamt
Gesamt	109 (100%)	20 (100%)	129 (100%)
Baseline-Erhebung	Durchgeführt	97 (89%)	18 (90%)
	Keine Angabe	12 (11%)	2 (10%)
Lebensqualitätserhebungen	1 oder 2	11 (10%)	1 (5%)
	3 oder mehr	83 (76%)	16 (80%)
	Keine Angabe	15 (14%)	3 (15%)
Angaben zur Compliance	Vorhanden	69 (63%)	9 (45%)
	Keine Angabe	40 (37%)	11 (55%)

Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie, NRT = nicht-randomisierte frühe Therapiestudie

Tabelle 11: Fokus der Präsentation der 109 RCTs und 20 NRTs

Fokus der Präsentation	RCTs	NRTs	Gesamt
Kombinierte Darstellung von klinischen und LQ-Ergebnissen	83 (77%)	17 (85%)	100 (78%)
Gesonderte Darstellung der LQ-Ergebnisse	12 (11%)	0 (0%)	12 (9%)
Gesonderte Darstellung über mehrere RCTs/ NRTs hinweg oder über die Gruppen eines RCTs/ NRTs hinweg	8 (7%)	1 (5%)	9 (7%)
Keine Darstellung von LQ- Ergebnissen*	6 (5%)	2 (10%)	8 (6%)
Gesamt	109 (100%)	20 (100%)	129 (100%)

Abkürzungen: LQ = Lebensqualität; RCT = randomisierte kontrollierte Studie, NRT = nicht-randomisierte frühe Therapiestudie

*zum Beispiel aufgrund von fehlenden LQ-Ergebnissen oder Fokus auf Darstellung der klinischen Ergebnisse

Tabelle 12: Lebensqualität als Endpunkt in den 109 RCTs und 20 NRTs

LQ Endpunkt	RCTs	NRTs	Gesamt
Primär	20 (18%)	2 (10%)	22 (17%)
Sekundär	68 (63%)	13 (65%)	81 (63%)
Nicht spezifiziert	21 (19%)	5 (25%)	26 (20%)
Gesamt	109 (100%)	20 (100%)	129 (100%)

Abkürzungen: LQ = Lebensqualität; RCT = randomisierte kontrollierte Studie, NRT = nicht-randomisierte frühe Therapiestudie

Tabelle 13: Darstellung der LQ-Ergebnisse in den 109 RCTs und 20 NRTs

Darstellung der LQ- Ergebnisse	RCTs	NRTs	Gesamt
Ergebnisteil des Manuskripts	89 (82%)	14 (70%)	103 (80%)
Ergebnisteil des Manuskripts - quantitative Angaben	69 (63%)	10 (50%)	79 (61%)
Ergebnisteil des Abstracts	92 (84%)	13 (65%)	105 (81%)
Ergebnisteil des Abstracts - quantitative Angaben	34 (31%)	5 (25%)	39 (30%)
Tabelle	53 (49%)	9 (45%)	62 (48%)
Tabelle - separate Darstellung der LC13-Ergebnisse	44 (40%)	8 (40%)	52 (40%)
Abbildung	43 (39%)	3 (15%)	46 (36%)
Abbildung - separate Darstellung der LC13-Ergebnisse	29 (27%)	0 (0%)	29 (22%)
Keine Darstellung von LQ-Ergebnissen	6 (5%)	2 (10%)	8 (6%)
Gesamt*	109 (100%)	20 (100%)	129 (100%)

Abkürzungen: LQ = Lebensqualität; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; NRT = nicht-randomisierte frühe Therapiestudie

*Mehrfachnennung möglich

Tabelle 14: Stellenwert der Lebensqualität in der Schlussfolgerung des Abstracts in den 240 LC13-Studien

Stellenwert der LQ	Klinische Studien	RCTs	NRTs
Gesamtanzahl	240 (100%)	109 (100%)	20 (100%)
LQ in Schlussfolgerung des Abstracts	145 (60%)	57 (52%)	5 (25%)

Abkürzungen: LQ = Lebensqualität; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; NRT = nicht-randomisierte frühe Therapiestudie

Tabelle 15: Vergleich der Ergebnisse zwischen den Armen in Bezug auf Lebensqualität und Überleben

Lebensqualität Überleben	A = B	A ≠ B	Keine Daten zur LQ	Gesamt
A = B	30	17	3	50
A ≠ B	9	17	2	28
Keine Daten zum Überleben	5	13	0	18
Gesamt	44	47	5	96

Hier nicht dabei: Nicht-klassische-A-versus-B-Vergleiche (n = 13)

- Besonders interessante RCTs mit Lebensqualitätsunterschied
– genauer dargestellt in Tabelle 16

Tabelle 16: RCTs mit einem signifikanten Unterschied in den LQ-Ergebnissen (n = 47)**Tabelle 16**

Studie	Arm A	Arm B (Kontrolle)	Überleben	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-LC13	Bewertung der Studienergebnisse in der Schlussfolgerung (oder dem Ergebnisteil) des Abstracts
Kosty, 1994 [157]	Cisplatin + Vinblastin + Hydrazin- sulfat	Cisplatin + Vinblastin + Placebo	A = B: OS	B > A: QL p = 0.004 PF FA	B > A: EORTC QLQ-LC13 Scores, nicht genauer benannt	(Die LQ war signifikant schlechter bei den Patienten, die Hydrazinsulfat erhielten.) Diese Studie zeigt keinen Benefit von zusätzlicher Hydrazinsulfat-Behandlung zu einer effektiven zytotoxischen Therapie.
Giaccone, 1998 [90]	Cisplatin plus Teniposid	Cisplatin plus Paclitaxel	A = B: OS	B > A: EF p = 0.004 CF p = 0.028 SF p = 0.023 QL p = 0.002 FA p = 0.006 AP p < 0.001	A > B: LCPN p = 0.001	Obwohl das Gesamtüberleben nicht verbessert wurde, zeigt Arm B eine bessere Symptomlinderung als Arm A in Bezug auf Patienten mit NSCLC.
Helsing, 1998 [124]	Carboplatin plus Etoposide plus unterstützen- de Pflege	Unterstützen- de Pflege	A > B: OS	A > B: PF p = 0.025 CF p = 0.046 SF p = 0.0022 und 0.0092 QL p = 0.020 FA p = 0.0058 PA p = 0.0007 AP p = 0.011 SL p = 0.049 und 0.047 und 0.022 CO p = 0.013 und 0.017	A > B: LCDY p = 0.041 und 0.027 LCCO p = 0.028 und 0.027	Zusammenfassend kann gesagt werden, dass seine Behandlung mit Carboplatin und Etoposide sowohl LQ als auch das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC verbessern kann.

Tabelle 16

Studie	Arm A	Arm B (Kontrolle)	Überleben	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-LC13	Bewertung der Studienergebnisse in der Schlussfolgerung (oder dem Ergebnisteil) des Abstracts
Cullen, 1999 [67]	Arm A: Mitomycin, Ifosfamid, Cisplatin + Radiothera- pie Arm C: Mitomycin, Ifosfamid, Cisplatin + Palliative Versorgung	Arm B: Radiothera- pie allein Arm D: Palliative Versorgung allein	A = B: OS p = 0.14 C > B: OS p = 0.03 A + C > B + D: OS p = 0.01	A > B: QL p = 0.0002 C > D: QL p = 0.007	-	Mitomycin, Ifosfamid und Cisplatin Chemotherapie verlängert das Überleben bei irresektablem NSCLC, ohne die LQ negativ zu beeinflussen.
Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group, 199 9 [289]	Vinorelbine	Unterstützen- de Pflege	A > B: OS p = 0.03	A > B CF p = 0.02 B > A: CO p = 0.002 NV p = 0.02 PA p = 0.02	A > B: LCPA p = 0.005 LCDY p = 0.05 B > A: LCHR p = 0.04 LCPN p = 0.04	Vinorelbine verbessert das Überleben und eventuell auch die Gesamt-LQ bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC.

Tabelle 16

Studie	Arm A	Arm B (Kontrolle)	Überleben	EORTC QLQ- C30	EORTC QLQ- LC13	Bewertung der Studienergebnisse in der Schlussfolgerung (oder dem Ergebnisteil) des Abstracts
Ten Bokkel Huinink, 1999 [34]	Gemcitabin	Cisplatin plus Etoposid	A = B: OS	A > B: NV p < 0.05 AP p < 0.05	A > B: LCHR p < 0.001	LQ-Messungen zeigten für Aloperie, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitminderung eine signifikante Verschlechterung der Symptome im Cisplatin/Etoposid-Arm. Diese randomisierte Studie liefert weiteren Anhalt dafür, dass die Gemcitabin-Therapie als Monotherapie eine aktive und wirksame Therapie für Patienten mit irresektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und guter Leistungsfähigkeit darstellt, und dass diese besser vertragen wird als die Kombination Cisplatin/ Etoposide.
Anderson, 2000 [5]	Gemcitabin plus unterstützende Pflege	Unterstützende Pflege	A = B: OS p = 0.84	A > B: EF PA FA B > A: DY	A > B: LCPC LCCO	Mit Gemcitabin und unterstützender Pflege behandelte Patienten berichteten bessere LQ und verringerte krankheitsbedingte Symptome im Vergleich mit denen, welche nur unterstützende Pflege erhielten. Diese Verbesserungen in der Patienten-berichteten LQ waren in einem Großteil signifikant und beständig.
Shepherd, 2000 [270]	Docetaxel	Unterstützende Pflege	A > B: OS p = 0.047 PFS p < 0.001	A > B: PA p = 0.006 FA p = 0.06	A > B: LCPM: p < 0.01	Die Behandlung mit Docetaxel geht mit einer signifikanten Verlängerung des Überlebens einher und bei einer Dosis von 75 mg/m ² überwiegen die Vorteile gegenüber den Risiken.*

Tabelle 16

Studie	Arm A	Arm B (Kontrolle)	Überleben	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-LC13	Bewertung der Studienergebnisse in der Schlussfolgerung (oder dem Ergebnisteil) des Abstracts
Smith, 2001 [274]	3 Zyklen Mitomycin plus Vinblastin plus Cisplatin	6 Zyklen Mitomycin plus Vinblastin plus Cisplatin	A = B: OS	A > B FA p = 0.03 NV p = 0.06 (nicht signifikant)	-	(LQ-Parameter waren bei der Gruppe mit den 3 Zyklen gleichwertig oder verbessert, was eine signifikant erniedrigte Fatigue (p = .03) und einen Trend in Richtung erniedriger Übelkeit und Erbrechen (p = .06) einschließt.) Unsere Ergebnisse zeigen keine Hinweise auf zusätzlichen klinischen Nutzen einer Therapie mit Mitomycin, Vinblastin und Cisplatin über 3 Zyklen hinaus. Dies fordert die gängige Lehrmeinung von 6 Zyklen oder mehr heraus. Weitere Studien zur Dauer von Chemotherapien werden nun gebraucht, insbesondere für neuere Chemotherapie-Pläne.
Gridelli, 2003 [104]	Gemcitabin plus Vinorelbin	Gemcitabin or Vinorelbin plus Cisplatin	A = B PFS OS	A > B: AP p < 0.01 NV p < 0.001	A > B: LCHR p < 0.01	Obwohl Vorteile in einigen LQ-Komponenten zu erkennen waren, wird die Gesamt-LQ durch Gemcitabin plus Vinorelbin nicht verbessert. Gemcitabin plus Vinorelbin ist weniger toxisch als die auf Cisplatin-basierende Standardtherapie. Es gibt einen nicht-signifikanten leichten Überlebensvorteil zugunsten der Cisplatin-basierten Chemotherapie. Gemcitabin plus Vinorelbin könnte Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die bezüglich der Toxizität besorgt sind, angeboten werden.
Wachters, 2003 [302]	Cisplatin plus Gemcitabin	Epirubicin plus Gemcitabin	A = B: PFS OS	B > A: NV p < 0.003 and p < .001	A > B: LCSM p <.001 LCDS p <.003 und p <.002	Die beiden Arme unterschieden sich in Bezug auf die Gesamt-LQ nicht. Progredienz-freies und Gesamtüberleben, Ansprechrate und LQ unterschieden sich nicht zwischen den Armen, jedoch war die Toxizität im Epirubicin/ Gemcitabin-Arm stärker.

Tabelle 16

Studie	Arm A	Arm B (Kontrolle)	Überleben	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-LC13	Bewertung der Studienergebnisse in der Schlussfolgerung (oder dem Ergebnisteil) des Abstracts
Dancey, 2004 [69]	Docetaxel	Unterstützen-de Pflege	-	A > B: QL PF PA	-	Zweitlinien-Therapie mit Docetaxel bei fortgeschrittenem NSCLC verbessert das Überleben signifikant und zeigt im Vergleich mit unterstützender Pflege einen Trend zu weniger Beeinträchtigung der LQ.
Gridelli, 2004 [102]	Docetaxel (wöchentlich)	Docetaxel (alle 3 Wochen)	-	A > B: PA B > A: DI p = 0.01	A > B: LCCO p = 0.007 LCHR p < 0.0001	Der wöchentliche Plan könnte aufgrund von einigen LQ-Vorteilen, weniger Toxizität und fehlenden Hinweisen auf einen erheblichen Effekt auf das Gesamtüberleben für Patienten gewählt werden, welche Docetaxel als Zweitlinien-Therapie erhalten.
O'Brien, 2004 [229]	Mitomycin, Vinblastin, Cisplatin oder Carboplatin plus abgetötete Mykobakteriu-m vaccae- Lösung (SRL172)	Mitomycin, Vinblastin, Cisplatin oder Carboplatin	A = B: OS	A > B: QL p = 0.02 PF p = 0.002 RF p = 0.001 CF p = 0.001 PA p = 0.001 NV p = 0.011	A > B: LCSM p = 0.008 LCDS p = 0.018 LCPN p = 0.004	In dieser nicht-Placebo-kontrollierten Studie verbesserte zur Standardchemotherapie hinzugefügtes SRL172 signifikant die LQ, ohne Überlebensdauern zu beeinflussen.
Manegold, 2005 [191]	Gemcitabin (Erstlinien-therapie) Docetaxel (Zweitlinien-therapie)	Docetaxel (Erstlinien-therapie), Gemcitabin (Zweitlinien-therapie)	A > B: OS p = 0.029 PFS.2	A > B A: LQ gleichbleibend B: LQ- Verschlechte-rung	p = 0.002, p = 0.016; p = 0.016 (nicht genauer bezeichnet)	(LQ blieb während der Durchführung von 6 Zyklen Gemcitabin/ Docetaxel-Chemotherapie weitestgehend gleich, während sie sich nach 2 Zyklen Docetaxel /Gemcitabin verschlechtert.) Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Erstlinientherapie mit Gemcitabin gefolgt von einer Zweitlinientherapie mit wöchentlichem Docetaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC machbar ist und viel versprechende Überlebensergebnisse zeigt.

Tabelle 16

Studie	Arm A	Arm B (Kontrolle)	Überleben	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-LC13	Bewertung der Studienergebnisse in der Schlussfolgerung (oder dem Ergebnisteil) des Abstracts
Movsas, 2005 [214]	Amifostin	Placebo	A = B: OS p = 0.87	A > B: PA p = 0.003	-	Amifostin hat die Ösophagitis ≥ Grad 3 bei Patienten, die mit hyperfraktionierter Bestrahlung und Chemotherapie behandelt wurden, nicht signifikant gesenkt. Jedoch ergaben Patienten-berichtete Erhebungen einen möglichen Vorteil durch Amifostin, was mit modifizierten Dosen Gegenstand weiterer Forschung sein wird.
Rudd, 2005 [254]	Gemcitabin plus Carboplatin	Mitomycin plus Ifosfamid plus Cisplatin	A > B: OS	A > B: NV p = 0.04 CO p = 0.02 QL p = 0.018	A > B: LCHR p < 0.001	(Gemcitabin plus Carboplatin verursachte weniger Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung und Haarverlust und war mit weniger Aufnahmen zur Verwaltung und einer besseren LQ vergesellschaftet.) Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC zeigte sich die Gemcitabin plus Carboplatin Chemotherapie hinsichtlich besserer Verträglichkeit sowie hinsichtlich des Überlebens überlegen gegenüber Mitomycin plus Ifosfamid plus Cisplatin.
Shepherd, 2005 [271]	Erlotinib	Placebo	A > B: OS PFS	A > B: PA p = 0.04	A > B: LCCO p = 0.04 LCDY p = 0.03	Erlotinib kann das Überleben bei Patienten mit NSCLC nach Erst- oder Zweitlinientherapie verlängern.*
Thatcher, 2005 [287]	Ifosfamid plus Carboplatin plus Etoposid plus Vincristin (ICE-V)	Cyclophosphamid oder Doxyrubicin oder Etoposid oder Cisplatin plus Etoposide	A > B: OS p = 0.0049	A > B: AP p = 0.04 EF p = 0.01 B > A:	A > B: LCSM p = 0.02 B > A: LCNP p = 0.02	Verglichen mit der Standard-Chemotherapie verbessert die ICE-V – Chemotherapie das Gesamtüberleben, ohne sich (mit Ausnahme erhöhter, aber handhabbarer Toxizität) negativ auf die LQ auszuwirken.

Tabelle 16

Studie	Arm A	Arm B (Kontrolle)	Überleben	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-LC13	Bewertung der Studienergebnisse in der Schlussfolgerung (oder dem Ergebnisteil) des Abstracts
Bezjak, 2006 [30]	Erlotinib	Placebo	A > B: OS	A > B: PF p < 0.01 QL p < 0.001 EF p < 0.01 PA p < 0.01 CO p < 0.00	A > B: LCCO p < 0.001 B > A: LCSM p < 0.001 LCHR p < 0.001	Erlotinib verbessert nicht nur das Überleben bei nicht-Chemotherapie-naiven Patienten mit NSCLC, sondern verbessert auch Tumor-assoziierte Symptome und wichtige Aspekte von LQ.
Booton, 2006 [36]	Docetaxel plus Carboplatin	Mitomycin C plus Cisplatin plus Ifosfamid oder Vinblastine	A = B: OS	A > B: QL p = 0.021 EF p = 0.021 und p = 0.005	-	Die Kombination von Docetaxel und Carboplatin zeigte sich ähnlich effizient wie Mitomycin C plus Cisplatin plus Ifosfamid oder Vinblastine, aber die LQ wurde durch Docetaxel plus Cisplatin besser erhalten.
Gridelli, 2007 [100]	Gemcitabin (entweder normal oder verlängerte konstante Infusion) plus Cisplatin	Gemcitabin (entweder normal oder verlängerte konstante Infusion) plus Cisplatin plus Rofecoxib	A = B: OS	A > B: DI B > A: CO PA QL PF EF RF SL	B > A: LCPO LCPM	Weder die verlängerte konstante Infusion von Gemcitabin noch Rofecoxib verlängerten das Überleben der Patienten in dieser Studie. Rofecoxib verbesserte das Therapie-Ansprechen und mehrere LQ-Items, unter anderem Schmerz-bezogene Items und Gesamt-LQ.

Tabelle 16

Studie	Arm A	Arm B (Kontrolle)	Überleben	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-LC13	Bewertung der Studienergebnisse in der Schlussfolgerung (oder dem Ergebnisteil) des Abstracts
Manegold, 2007 [192]	Gemcitabin (Erstlinien-Therapie) plus Docetaxel (Zweitlinien-Therapie)	Docetaxel (Erstlinien-Therapie) plus Gemcitabin (Zweitlinien-Therapie)	B > A: OS	A > B QL p = 0.005	-	(LQ war signifikant besser bei der Gruppe Gemcitabin gefolgt von Docetaxel. (p = 0.005).) Einzel-Chemotherapien mit Gemcitabin oder Docetaxel sind machbar und für beide Anwendungen definiert, aber die Ergebnisse zeigen einen Vorteil von Docetaxel plus Gemcitabin. Deshalb ist es vernünftig, zu sagen, dass die Einzel-Therapie eine Option für Palliation sein könnte und es deshalb Vergleichsstudien mit Kombinationstherapien geben muss.
Park, 2007 [236]	2 Zyklen Platin-basierte Chemotherapie	4 oder mehr Zyklen Platin-basierte Chemotherapie	A = B 1-Jahres-Überleben	B > A: RF p < 0.05	-	Diese Studie zeigt, dass die 4 Zyklen Chemotherapie verglichen mit den 6 Zyklen Chemotherapie in der Erstlinien-Therapie von fortgeschrittenem NSCLC in Bezug auf das Gesamtüberleben keinen Nachteil zeigen und stützt so die aktuellen Leitlinien der American Society of Clinical Oncology. Insbesondere hatten Patienten, die 6 Zyklen Chemotherapie erhielten, vorteilhafte progressionsfreie Zeiten im Vergleich zu Patienten mit 4 Zyklen, was es nötig macht, neue Strategien der Therapie-Aufrechterhaltung mit weniger toxischen Substanzen nach 3 oder 4 Zyklen zu untersuchen, um das Überleben zu verlängern und gleichzeitig ethische und pharmako-ökonomische Aspekte zu berücksichtigen.*
Zhang, 2007 [324]	Vinorelbine plus Cisplatin plus Yiguan Decoction	Vinorelbine plus Cisplatin	-	A > B EORTC QLQ-C30, nicht genauer spezifiziert p < 0.05	A > B: EORTC QLQ-LC13, nicht genauer spezifiziert p < 0.05	Yiguan Decoction konnte nicht nur die toxischen Nebenwirkungen der Vinorelbine + Cisplatin-Chemotherapie reduzieren, sondern außerdem noch die LQ der Patienten verbessern.

Tabelle 16

Studie	Arm A	Arm B (Kontrolle)	Überleben	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-LC13	Bewertung der Studienergebnisse in der Schlussfolgerung (oder dem Ergebnisteil) des Abstracts
Helbekkmo , 2008 [121]	Patienten mit Performance Status 2 (Carboplatin plus Vinorelbin oder Gemcitabin)	Patienten mit Performance Status 0 oder 1 (Carboplatin plus Vinorelbin oder Gemcitabin)	B > A: PFS p < 0.01	Palliation der Symptome: A > B: QL p = 0.01 PA p = 0.02 DY p < 0.01	-	Trotz des kürzeren Überlebens war die durch die Therapie verursachte Toxizität tolerierbar und Patienten mit Leistungsstatus 2 erreichen eine größere Verbesserung von Schmerz und Dyspnoe und tendierten zu einer besseren Gesamt-LQ im Vergleich zu den Patienten mit Performance Status 0 oder 1
Hermes, 2008 [129]	Irinotecan plus Carboplatin	Etoposide plus Carboplatin	A > B: OS	A > B: SL p < 0.05 A + B ↑: QL, EF, DY, PA	-	Irinotecan plus Carboplatin verlängert das Überleben bei Patienten mit ausgedehntem SCLC und zeigt ein wenig bessere LQ-Scores.
Lee, 2008 [170]	Gemcitabin plus Vinorelbin	Bestrahlung des gesamten Gehirns gefolgt von Gemcitabin plus Vinorelbin	A = B: OS PFS	A > B: QL PF CF	-	(Die kognitive Funktion schien bei der primären Chemotherapie-Gruppe nachzulassen, was aber ebenso der Fall bei der Gruppe mit der primären Bestrahlung war.) Primäre Chemotherapie ist leichter durchführbar und kann eine angemessene Option für Patienten mit gleichzeitigem Befall mit Hirnmetastasen sein, falls es zu keinen oder kontrollierbaren neurologischen Symptomen kommt. Die Rolle und der zeitliche Ablauf der Gesamthirnbestrahlung sollte durch weitere klinische Studien definiert werden.
Sarna, 2008 [260]	Amifostin	Kein Amifostin	-	A > B: PA p = 0.015	A > B: LCDS	Die Patienten-berichteten Evaluationen von Schwierigkeiten beim Schlucken und Schmerzen weisen auf Vorteile durch Amifostin hin, welche durch klinische Erhebungen nicht erfasst werden.

Tabelle 16

Studie	Arm A	Arm B (Kontrolle)	Überleben	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-LC13	Bewertung der Studienergebnisse in der Schlussfolgerung (oder dem Ergebnisteil) des Abstracts
Zhang, 2008 [323]	Bestrahlung in Kombination mit Traditioneller Chinesischer Medizin	Bestrahlung	-	A > B EORTC QLQ-C30, nicht genauer spezifiziert $p < 0.05$	A > B: EORTC QLQ-LC13, nicht genauer spezifiziert $p < 0.05$	Traditionelle Chinesische Medizin zum Entfernen von toxischen Substanzen und Deblockieren von Meridianen nach der Bestrahlung kann die LQ von Patienten mit Lungenkrebs zu einem gewissen Anteil verbessern.
Gebbia, 2009 [87]	Arm A: wöchentlich Docetaxel	Arm B: wöchentlich Docetaxel plus Gemcitabin oder Vinorelbin Arm C wöchentlich Docetaxel plus Capecitabine	A = B: OS	A, C > B: NV AP	A, C > B: LCHA	(In der LQ-Analyse wurden außer einer signifikanten Verschlechterung des Appetits, der Übelkeit und des Erbrechens sowie der Hämoptysen in Arm B keine relevanten Unterschiede gefunden. Aufgrund der frühen Beendigung der Studie hat diese nicht die geplante statistische Aussagekraft. Jedoch zeigen die verfügbaren Daten, dass Docetaxel-basierte Chemotherapie als Zweitlinientherapie bei fortgeschrittenem NSCLC keine positiven Auswirkungen hat.
Helbekkmo , 2009 [122]	Patienten mit Performance Status 2 (Carboplatin plus Vinorelbin oder Gemcitabin)	Patienten mit Performance Status 0 oder 1 (Carboplatin plus Vinorelbin oder Gemcitabin)	-	A > B als Reaktion auf die kombinierte Chemotherapie: QL $p = 0.05$ FA $p < 0.01$ DY $p < 0.01$ SL $p < 0.01$ AP $p = 0.03$	A > B als Reaktion auf die kombinierte Chemotherapie: LCPA $p = 0.03$ LCPC $p = 0.02$	NSCLC-Patienten mit Performance Status 2 scheinen wertvolle LQ-Verbesserungen durch die Platin-basierte Chemotherapie zu erhalten. Prospektive klinische Studien mit vordefinierten HRQOL-Endpunkten müssen diese Ergebnisse für Patienten mit Performance Status 2 bestätigen.

Tabelle 16

Studie	Arm A	Arm B (Kontrolle)	Überleben	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-LC13	Bewertung der Studienergebnisse in der Schlussfolgerung (oder dem Ergebnisteil) des Abstracts
Lee, 2009 [172]	Gemcitabin plus Carboplatin	Cisplatin plus Etoposide	A = B: OS PFS	A > B CF p < 0.04	A >B LCHR p < 0.004	(In den LQ-Fragebogen berichteten mehr Patienten aus der Cisplatin/ Etoposide-Gruppe über Beunruhigung durch Haarausfall ($p = 0.004$) und eingeschränkte kognitive Fähigkeiten ($p = 0.04$)) Gemcitabin plus Carboplatin ist genauso effektiv wie Cisplatin plus Etoposide, was das Gesamtüberleben und das Progressions-freie Überleben angeht und hat ein für die Patienten weniger schädliches Toxizitätsprofil.
Li, 2010 [183]	Platin-basierte Chemotherapie plus Shenqifuzheng	Chemotherapie allein	-	A > B: EORTC QLQ-C30 Scores, nicht genauer spezifiziert $p = 0.05$	A > B: EORTC QLQ-LC13 Scores, nicht genauer spezifiziert $p = 0.05$	Shenqifuzheng Injektionen können die Toxizität von einer Platin-basierten Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC abschwächen, die LQ verbessern und Fernmetastasen reduzieren.
Shan, 2011 [268]	Chinesische Medizin (Arm A) versus Chemotherapie und Chinesische Medizin (Arm C)	Chemotherapie (Arm B)	-	A + C > B PF EF SF QL FA SL AP CO DY	A + C > B: LCCO LCDY	Chinesische Medizin konnte die klinischen Symptome von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC lindern und ihre LQ verbessern.

Tabelle 16

Studie	Arm A	Arm B (Kontrolle)	Überleben	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-LC13	Bewertung der Studienergebnisse in der Schlussfolgerung (oder dem Ergebnisteil) des Abstracts
Vilmar, 2011 [296]	Paclitaxel plus Gemcitabin	Vinorelbin plus Cisplatin	Klasse III β-Tubulin (TURB3) negativ > TURB3 positiv: OS p = 0.018	TURB positiv > TURB negativ: QL	-	TUBB3 hatte bei Patienten mit Adenokarzinom der Lunge einen prädiktiven Aussagewert (...) Es könnte klinisch von Nutzen sein (...), aber LQ-Ergebnisse sollten während der Erfassung aufgezeichnet werden, da ein prophylaktisches Eingreifen in bestimmten Untergruppen hinsichtlich der Toxizität nötig sein könnte.
Di Maio, 2012 [187]	Erlotinib (Erstlinien-therapie), Cisplatin plus Gemcitabin (Zweitlinien-therapie)	Cisplatin plus Gemcitabin (Erstlinien-therapie), Erlotinib (Zweitlinien-therapie)	B > A: OS	A > B: NV p < 0.0001 CO p < 0.0001 B > A: PA p = 0.002 SL p = 0.005 DI p < 0.0001	A > B: LCSM p = 0.05 LCHR p < 0.0001 B > A: LCDY p = 0.005	LQ wurde durch verschiedene Toxizität und Effektivität zwischen den Armen beeinflusst. Funktionelle Bereiche und Gesamt-LQ unterschieden sich nicht, obwohl einige Symptome bei Patienten mit unselektiertem NSCLC besser durch Chemotherapie kontrolliert wurden.
Granger, 2012 [98]	Körperliche Übungen 2 mal täglich bis zur Entlassung und anschließend 2 mal wöchentlich über 8 Wochen	Normale stationäre Atem- Physiothera- pie	-	A > B: PF FA PA (größer als der minimale klinisch wichtige Unterschied)	A > B: LCPA (größer als der minimale klinisch wichtige Unterschied)	(Körperliche Übungen waren mit einem positiven Trend der Verbesserung von LQ-Domänen vergesellschaftet.) Die körperlichen Übungen, die von den Patienten nach Lungenresektion stationär sowie ambulant durchgeführt wurden, waren sicher und durchführbar. Die Teilnehmerate der ambulanten Patienten war mit 57% ähnlich zu Werten aus vorherigen Studien, wobei unter den teilnehmenden Patienten die weitere Durchführung exzellent war. Es bedarf weiterer Forschung, um das beste Setting der Übungsdurchführung und um herauszufinden, wie die Teilnehmerate erhöht werden könnte.

Tabelle 16

Studie	Arm A	Arm B (Kontrolle)	Überleben	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-LC13	Bewertung der Studienergebnisse in der Schlussfolgerung (oder dem Ergebnisteil) des Abstracts
Han, 2012 [118]	Gefitinib	Gemcitabin plus Cisplatin	A = B: OS p = 0.604	A > B: PF p = 0.001 RF p = 0.001 SF p = 0.013 NV p = 0.003 B > A: DI p = 0.015	A > B: LCHR p = 0.001 B > A: LCHA p = 0.014 LCMS p = 0.001 LCDS p = 0.010	Gefitinib gelang es nicht, überlegenes Gesamtüberleben im Vergleich zu Gemcitabin plus Cisplatin als Erstlinientherapie bei NSCLC zu zeigen.*
Henke, 2012 [125]	Konventionelle Physiotherapie , zusätzlich Kraft- und Ausdauertraining	Konventionelle Physiotherapie	-	A > B: PF p = 0.025 CF p = 0.050	A > B: LCHA p = 0.019 LCPA p = 0.048 LCPN p = 0.050	Einzelne LQ-Faktoren können durch das zusätzliche Training signifikant verbessert werden. Des Weiteren hat es einen positiven Effekt auf die Ausdauer und Kraft der Patienten sowie auf die Wahrnehmung von Dyspnoe. Diese Studie zeigt, dass Lungenkrebspatienten, die eine palliative Chemotherapie erhalten, mehr Physiotherapie und Training während ihres Krankenhausaufenthaltes erhalten sollten.
Larsson, 2012 [167]	Gemcitabin plus Carboplatin oder Gemcitabin allein	Normalbevölkerung	-	B > A: (alle p < 0.001) QL, PF, RF, EF, SF, FA, DY, IN, AP, CO	LCDY p < 0.05 LCPO p < 0.05 Symptome stiegen mit schlechterem Performance Status (multivariate Analyse)	Ein niedriger Performance Status, jüngeres Alter, weibliches Geschlecht und eine fortgeschrittene Erkrankung waren jeweils mit schlechterer LQ assoziiert. Zusätzliche Studien werden gebraucht, um zusätzliche Einsichten in diese schwer kranke Gruppe von Patienten und deren Bedürfnisse von unterstützender Pflege zu gewinnen.

Tabelle 16

Studie	Arm A	Arm B (Kontrolle)	Überleben	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-LC13	Bewertung der Studienergebnisse in der Schlussfolgerung (oder dem Ergebnisteil) des Abstracts
Miller, 2012 [196]	Afatinib	Placebo	A > B: PFS p < 0.0001 A = B: OS p = 0.74	A > B: PA p < 0.0001	A > B: LCCO p < 0.0001 LCDY p < 0.006	Obwohl wir keinen Nutzen in Bezug auf das Gesamt-Überleben durch Afatinib feststellen konnten (was auch durch die Gabe weiterer Tumorthapien in beiden Gruppen nach der Progression beeinflusst worden sein könnte), zeigen unsere Ergebnisse in Bezug auf Progressions-freies Überleben und Therapieansprechen, dass Afatinib einen Vorteil mit sich bringen könnte für Patienten mit Adenokarzinom der Lunge, die zuvor mindestens 12 Wochen lang unter einer Therapie mit EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren keine Verbesserung gezeigt hatten.
Ramalini- gam, 2012 [248]	Dacomitinib	Erlotinib	A > B: PFS p = 0.012 A = B: OS p = 0.205	A > B: DY FA PF	A > B: LCCO LCPC LCPA LCDY	Dacomitinib zeigte ein signifikant erhöhtes Progressions-freies Überleben mit akzeptabler Toxizität im Vergleich zu Erlotinib. Dieser Vorteil zeigte sich in den meisten sowohl klinischen als auch molekularen Untergruppen, unter anderem KRAS Wildtyp/ jeder EGFR-Status, KRAS Wildtyp/ EGFR Wildtyp und EGFR-Mutationen.*
Henke, 2013 [126]	Spezielles physiotherapeutisches Training	Konventionelle Physiotherapie	-	A > B: PF p = 0.025 CF p = 0.050	A > B: LCHA p = 0.019 LCPA p = 0.048 LCPN p = 0.050	(Signifikante Unterschiede waren erkennbar in (...), sowie in einzelnen Scores des EORTCQLQC-30/LC-13 Fragebogens (Physische Leistung PF, p =.025; Hämoptysen LCHA, p =.019; Schmerz in Arm oder Schulter LCPC, p =.048; periphere Neuropathie LCPN, p =.050; kognitive Leistungsfähigkeit CF, p =.050), (...)) Aufgrund dieser Ergebnisse sollten Lungenkrebspatienten während ihrer palliativen Chemotherapie vermehrt physiotherapeutische Aktivitätsübungen bekommen.

Tabelle 16

Studie	Arm A	Arm B (Kontrolle)	Überleben	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-LC13	Bewertung der Studienergebnisse in der Schlussfolgerung (oder dem Ergebnisteil) des Abstracts
Hirsh, 2013 [136]	Afatinib plus unterstützen de Pflege	Placebo plus unterstützen de Pflege	-	A > B PA p < 0.0001 DY p = 0.0014 FA PF	A > B: LCCO p < 0.0001 LCDY p = 0.006 LCPC p = 0.0014 LCPA p = 0.0044 LCPO p = 0.0037	In der LUX-Lung 1-Studie zeigte die zusätzliche Verwendung von Afatinib zur unterstützenden Pflege signifikant verbesserte, mit NSCLC assoziierte Symptome (Husten, Dyspnoe, Schmerzen), sowie eine Verbesserung von Fatigue, physischer Leistungsfähigkeit, HRQOL und eine signifikant verlängerte Zeit bis zu einer Verschlimmerung von Husten.
Shaw, 2013 [269]	Crizotinib	Pemetrexed plus Docetaxel	A > B: PFS A = B OS	A > B: QL p < 0.001 PF RF EF SF	A > B: (alle p < 0.001) LCHR, LCCO, LCDY, LCPC, LCPA, LCPO	(Die Patienten mit Crizotinib-Therapie berichteten von einer größeren Symptomreduktion der Lungenkrebsymptome und einer größeren Verbesserung der Gesamt-LQ als die Patienten mit Chemotherapie.) Crizotinib ist einer Standardchemotherapie bei Patienten mit zuvor anbehandeltem, fortgeschrittenem NSCLC und ALK-Genumlagerung überlegen.
Yang, 2013 [318]	Afatinib	Cisplatin plus Pemetrexed	A = B: OS	B > A: DI p < 0.001 A > B: QL	A > B: LCCO p = 0.007 und p < 0.001 LCDY p = 0.015 und p < 0.001 B > A LCSC p < 0.001 LCDS p < 0.001	Bei Patienten mit Adenokarzinom der Lunge und EGFR-Mutation war die Erstlinientherapie mit Afatinib im Vergleich zur Chemotherapie verbunden mit einer besseren Symptomkontrolle von Husten und Dyspnoe, wobei Diarrhoe, Dysphagie und Mundschleimhautentzündungen sich verschlimmerten. Die Gesamt-LQ verbesserte sich über die Zeit ebenfalls mit Afatinib besser als mit Chemotherapie.

Abkürzungen:

A > B = signifikanter Unterschied bei den Ergebnissen, Arm A besser als Arm B (z.B. bessere LQ, weniger Symptome); B > A = signifikanter Unterschied bei den Ergebnissen, Arm B besser als Arm A, A + B ↑ = signifikante Verbesserung in beiden Gruppen

LQ: Lebensqualität

OS = "overall survival" = Gesamt-Überleben, PFS = "progression free survival" = Progressions-freies Überleben

EORTC QLQ-C30: QL = Gesamt-Lebensqualität, PF = "physical functioning" = physische Leistungsfähigkeit, RF = "role functioning" = Leistungsfähigkeit in der eigenen Rolle, EF = "emotional functioning" = emotionale Belastbarkeit, CF = "cognitive functioning" = kognitive Fähigkeiten, SF = "social functioning" = soziale Leistungsfähigkeit, FA = Fatigue, NV = "nausea and vomiting" = Übelkeit und Erbrechen, PA = "pain" = Schmerz, DY = Dyspnoe, SL = „insomnia“ = Schlafstörungen, AP = Appetitsverlust, CO = „constipation“ = Obstipation, DI = Diarrhoe

EORTC QLQ-LC13: LCDY = Dyspnoe, LCCO = "cough" = Husten, LCHA = Hämoptysen, LCSM = "sore mouth" = Mundschleimhautentzündung, LCDS = Dysphagie, LCPN = periphere Neuropathie, LCHR = Aloperie, LCPC = „pain in chest“ = Brustschmerz, LCPO = „pain in arm or shoulder“ = Schmerz in Arm oder Schulter, LCPO = „pain in other parts“ = Schmerz an anderen Stellen, LCPM = „use of pain medication“ = Verwendung von Schmerzmedikation

SCLC = "small cell lung cancer" = kleinzelliges Bronchialkarzinom, NSCLC = "non-small cell lung cancer" = nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, HRQoL = "health-related quality of life" = mit Gesundheit in Verbindung stehende Lebensqualität

*: in diesem Abstract wird keine Lebensqualität erwähnt. (n = 5/ 47)

Tabelle 17: Entwicklung von Baseline-LQ-Erhebungen, Anzahl der LQ-Messungen und der Patienten-Compliance der 109 RCTs und 20 NRTs über die Zeit

Qualitätsparameter	RCTs		NRTs	
	1994 - 2005	2006 - 2013	1994 - 2005	2006 - 2013
Gesamt	47 (100%)	62 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
Baseline-Erhebung	Durchgeführt	46 (98%)	51 (82%)	8 (80%)
	Keine Angabe	1 (2%)	11 (18%)	2 (20%)
Lebensqualitätserhebungen	1 oder 2	4 (8%)	7 (11%)	0 (0%)
	3 oder mehr	41 (87%)	42 (68%)	8 (80%)
	Keine Angabe	2 (5%)	13 (21%)	2 (20%)
Angaben zur Compliance	Vorhanden	31 (66%)	38 (61%)	5 (50%)
	Keine Angabe	16 (34%)	24 (39%)	5 (50%)
				6 (60%)

Abkürzungen: RCT= randomisierte kontrollierte Studie, NRT = nicht-randomisierte frühe Therapiestudie

Tabelle 18: Variablen der RCT- und NRT-Analyse über die Zeit

Variable	RCTs (% der Gesamtanzahl)		NRTs (% der Gesamtanzahl)	
	1994 - 2005	2006 - 2013	1994 - 2005	2006 - 2013
Gesamtanzahl der Veröffentlichungen	47	62	10	10
Mittlere Anzahl der Veröffentlichungen pro Jahr	3,9	7,8	0,8	1,3
LQ als primärer Endpunkt	11/ 47 (23%)	10/ 62 (16%)	0 (0%)	2/ 10 (20%)
LQ-Ergebnisse in Tabelle	18/ 47 (38%)	26/ 62 (42%)	3/ 10 (30%)	6/ 10 (60%)
LQ-Ergebnisse in Abbildungen	18/ 47 (38%)	25/ 62 (40%)	2/ 10 (20%)	1/ 10 (10%)
Einfließen der LQ-Daten in die Schlussfolgerung des Abstracts	21/ 47 (45%)	29/ 62 (47%)	1/ 10 (10%)	4/ 10 (40%)
Untersuchung von zielgerichteten Therapien	1/ 47 (2%)	16/ 62 (25%)	1/ 10 (10%)	4/ 10 (40%)

Abkürzungen: LQ = Lebensqualität, RCT= randomisierte kontrollierte Studie, NRT = nicht-randomisierte frühe Therapiestudie

Tabelle 19: Zielgerichtete Therapie über die Zeit in den 109 RCTs und 20 NRTs

Anzahl Jahr	RCTs	NRTs	Gesamt
1994 - 2003	0	0	0
2004	0	1	1
2005	1	0	1
2006	1	0	1
2007	1	0	1
2008	2	0	2
2009	2	0	2
2010	0	0	0
2011	2	2	4
2012	4	2	6
2013	4	0	4
Gesamt	17	5	22

Abkürzungen: RCT= randomisierte kontrollierte Studie, NRT = nicht-randomisierte frühe Therapiestudie

Tabelle 20: Zusätzlich zum LC13 verwendete Lebensqualitätsmessinstrumente in den 109 RCTs und 20 NRTs

Anderes LQ-Messinstrument	Gesamt
Zusätzliches Symptom*	7
"Diary Card"= Tagebuch	5
PMI	3
EQ-5D	3
HAD-Skala	3
Barthel-Index	2
SF-36	2
FACT-L	2
Duke-UNC	2
RSCL	1
Spitzer Index	1
SS14	1
VAS-Skala	1
LCSS	1
DLQI	1
Gesamt	35

*weitere Symptome: siehe Tabelle 21 (in einzelnen RCTs wurden mehrere Symptome ergänzt)

Abkürzungen: PMI = Pain Management Index, EQ-5D = Euro-QoL-Lebensqualitätsfragebogen, HAD = Hospital Anxiety and Depression, SF-26 = Short-Form 36, FACT-L = Lungenkrebs-spezifische Lebensqualitätsfragebogen, Duke – UNC = Duke University of North Carolina, RSCL = Rotterdam Symptom Checklist, SS14 = 14 Frage aus EORTC QLQ-C30 und -LC13, VAS = Visuelle Analogskala, LCSS = Lung Cancer Symptom Scale, DLQI = Dermatology Quality of Life Index

Tabelle 21: Zum LC13 ergänzende Symptomfragen in den 109 RCTs und 20 NRTs

Symptom	Anzahl
Schlucken	2
Juckreiz	3
Grippe-ähnliche Symptome	2
Gelenkschwellung	2
Schwitzen	1
Hautausschlag	2
Hand-Fuß-Syndrom	1
Appetit	1
Periphere Neuropathie	1
Gesamt	15

Tabelle 22: Therapieform und Verwendung zusätzlicher Lebensqualitätsmessinstrumente bei den RCTs

Messinstrument \ Therapie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	M Gesamt	Th Gesamt	M/ Th (%)
Chemotherapie	5	5	1	1	2	1	3	1	1	1	1	1	1	1	0	25	86	29%
Zielger. Therapien	2	2	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	8	17	47%
Pflege	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	4	11	36%
Radiotherapie	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	18	22%
Andere Pharmak. Th.	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	4	14	29%
Physiotherapie	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4	50%
Chirurg. Intervention	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	50%
Gesamt	9	9	1	2	6	3	3	2	2	2	3	1	1	3	1	48	152	32%

Mehrfachnennungen (bei mehreren Therapiemodalitäten) möglich

Abkürzungen: Andere Pharmak. Th. = Andere Pharmakologische Therapien; M = Messinstrumente, Th = Therapie, M/ Th= Anzahl der Messinstrumente / Anzahl der Therapien; Chirurg. = Chirurgische; Zielger. = Zielgerichtete

Messinstrumente:

1: zusätzliche Symptomfrage; 2: Diary Card= Tagebuch; 3: Spitzer Index; 4: Barthel-Index; 5: EQ-5D; 6: SF36; 7: HAD Scale; 8: Visuelle Analog-Schmerz-Skala; 9: University of North Carolina Support Scale; 10: Lung Cancer Symptom Scale (LCSS); 11: Pain Management Index; 12: Rotterdam Symptom Scale (RSCL); 13: nur 14 Fragen aus LC13/C30 (SS14); 14: FACT-L; 15: Dermatology Life Quality Index

Tabelle 23: Therapieform und Verwendung zusätzlicher Lebensqualitätsmessinstrumente bei den NRTs

Therapie	Zusätzliche Symptomfrage	Th Gesamt	M/ Th (%)
Chemotherapie	1	14	7%
Zielgerichtete Therapien	1	5	20%
Pflege	0	0	0
Radiotherapie	0	2	0
Andere pharmakologische Therapie	0	2	0
Physiotherapie	0	1	0
Chirurgische Intervention	0	3	0
Gesamt	2	27	7%

Abkürzungen: Andere Pharmak. Th. = Andere pharmakologische Therapien; M = Messinstrumente, Th = Therapie, M/ Th= Anzahl der Messinstrumente / Anzahl der Therapien

Tabelle 24: Therapieform und Verwendung zusätzlicher Lebensqualitätsmessinstrumente bei den RCTs und NRTs

Therapie	M Gesamt	Th Gesamt	M/ Th (%)
Chemotherapie	26	100	26%
Zielgerichtete Therapien	9	22	41%
Pflege	4	11	36%
Radiotherapie	4	20	20%
Andere pharmakologische Therapie	4	16	25%
Physiotherapie	2	5	40%
Chirurgische Intervention	1	5	20%
Gesamt	50	179	28%

Abkürzungen: Andere Pharmak. Th. = Andere Pharmakologische Therapien; M = Messinstrumente, Th = Therapie, M/ Th= Anzahl der Messinstrumente / Anzahl der Therapien

10 LITERATUR

1. Abdelaziz M, Bradley A, Agostini P, Jordan C, Reaper L, Gillies J, Naidu B (2011) A multidisciplinary complex perioperative intervention to reduce complications and enhance recovery after lung resection surgery. *Lung Cancer* 71: 26.
2. aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/ärzneimittelpolitik/nutzenbewertung/article/847652/hecken-schlaegt-nutzenkategorie-lebensqualitaet.html (2013) Hecken schlägt vor: Nutzenkategorie Lebensqualität. http://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/ärzneimittelpolitik/nutzenbewertung/article/847652/hecken-schlaegt-nutzenkategorie-lebensqualitaet.html (04.04.2016).
3. Amjadi K, Voduc N, Cruysberghs Y, Lemmens R, Fergusson D A, Doucette S, et al. (2008) Impact of Interventional Bronchoscopy on Quality of Life in Malignant Airway Obstruction. *Respiration* 76: 421–428.
4. Andersen A H, Vinther A, Poulsen L-L, Mellemgaard A (2011) Do patients with lung cancer benefit from physical exercise? *Acta Oncologica* 50: 307–313.
5. Anderson H, Hopwood P, Stephens R J, Thatcher N, Cottier B, Nicholson M, et al. (2000) Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer - A randomized trial with quality of life as the primary outcome. *British Journal of Cancer* 83: 447–453.
6. Arbane G, Tropman D, Jackson D, Garrod R (2011) Evaluation of an early exercise intervention after thoracotomy for non-small cell lung cancer (NSCLC), effects on quality of life, muscle strength and exercise tolerance: randomised controlled trial. *Lung Cancer* 71: 229–234.
7. Arnold A M, Seymour L, Smylie M, Ding K, Ung Y, Findlay B, et al. (2007) Phase II Study of Vandetanib or Placebo in Small-Cell Lung Cancer Patients After Complete or Partial Response to Induction Chemotherapy With or Without Radiation Therapy: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.20. *Journal of Clinical Oncology* 25: 4278–4284.
8. Arraras J I, Prucha E, Marcos E, Tejedor M, Illarramendi Mañas J J (2000) El cuestionario de calidad de vida para cancer de pulmón de la EORTC QLQ-LC13. Estudio de la validación para nuestro país. The EORTC QLQ-LC13 quality of life questionnaire for lung cancer patients. Validation study for Spain. *Oncología* 23.

9. Arrarás J I, Domínguez M A, Vega F A de la, Vera R (2011) Calidad de vida relacionada con la salud en los servicios de oncología del Hospital de navarra. Grupo de calidad de Vida de la eorTc. Health-related Quality of Life in the Oncology departments of the Hospital of Navarra. The EORTC Quality of Life Group. Anales del Sistema Sanitario de Navarra 34: 9–20.
10. Arraras Urdaniz J I, Martínez Aguiló M, Manterola Burgaleta A, Salgado Pascual E, Martínez López E, Vera García R, et al. (2005) Quality of life assessment in Spanish lung cancer patients by the EORTC questionnaires. Oncología 28: 174–182.
11. Arrieta Ó, Angulo L P, Núñez-Valencia C, Dorantes-Gallareta Y, Macedo E O, Martínez-López D, et al. (2013) Association of Depression and Anxiety on Quality of Life, Treatment Adherence, and Prognosis in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Annals of Surgical Oncology 20: 1941–1948.
12. Arrieta Ó, Núñez-Valencia C, Reynoso-Erazo L, Alvarado S, Flores-Estrada D, Angulo L P, et al. (2012) Health-related quality of life in patients with lung cancer: validation of the Mexican-Spanish version and association with prognosis of the EORTC QLQ-LC13 questionnaire. Lung Cancer 77: 205–211.
13. Bagust A, Barraza-Llorens M (2001) Deriving a compound quality of life measure from the EORTC-QLQ-C30/LC13 instrument for use in economic evaluations of lung cancer clinical trials. European Journal of Cancer 37: 1081–1088.
14. Baka S, Ashcroft L, Anderson H, Lind M, Burt P, Stout R, et al. (2005) Randomized Phase II Study of Two Gemcitabine Schedules for Patients With Impaired Performance Status (Karnofsky performance status <= 70) and Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology 23: 2136–2144.
15. Balduyck B, Hendriks J, Lauwers P, Mercelis R, Broecke P ten, Schil P van (2011) Quality of life after anterior mediastinal mass resection: a prospective study comparing open with robotic-assisted thoracoscopic resection. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 39: 543–548.
16. Balduyck B, Hendriks J, Lauwers P, Nia P S, Schil P van (2009) Quality of life evolution after lung cancer surgery in septuagenarians: a prospective study. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 35: 1070–1075.

- 17.Balduyck B, Hendriks J, Lauwers P, Schil P van (2007) Quality of life evolution after lung cancer surgery: A prospective study in 100 patients. Lung Cancer 56: 423–431.
- 18.Balduyck B, Hendriks J, Lauwers P, Schil P van (2008) Quality of Life after Lung Cancer Surgery: A Prospective Pilot Study comparing Bronchial Sleeve Lobectomy with Pneumonectomy. Journal of Thoracic Oncology 3: 604–608.
- 19.Balduyck B, Hendriks J, Lauwers P, Schil P van (2008) Quality of life evolution after surgery for primary or secondary spontaneous pneumothorax: a prospective study comparing different surgical techniques. Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery 7: 45–49.
- 20.Balduyck B, Sardari Nia P, Cogen A, Dockx Y, Lauwers P, Hendriks J, et al. (2011) The effect of smoking cessation on quality of life after lung cancer surgery. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 40: 1432–1438.
- 21.Balduyck B, Thielen J van, Cogen A, Hengst W D, Hendriks J, Lauwers P, et al. (2012) Quality of Life Evolution after Pulmonary Metastasectomy. A Prospective Study Comparing Isolated Lung Perfusion with Standard Metastasectomy. Journal of Thoracic Oncology 7: 1567–1573.
- 22.Banerjee A K, Rabbitts P H, George J (2003) Lung cancer * 3. Fluorescence bronchoscopy: clinical dilemmas and research opportunities. Thorax 58: 266–271.
- 23.Barlesi F, Barrau K, Doddoli C, Morange S, Thirion X, Astoul P, et al. (2006) Phase III randomised trial of adjuvant chemotherapy with cisplatin plus docetaxel versus cisplatin plus gemcitabine in resected non-small cell bronchial carcinoma with quality of life as the primary objective. Essai randomise de phase III de chimiotherapie adjuvante par CDDP/docetaxel versus CDDP/gemcitabine dans les cancers bronchiques non à petites cellules reseques avec la qualite de vie comme objectif principal. Revue des Maladies Respiratoires 23: 489–496.
- 24.Barlesi F, Doddoli C, Loundou A, Pillet E, Thomas P, Auquier P (2006) Preoperative psychological global well being index (PGWBI) predicts postoperative quality of life for patients with non-small cell lung cancer managed with thoracic surgery. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 30: 548–553.
- 25.Bar-Sela G, Wollner M, Hammer L, Agbarya A, Dudnik E, Haim N (2013) Mistletoe as complementary treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-based combinations: A randomised phase II study. European Journal of Cancer 49: 1058–1064.

- 26.Baysungur V, Tezel Ç, Okur E, Demirhan R, Kutlu B, Halezeroğlu S (2011) Quality of life assessment six months after lobectomy for lung cancer: video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy. Akciğer kanseri nedeniyle lobektomi yapılan hastaların altı ay sonraki yaşam kalitesinin değerlendirilmesi: Video-yardımlı torakoskopik cerrahiye karşı torakotomi. Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 19: 207–212.
- 27.Berendes D, Keefe F J, Somers T J, Kothadia S M, Porter L S, Cheavens J S (2010) Hope in the Context of Lung Cancer: Relationships of Hope to Symptoms and Psychological Distress. Journal of Pain and Symptom Management 40: 174–182.
- 28.Bergman B, Aaronson N K, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M (1994) The EORTC QLQ-LC13. A Modular Supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for Use in Lung Cancer Clinical Trials: 635–642.
- 29.Bergman B, Aaronson N K, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M (1994) The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. European Journal of Cancer 30A: 635–642.
- 30.Bezjak A, Tu D, Seymour L, Clark G, Trajkovic A, Zukin M, et al. (2006) Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. Journal of Clinical Oncology 24: 3831–3837.
- 31.Bianco V, Girolamo B Di, Pignatelli E, Speranza I, Florio G, Gemma D, et al. (2001) Gemcitabine as single agent therapy in advanced non small cell lung cancer and quality of life in the elderly. Panminerva medica 43: 15–19.
- 32.Billingham L J, Gaunt P, Jarrett H W, et al (2011) Quality of life in advanced non-small cell lung cancer, effects of cisplatin dose and carboplatin in combination with gemcitabine: results from BTOG2, a British Thoracic Oncology Group phase III trial in 1363 patients. Thorax 66: 86.
- 33.Blome C, Augustin M, Metin H, Lohrberg D (2016) Four years of early benefit assessment of new drugs in Germany: a qualitative study on methodological requirements for quality of life data - Online First - Springer. The European Journal of Health Economics: 1–13.

- 34.Bokkel Huinink W W ten, Bergman B, Dornoff W, Liippo K, Mattson K, Sederholm C, et al. (1999) Single-agent gemcitabine: an active and better tolerated alternative to standard cisplatin-based chemotherapy in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*: 85–94.
- 35.Booth S, Adams L (2001) The shuttle walking test: a reproducible method for evaluating the impact of shortness of breath on functional capacity in patients with advanced cancer. *Thorax* 56: 146–150.
- 36.Booton R, Lorigan P, Anderson H, Baka S, Ashcroft L, Nicolson M, et al. (2006) A phase III trial of docetaxel/carboplatin versus mitomycin C/ifosfamide/cisplatin (MIC) or mitomycin C/vinblastine/cisplatin (MVP) in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial of the British Thoracic Oncology Group (BTOG1). *Annals of Oncology* 17: 1111–1119.
- 37.Bottomley A, Coens C, Efficace F, Gaafa R, Manegold C, Burgers S, et al. (2007) Symptoms and patient-reported well-being: do they predict survival in malignant pleural mesothelioma? A prognostic factor analysis of EORTC-NCIC 08983: randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology* 25: 5770–5776.
- 38.Bottomley A, Debruyne C, Felip E, Millward M, Thiberville L, D'Addario G, et al. (2008) Symptom and quality of life results of an international randomised phase III study of adjuvant vaccination with Bec2/BCG in responding patients with limited disease small-cell lung cancer. *European Journal of Cancer* 44: 2178–2184.
- 39.Bottomley A, Efficace F, Thomas R, Vanvoorden V, Ahmedzai S (2003) Health-related quality of life in non-small-cell lung cancer: methodologic issues in randomized controlled trials. *Journal of Clinical Oncology*, 21: 2982–2992.
- 40.Bottomley A, Gaafa R, Manegold C, Burgers S, Coens C, Legrand C, et al. (2006) Short-term treatment-related symptoms and quality of life: results from an international randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an EORTC Lung-Cancer Group and National Cancer Institute, Canada, Intergroup Study. *Journal of Clinical Oncology* 24: 1435–1442.
- 41.Bottomley A, Vanvoorden V, Flechtner H-H, Therasse P (2003) The challenges and achievements involved in implementing Quality of Life research in cancer clinical trials. *European Journal of Cancer* 39: 275–285.

- 42.Bozduk H, Dalmis B, Samur M, Ozdogan M, Artac M, Savas B (2006) Quality of Life in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Nursing* 29: 104–110.
- 43.Brabo E P, Machado Paschoal M E, Biasoli I, Nogueira F E, Gomes M C B, Gomes I P, et al. (2006) Brazilian version of the QLQ-LC13 lung cancer module of the European Organization for Research and Treatment of Cancer: preliminary reliability and validity report. *Quality of Life Research* 15: 1519–1524.
- 44.Broadhead, Gehlbach, de Gruy, Kaplan. (1988) The Duke-UNC Functional Social Support Questionnaire. Measurement of social support in family medicine patients. - PubMed - NCBI. *Medical Care* 26: 709–723.
- 45.Broberger E, Tishelman C, Essen L, Doukkali E, Sprangers, M A G (2007) Spontaneous reports of most distressing concerns in patients with inoperable lung cancer: at present, in retrospect and in comparison with EORTC-QLQ-C30+LC13. *Quality of Life Research* 16: 1635–1645.
- 46.Brown J, Thorpe H, Napp V, Fairlamb D J, Gower N, Milroy R, et al. (2005) Assessment of Quality of Life in the Supportive Care Setting of the Big Lung Trial in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 23: 7417–7427.
- 47.Brunelli A, Pompili C, Koller M (2012) Changes in Quality of Life After Pulmonary Resection. *Thoracic Surgery Clinics* 22: 471–485.
- 48.Burfeind Jr. W. R. Jaik N P, Villamizar N, Toloza E M, Harpole D H J, D'Amico T A (2010) A cost-minimisation analysis of lobectomy: thoracoscopic versus posterolateral thoracotomy. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 37: 827–832.
- 49.Burt J, Plant H, Omar R, Raine R (2010) Equity of use of specialist palliative care by age: cross-sectional study of lung cancer patients. *Palliative Medicine* 24: 641–650.
- 50.Calvert M, Blazeby J M, Revicki D, Moher D, Brundage M D (2011) Reporting quality of life in clinical trials. A CONSORT extension. *Lancet* 378: 1684–1685.
- 51.Camps C, Pozo N del, Blasco A, Blasco P, Sirera R (2009) Importance of Quality of Life in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer* 10: 83–90.

52. Cardenal F, Lopez-Cabrero M P, Anton A, Alberola V, Massuti B, Carrato A, et al. (1999) Randomized Phase III Study of Gemcitabine-Cisplatin Versus Etoposide-Cisplatin in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 17: 12–18.
53. Casal J, Amenedo M, Mel J R, Antón L M, Rodríguez-López R, López-López R, et al. (2007) Gemcitabine plus docetaxel as first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a lung cancer Galician group phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 60: 725–732.
54. Cella D F, Bonomi A E, Lloyd S R, Tulsky D S, Kaplan E, Bonomi P (1995) Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy—lung (FACT-L) quality of life instrument. *Lung Cancer* 12: 199–220.
55. Chen M-L, Yu C-T, Yang C-H (2008) Sleep disturbances and quality of life in lung cancer patients undergoing chemotherapy. *Lung Cancer* 62: 391–400.
56. Cheng X, Zhou D, Lu L (2004) Factors affecting the quality of life in lung cancer patients measured by EORTC QLQ questionnaire. *Chinese Journal of Lung Cancer* 7: 230–235.
57. Chie W-C, Yang C-H, Hsu C, Yang P-C (2004) Quality of life of lung cancer patients: Validation of the Taiwan Chinese version of the EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC13. *Quality of Life Research*: 257–262.
58. Chu D, Nguyen J, Koo K, Zeng L, Bedard G, Lam H, et al. (2013) An Update on the Quality of Life Measurements in Lung Cancer Patients Receiving Palliative Radiotherapy: A Literature Review. *World Journal of Oncology* 4: 67–73.
59. Claassens L, Meerbeeck J van, Coens C, Quinten C, Ghislain I, Sloan E K, et al. (2011) Health-Related Quality of Life in Non-Small-Cell Lung Cancer. An Update of a Systematic Review on Methodologic Issues in Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Oncology* 29: 2104–2120.
60. Coats V, Maltais F, Sinard S, Fréchette É, Tremblay L, Riberio, F, Saey, D (2013) Feasibility and effectiveness of a home-based exercise training program before lung resection surgery. *Canadian Respiratory Journal* 20: e10-e16.

- 61.Comabella C C, Gibbons E, Fitzpatrick R (2010) A Structured Review of Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) for Lung Cancer. Report of the Department of Health, 2010. Patient Reported Outcome Measurement Group, Oxford.
http://phi.uhce.ox.ac.uk/pdf/CancerReviews/PROMs_Oxford_Lung%20Cancer_012011.pdf (04.04.2016).
- 62.consort-statement.org/consort-2010 (2016) Consort - CONSORT 2010. CONsolidated Standards of Reporting Trials. Transparent Rporting of Trials. <http://www.consort-statement.org/consort-2010> (04.04.2016).
- 63.Cook D J, Sackett D L, Spitzer W O (1995) Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the potsdam consultation on meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 48: 167–171.
- 64.Cox K, Wilson E, Heath L, Collier J, Jones L, Johnston I (2006) Preferences for Follow-up After Treatment for Lung Cancer. *Cancer Nursing* 29: 176–187.
- 65.Crinó L, Scagliotti G, Ricci S, Marinis F d, Rinaldi M, Gridelli C, et al. (1999) Gemcitabine and Cisplatin Versus Mitomycin, Ifosfamide, and Cisplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized Phase III Study of the Italian Lung Cancer Project. *Journal of Clinical Oncology* 17: 3522–3530.
- 66.Cronbach L J (1951) Coefficent Alpha and the Internal Structure of Tests. *Psychometrika* 16: 297–334.
- 67.Cullen M H, Billingham L J, Woodroffe C M, Chetiyawardana A D, Gower N, Joshi R, et al. (1999) Mitomycin, Ifosfamide, and Cisplatin in Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer: Effects on Survival and Quality of Life. *Journal of Clinical Oncology* 17: 3188–3194.
- 68.Damm K, Roeske N, Jacob C (2013) Health-related quality of life questionnaires in lung cancer trials: a systematic literature review. *Health Economics Review* 3: 1–10.
- 69.Dancey J, Shepherd F A, Gralla R J, Kim Y S (2004) Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 43: 183–194.

- 70.Danson S, Middleton M R, O'Byrne K. J. Clemons M, Ranson M, Hassan J, et al. (2003) Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. American Cancer Society 98: 542–553.
- 71.Debevec L, Rozman I (2007) Quality of life following thoracotomy for lung cancer. Radiology and Oncology 41: 144–151.
- 72.Earle C C (2004) Outcomes Research in Lung Cancer. Journal of the National Cancer Institute 33: 56–77.
- 73.Efficace F, Bottomley A, Osoba D, Gotay C, Flechtner H-H, D'Haese S, et al. (2003) Beyond the development of health-related quality-of-life (HRQOL) measures: a checklist for evaluating HRQOL outcomes in cancer clinical trials-- does HRQOL evaluation in prostate cancer research inform clinical decision making? Journal of Clinical Oncology 21: 3502–3511.
- 74.Efficace F, Bottomley A, Smit E F, Lianes P, Legrand C, Debruyne C, et al. (2006) Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. Annals of Oncology 17: 1698–1704.
- 75.Efficace F, Bottomley A, Vanvoorden V, Blazeby J M (2004) Methodological issues in assessing health-related quality of life of colorectal cancer patients in randomised controlled trials. European Journal of Cancer 40: 187–197.
- 76.Efficace F, Osoba D, Gotay C, Sprangers, M A G, Coens C, Bottomley A (2007) Has the quality of health-related quality of life reporting in cancer clinical trials improved over time? Towards bridging the gap with clinical decision making. Annals of Oncology 18: 775–781.
- 77.EORTC Quality of Life Group EORTC QLQ-C30 deutsch. www.handbuch-lungenkrebs.de/downloads/qlqc30deutsch.pdf.
- 78.EORTC Quality of Life Group (2016) List of translations available by language – validated modules and C30. <http://groups.eortc.be/qol/why-do-we-need-modules> (04.04.2016).
- 79.eortc.org (2016) EORTC. <http://eortc.org> (04.04.2016).
- 80.eortc.org/about-us/aims-mission (2016) Aims & mission of the EORTC. <http://www.eortc.org/about-us/aims-mission> (17.03.2014).

- 81.eortc.org/about-us/history (2013) History. <http://www.eortc.org/about-us/history> (04.04.2016).
- 82.Esmayel E M M, Eldarawy M M, Hassan M M M, Hassanin H M, Reda Ashour W M, Mahmoud W (2013) Nutritional and functional assessment of hospitalized elderly: impact of sociodemographic variables. *Journal of Aging research* 2013: 1017–1025.
- 83.Finlay A Y, Khan G K (1994) Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology* 19: 210–216.
- 84.Franceschini J, Jardim J R, Godoy Fernandes A L, Jamnik S, Santoro I L (2010) Reproducibility of the Brazilian Portuguese version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire used in conjunction with its lung cancer-specific module. *Reprodutibilidade da versão em português do Brasil do for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire em conjunto com seu módulo específico para câncer de pulmão. Jornal Brasileiro de Pneumologia* 36: 595–602.
- 85.Garassino M C, Martelli O, Broggini M, Farina G, Veronese S, Rulli E, et al. (2013) Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet* 14: 981–988.
- 86.Gebbia V, Galetta D, Lorusso V, Caruso M M, Verderame F, Pezzella G, et al. (2008) Cisplatin plus weekly vinorelbine versus cisplatin plus vinorelbine on days 1 and 8 in advanced non-small cell lung cancer: A prospective randomized phase III trial of the G.O.I.M. (Gruppo Oncologico Italia Meridionale). *Lung Cancer* 61: 369–377.
- 87.Gebbia V, Gridelli C, Verusio C, Frontini L, Aitini E, Bruno Daniele, et al. (2009) Weekly docetaxel vs. docetaxel-based combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients The DISTAL-2 randomized trial. *Lung Cancer* 63: 251–258.
- 88.Gebbia V, Lorusso V, Galetta D, Caruso M M, Palomba G, Riccardi F, et al. (2010) First-line cisplatin with docetaxel or vinorelbine in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a quality of life directed phase II randomized trial of Gruppo Oncologico Italia Meridionale. *Lung Cancer* 69: 218–224.

- 89.Gelibter A, Ceribelli A, Pollera C F, Milella M, Moscetti L, Sperduti I, et al. (2005) Impact of gefitinib ('Iressa') treatment on the quality of life of patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 131: 783–788.
- 90.Giaccone G, Splinter T A, Debruyne C, Kho G S, Lianes P, Zandwijk N van, et al. (1998) Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology* 16: 2133–2141.
- 91.Ginty A T (2013) Psychometric Properties. In: Gellman M D, Turner J R (Hrsg.) *Encyclopedia of behavioral medicine*. Springer, New York, NY.
- 92.Girling D J (1996) Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer. A stopped multicentre randomised trial. *Lancet* 348: 563–566.
- 93.Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. (2011) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft – Kurzfassung. *Prevention, Diagnosis, Therapy, and Follow-up of Lung Cancer. Pneumologie* 65: 51–75.
- 94.Gomez Aparicio M, Iglesias A, Martinez E, Esclar P, Salinas J (2013) Initial outcomes in lung cancer treatment with VMAT. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*: 264.
- 95.google.com (2016) Google. <https://www.google.com> (04.04.2016).
- 96.Gore M, Brophy C J, Greenstone M A (2000) How well do we care for patients with end stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comparison of palliative care and quality of life in COPD and lung cancer. *Thorax* 55: 1000–1006.
- 97.Goss G, Arnold A, Shepherd F A, Dediu M, Ciuleanu T-E, Fenton D, et al. (2009) Randomized, Double-Blind Trial of Carboplatin and Paclitaxel With Either Daily Oral Cediranib or Placebo in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: NCIC Clinical Trials Group BR24 Study. *Journal of Clinical Oncology* 28: 49–55.

98. Granger C L, Chao C, Donald C F Mc, Berney S, Denehy L (2012) Safety and Feasibility of an Exercise Intervention for Patients Following Lung Resection: A Pilot Randomized Controlled Trial. Integrative Cancer Therapies 12: 213–224.
99. Grant S, Aitchison T, Henderson E, Christie J, Zare S, Murray J Mc, et al. (1999) A Comparison of the Reproducibility and the Sensitivity to Change of Visual Analogue Scales, Borg Scales, and Likert Scales in Normal Subjects During Submaximal Exercise. Chest 116: 1208–1217.
100. Gridelli C, Ciro Gallo, Ceribelli A, Gebbia V, Gamucci T, Ciardiello F, et al. (2007) Factorial phase III randomised trial of rofecoxib and prolonged constant infusion of gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the GEmcitabine-COXib in NSCLC (GECO) study. Lancet Oncology 8: 500–512.
101. Gridelli C, Frontini L, Perrone F, Gallo C, Gulisano M, Cigolari S, et al. (2000) Gemcitabine plus vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer: a phase II study of three different doses. British Journal of Cancer 83: 707–714.
102. Gridelli C, Gallo C, Maio M Di, Barletta E, Illiano A, Maione P, et al. (2004) A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study. British Journal of Cancer 91: 1996–2004.
103. Gridelli C, Gallo C, Morabito A, Rosario Vincenzo Iaffaioli, Favaretto A, Isa L, et al. (2012) Phase I–II Trial of Gemcitabine-Based First-Line Chemotherapies for Small Cell Lung Cancer in Elderly Patients with Performance Status 0–2. The G-Step Trial. Journal of Thoracic Oncology 7: 233–242.
104. Gridelli C, Gallo C, Shepherd F A, Illiano A, Piantedosi F, Robbiati S F, et al. (2003) Gemcitabine Plus Vinorelbine Compared With Cisplatin Plus Vinorelbine or Cisplatin Plus Gemcitabine for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: A Phase III Trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Journal of Clinical Oncology, 21: 3025–3034.
105. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F, et al. (2003) Chemotherapy for Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) Phase III Randomized Trial. Journal of the National Cancer Institute 95: 362–372.

106. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Rossi A, Barletta E, Barzelloni M, et al. (1999) Single-agent gemcitabine as second-line treatment in patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC): a phase II trial. *Anticancer Research* 19: 4535–4538.
107. Groen H J M, Leest A H van der, Fokkema E, Timmer P R, Nossent G D, Smit W J, et al. (2004) Continuously infused carboplatin used as radiosensitizer in locally unresectable non-small-cell lung cancer: a multicenter phase III study. *Annals of Oncology* 15: 427–432.
108. Grønberg B H, Bremnes R M, Fløtten Ø, Amundsen T, Brunsvig P, Hjelde H H, et al. (2009) Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 27: 3217–3224.
109. Grønberg B H, Sundstrøm S, Kaasa S, Bremnes R M, Fløtten Ø, Amundsen T, et al. (2010) Influence of comorbidity on survival, toxicity and health-related quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving platinum-doublet chemotherapy. *European Journal of Cancer* 46: 2225–2234.
110. groups.eortc.be/qol/modules-development (2016) Modules in development, EORTC. <http://groups.eortc.be/qol/modules-development> (04.04.2016).
111. groups.eortc.be/qol/quality-life-group (2016) Quality of Life Group of the EORTC. <http://groups.eortc.be/qol/quality-life-group> (04.04.2016).
112. Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S (2007) Der Kappa-Koeffizient. DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift 132: e65-e68.
113. Haarst J M van, van Klaveren, Robertus J. Baas P, Manegold C, Meerbeeck J P van, Burgers J A, et al. (2002) Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *British Journal of Cancer*: 342–345.
114. Habraken J M, Riet G ter, Gore J M, Greenstone M A, Weersink E J, Bindels P J, et al. (2009) Health-Related Quality of Life in End-Stage COPD and Lung Cancer Patients. *Journal of Pain and Symptom Management* 37: 973–981.
115. Haes J C de, Knippenberg F C van, Neijt J P (1990) Measuring psychological and physical distress in cancer patients: structure and application of the Rotterdam Symptom Checklist. *British Journal of Cancer* 62: 1034–1038.

116. Hallqvist A, Bergman B, Nyman J (2012) Health related quality of life in locally advanced NSCLC treated with high dose radiotherapy and concurrent chemotherapy or cetuximab – Pooled results from two prospective clinical trials. *Radiotherapy and Oncology* 104: 39–44.
117. Hallqvist A, Wagenius G, Rylander H, Brodin O, Holmberg E, Lödén B, et al. (2011) Concurrent cetuximab and radiotherapy after docetaxel–cisplatin induction chemotherapy in stage III NSCLC: Satellite—A phase II study from the Swedish Lung Cancer Study Group. *Lung Cancer* 71: 166–172.
118. Han J-Y, Park K, Kim S-W, Lee D H, Kim H Y, Kim H T, et al. (2012) First-SIGNAL: First-Line Single-Agent Iressa Versus Gemcitabine and Cisplatin Trial in Never-Smokers With Adenocarcinoma of the Lung. *Journal of Clinical Oncology*: 1122–1128.
119. Haskell C M, Mendoza E, Pisters, K M W, Fossella F V, Figlin R A (1998) Phase II study of intravenous adenosine 5'-triphosphate in patients with previously untreated stage IIIB and Stage IV non-small cell lung cancer. *Investigational New Drugs*: 81–85.
120. Hatton M, Nankivell M, Falk S, Pugh C, Navani N, Stephens R, et al. (2011) Induction Chemotherapy and Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy (CHART) for Patients with locally Advanced Inoperable Non-small-cell Lung Cancer: The MRC INCH Randomized Trial. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 81: 712–718.
121. Helbekkmo N, Aasebø U, Sundstrøm S H, Plessen C von, Brunsvig P, Bremnes R M (2008) Treatment outcome in performance status 2 advanced NSCLC patients administered platinum-based combination chemotherapy. *Lung Cancer* 62: 253–260.
122. Helbekkmo N, Strøm H H, Sundstrøm S H, Aasebø U, Plessen C von, Bremnes R M (2009) Chemotherapy and quality of life in NSCLC PS 2 patients. *Acta Oncologica* 48: 1019–1025.
123. Helbekkmo N, Sundstrøm S H, Aasebø U, Brunsvig P, Plessen C von, Hjelde H H, et al. (2007) Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *British Journal of Cancer* 97: 283–289.

124. Helsing M, Bergman B, Thaning L, Hero U (1998) 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. European Journal of Cancer 34: 1036–1044.
125. Henke C C, Cabri J, Fricke L, Pankow W, Kandilakis G, Feyer P C, et al. (2012) Enhanced physical activity intervention in lung cancer patients during palliative chemotherapy-a randomized controlled trial. Onkologie: 139.
126. Henke C C, Cabri J, Fricke L, Pankow W, Kandilakis G, Feyer P C, et al. (2013) Strength and endurance training in the treatment of lung cancer patients in stages IIIA/IIIB/IV. Supportive Care in Cancer.
127. Henoch I, Bergman B, Gaston-Johansson F (2006) Validation of a Swedish Version of the Cancer Dyspnea Scale. Journal of Pain and Symptom Management 31: 353–361.
128. Henoch I, Ploner A, Tishelman C (2009) Increasing Stringency in Symptom Cluster Research: A Methodological Exploration of Symptom Clusters in Patients With Inoperable Lung Cancer. Oncology Nursing Forum 36: E282–E292.
129. Hermes A, Bergman B, Bremnes R M, Ek L, Fluge S, Sederholm C, et al. (2008) Irinotecan Plus Carboplatin Versus Oral Etoposide Plus Carboplatin in Extensive Small-Cell Lung Cancer: A Randomized Phase III Trial. Journal of Clinical Oncology 26: 4261–4267.
130. Herndon J E, Fleishman S B, Kornblith A B, Grenn M R, Holland J (1999) Is quality of life predictive of the survival of patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma? American Cancer Society 85: 333–340.
131. Herndon J E, Fleishman S B, Kosty M P, Green M R (1997) A longitudinal study of quality of life in advanced non-small cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8931. Controlled Clinical Trials 18: 286–300.
132. Herold G (2016) Innere Medizin 2016. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Herold, Köln.
133. Herth, Felix J. F. Eberhardt R (2007) Actual role of endobronchial ultrasound (EBUS). European Radiology 17: 1806–1812.

134. Hickish T F, Smith I E, Nicolson M C, Ashley S, Priest K, Spencer L, et al. (1998) A pilot study of MVP (mitomycin-C, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer* 77: 1966–1970.
135. Hilarius D L, Kloeg P H, Gundy C M, Aaronson N K (2008) Use of health-related quality-of-life assessments in daily clinical oncology nursing practice. *Cancer* 113: 628–637.
136. Hirsh V, Cadranel J, Cong X J, Fairclough D, Finnern H W, Lorence R M, et al. (2013) Symptom and Quality of Life Benefit of Afatinib in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Previously Treated with Erlotinib or Gefitinib. Results of a Randomized Phase IIb/III Trial (LUX-Lung 1). *Journal of Clinical Oncology* 8: 229–237.
137. Hofmeister D, Singer S (2013) Die Lebensqualitätsfragebögen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) - Springer. Forum 26: 35–38.
138. Hollen P J, Gralla R J, Kris M G, Potanovich L M (1993) Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *European Journal of Cancer* 29A: 51–58.
139. Hurst N P, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A (1997) Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis. Validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Rheumatology* 36: 551–559.
140. ipscience.thomsonreuters.com/product/web-of-science/ Web Of Science. <http://ipscience.thomsonreuters.com/product/web-of-science/>.
141. Jain S, Poon I, Soliman H, Keller B, Kim A, Lochray F, et al. (2013) Lung stereotactic body radiation therapy (SBRT) delivered over 4 or 11days: A comparison of acute toxicity and quality of life. *Radiotherapy and Oncology*: 320–325.
142. Jassem J (2002) A phase II study of gemcitabine plus cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer: clinical outcomes and quality of life. *Lung Cancer*: 73–79.
143. jco.ascopubs.org/site/misc/About.xhtml (2016) Journal of Clinical Oncology - About JCO. <http://jco.ascopubs.org/site/misc/About.xhtml> (04.04.2016).

144. Johnson C D, Aaronson N K, Blazeby J M, Bottomley A, Fayers P M, Koller M, Kuliš D, Ramage J, Sprangers, M A G, Velikova G, Young T (2011) EORTC QUALITY OF LIFE GROUP. Guidelines for Developing Questionnaire Modules: 1–45 (11.02.2016).
145. journals.elsevier.com/lung-cancer/ (2016) Lung Cancer. <http://www.journals.elsevier.com/lung-cancer/> (08.03.2016).
146. jto.org (2016) Journal of Thoracic Oncology. <http://www.jto.org/> (04.04.2016).
147. Karbasi M M, Enjedani E Z, Zamanian H, Fathollahbeigy F, Kiayee N, Aghaie M F, et al. (2012) Validity and reliability of lung cancer quality of life questionnaire from European organization for research and treatment of cancer (EORTC QLQ - LC13) in Iran. Health MED 6: 2121–2124.
148. Kenny P M, King M T, Viney R C, Boyer M J, Pollicino C A, Lean J Mc, et al. (2008) Quality of Life and Survival in the 2 Years After Surgery for Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology 26: 233–241.
149. Kiebert G M, Curran D, Aaronson N K (1998) Quality of life as an endpoint in EORTC clinical trials. Statistics in Medicine 17: 561–569.
150. Kim D W, Blackhall F, Soria J C, Solomon B, Camidge D R, Riely G J, et al. (2011) A Global Phase 2 Study Including Efficacy, Safety and Patient-reported Outcomes (PROs) With Crizotinib in Patients (Pts) With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). European Journal of Cancer 47: S617-S617.
151. Kivrak- Bernardelli B G, Macit C, Kadıoğlu S B, Salepci T, Clark P M (2013) Quality of life assessment of patients with metastatic lung cancer receiving platinum-based chemotherapy. Marmara Pharmaceutical Journal 2: 120–130.
152. Klakow-Franck R (2013) Die Bedeutung von Lebensqualität – für die Arbeit des Gemeinsamen Bundesausschusses. https://www.iqwig.de/download/HS13_Klakow-Franck_Die_Bedeutung_von_Lebensqualitaet_fuer_den_G-BA.pdf (11.02.2016).
153. Kobayashi K, Nomura K, Wakasawa S, Sudou Y, Takahashi T, Nukariya N, et al. (1991) Quality of life (QOL) and nutrition. Gan To Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy 18: 1031–1038.

154. Koller M (2013) Phase I-II Report for submission to the EORTC QLG Module Development Committee. Update of the EORTC questionnaire for assessing the quality of life in lung cancer patients (EORTC QLQ-LC13) Phases I - III conducted on behalf of the EORTC Quality of Life Group, Regensburg.
155. Koller M, Lorenz W (2002) Quality of life: a deconstruction for clinicians. *Journal of the Royal Society of Medicine* 95: 481–488.
156. Koller M, Neugebauer E A M, Augustin M, Büssing A, Farin E, Klinkhammer-Schalke M, et al. (2009) Die Erfassung von Lebensqualität in der Versorgungsforschung – konzeptuelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 71: 864–872.
157. Kosty M P, Fleishman S B, Herndon J E, Coughlin K, Kornblith A B, Scalzo A, et al. (1994) Cisplatin, Vinblastine, and Hydrazine Sulfate in Advanced, Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind Phase III Study of the Cancer and Leukemia Group B. *Journal of Clinical Oncology* 12: 1113–1120.
158. Küchler T, Berend M, Beulertz J, Baumann F (Hrsg.) (2012) Lebensqualität – Konzepte und Methoden in der Onkologie, 28. Aufl. Springer Verlag, 2012. S. 111-120. Berlin Heidelberg.
159. Kumbhaj P, Sharma R, Singh D P, Sharma O P, Bhatnagar A R (2012) Comparative study of two hypofractionated palliative radiotherapy regimen in locally advanced non small cell lung carcinoma. *Journal of Thoracic Oncology* 7: 174.
160. Laack E, Dickgreber N, Müller T, Knuth A, Benk J, Lorenz C, et al. (2004) Randomized Phase III Study of Gemcitabine and Vinorelbine Versus Gemcitabine, Vinorelbine, and Cisplatin in the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: From the German and Swiss Lung Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 22: 2348–2356.
161. Langendijk H, Jong J d, Tjwa M, Muller M, Velde G P M ten, Aaronson N K, et al. External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Radiotherapy and Oncology* 2001: 257–268.

162. Langendijk H, Jong J d, Tjwa M, Muller M, Velde G P M ten, Aaronson N K, et al. (2001) External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Radiotherapy and Oncology* 58: 257–268.
163. Langendijk J A, Aaronson N K, Jong J d, Velde G P M ten, Muller M J, Lamers R J, et al. (2001) Prospective Study on Quality of Life Before and After Radical Radiotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 19: 2123–2133.
164. Langendijk J A, Aaronson N K, Jong J M A de (2002) Quality of life after curative radiotherapy in stage I non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 53: 847–853.
165. Langendijk J A, Aaronson N K, Velde G P M ten, Jong J M A de, Muller M J, Wouters E F M (2000) Pretreatment Quality of Life of Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer Patients Referred for Primary Radiotherapy. *Acta Oncologica* 39: 949–958.
166. Langendijk J A, Velde G P M ten, Aaronson N K, Jong J d, Muller M J, Wouters E F M (2000) Quality of life after palliative radiotherapy in non-small cell lung cancer: a prospective study. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 47: 149–155.
167. Larsson M, Ljung L, Johansson B.B.K. (2012) Health- related quality of life in advanced nonsmall cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. *European Journal of Cancer Care*: 642–649.
168. LeCaer H, Delhoume J Y, Thomas P A, Berard H, Paillotin D, Barriere J R, et al. (2005) Multicenter phase II trial of carboplatin/vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer efficacy and impact on quality of life: Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie Study 9902. *Clinical Lung Cancer* 7: 114–120.
169. Lee C W, Chi K N (2000) The standard of reporting of health-related quality of life in clinical cancer trials. *Journal of Clinical Epidemiology* 53: 451–458.
170. Lee D H, Han J-Y, Kim H T, Yoon S J, Pyo H R, Cho K H, et al. (2008) Primary chemotherapy for newly diagnosed non small cell lung cancer patients with synchronous brain metastases compared with whole-brain radiotherapy administered first. Result of a randomized pilot study. *Cancer* 113: 143–149.

171. Lee D H, Han J-Y, Yu S Y, Kim H Y, Nam B-H, Hong E K, et al. (2006) The Role of Gefitinib Treatment for Korean Never-Smokers with Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Lung: A Prospective Study. *Journal of Thoracic Oncology* 1: 965–971.
172. Lee S M, James L E, Qian W, Spiro S, Eisen T, Gower N, et al. (2009) Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer. *Thorax* 64: 75–80.
173. Lee S M, Rudd R, Woll P J, Ottensmeier C, Gilligan D, Price A, et al. (2009) Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Thalidomide in Combination With Gemcitabine and Carboplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 27: 5248–5254.
174. Leighl N (2004) Randomized Phase III Study of Matrix Metalloproteinase Inhibitor BMS-275291 in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group Study BR.18. *Journal of Clinical Oncology* 23: 2831–2839.
175. Leo F, Radice D, Didier F, Carvalho F B, Spacca E, Madini M, et al. (2009) Does a Personalized Approach Improve Patient Satisfaction in Thoracic Oncology? *The American Journal Of Managed Care* 15: 361–367.
176. Leo F, Scanagatta P, Vannucci F, Brambilla D, Radice D, Spaggiari L (2010) Impaired quality of life after pneumonectomy: Who is at risk? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 139: 49–52.
177. Leong S S, Toh C K, Lim W T, Lin X, Tan S B, Poon D, et al. (2007) A Randomized Phase II Trial of Single-Agent Gemcitabine, Vinorelbine, or Docetaxel in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have Poor Performance Status and/or Are Elderly. *Journal of Thoracic Oncology* 2: 230–236.
178. Leppert W, Turska A, Majkowicz M, Dziegielewska S, Pankiewicz P, Mess E (2012) Quality of Life in Patients With Advanced Lung Cancer Treated at Home and at a Palliative Care Unit. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine* 29: 379–387.
179. Lheureux M, Raherison C, Vernejoux J M, Nguyen L, Nocent C, Lara M T De, et al. (2004) Quality of life in lung cancer: does disclosure of the diagnosis have an impact? *Lung Cancer* 43: 175–182.

180. Li T-C, Li C-I, Tseng C-H, Lin K-S, Yang S-Y, Chen C-Y, et al. (2012) Quality of life predicts survival in patients with non-small cell lung cancer. *BMC Public Health* 12: 1–11.
181. Li W W L, Lee T, Lam S S, Ng C S H, Silhoe A D L, Wan I Y P, et al. (2002) Quality of Life Following Lung Cancer Resection: Video-Assisted Thoracic Surgery vs. Thoracotomy. *Chest* 122: 584.
182. Li X-T, Li L-Y, Wang S, Mu X-L, Wang M-Z, Song W (2005) Improvements in quality of life and disease-related symptoms in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Chinese Medical Journal* 18: 1661–1664.
183. Li Y, Zhou X, Zhang T, Chen H (2010) Attenuating effect of Shenqifuzheng injection on toxic reactions of NP chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Chinese Journal of New Drugs*.
184. Lilenbaum R, Axelrod R, Thomas S, Dowlati A, Seigel L, Albert D, et al. (2008) Randomized Phase II Trial of Erlotinib or Standard Chemotherapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and a Performance Status of 2. *Journal of Clinical Oncology* 26: 863–869.
185. Lövgren M, Tishelman C, Sprangers, M A G, Koyi H, Hamberg K (2008) Symptoms and problems with functioning among women and men with inoperable lung cancer—A longitudinal study. *Lung Cancer* 60: 113–124.
186. Maio M Di, Gridelli C, Gallo C, Manzione L, Brancaccio L, Barbera S, et al. (2004) Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer* 90: 2288–2296.
187. Maio M Di, Leighl N, Gallo C, Feld R, Ciardiello F, Butts C, et al. (2012) Quality of life analysis of TORCH, a randomized trial testing first-line erlotinib followed by second-line cisplatin/gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 7: 1830–1844.
188. Mallick I, Sharma S C, Behera D (2007) Endobronchial brachytherapy for symptom palliation in non-small cell lung cancer—Analysis of symptom response, endoscopic improvement and quality of life. *Lung Cancer* 55: 313–318.
189. Mallick I, Sharma S C, Behera D, Ghoshal S, Oinam A S (2006) Optimization of dose and fractionation of endobronchial brachytherapy with or without external radiation in the palliative management of non-small cell lung cancer: A prospective randomized study. *Journal of Cancer Research and Therapy* 2: 119–125.

190. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Rosso T, Boffetta P, Levi F, et al. (2016) European cancer mortality predictions for the year 2016 with focus on leukaemias. *Annals of Oncology* 27: 725–731.
191. Manegold C, Pilz L R, Koschel G, Römer K S-v, Mezger J, Hruska D, et al. (2005) Randomized Multicenter Phase II Study of Gemcitabine Versus Docetaxel as First-Line Therapy with Second-Line Crossover in Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer* 7: 208–214.
192. Manegold C, Pilz L R, Koschel G, Schott-von-Römer K, Mezger J, Hruska D, et al. (2007) Open, randomized, phase II study of single-agent gemcitabine and docetaxel as first- and second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer* 8: 245–251.
193. Maric D, Jovanovic D, Golubicic I, Dimic S, Pemekezovic T (2010) Health-related quality of life in lung cancer patients in Serbia: correlation with socio-economic and clinical parameters. *European Journal of Cancer Care* 19: 594–602.
194. Meerbeeck J P van, Gaafa R, Manegold C, van Klaveren, Robertus J. Marck E A van, Vincent M, et al. (2005) Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *Journal of Clinical Oncology*, 23: 6881–6889.
195. Midthun D E (2015) Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer. http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risk-factors-pathology-and-clinical-manifestations-of-lung-cancer?source=search_result&search=lungenkarzinom&selectedTitle=1~150 (04.04.2016).
196. Miller V A, Hirsh V, Cadranel J, Chen Y-M, Park K, Kim S-W, et al. (2012) Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet*: 528–538.
197. Mills M E, Murray L J, Johnston B T, Cardwell C, Donnelly M (2009) Does a patient-held quality-of-life diary benefit patients with inoperable lung cancer? *Journal of Clinical Oncology*, 27: 70–77.

198. Mills M E, Murray L J, Johnston B T, Donnelly M (2008) Feasibility of a standardised quality of life questionnaire in a weekly diary format for inoperable lung cancer patients. European Journal of Oncology Nursing 12: 457–463.
199. Mitera G, Zeiad N, Kirou-Mauro A, Angelis C De, Wong J, Sanjeevan T, et al. (2010) Retrospective assessment of cancer pain management in an outpatient palliative radiotherapy clinic using the Pain Management Index. Journal of Pain and Symptom Management 39: 259–267.
200. Mohamed I G, Docherty C F, Germain F, Hoegler D, Petrik D, Halperin R (2012) The influence of social and geographic isolation on depressive symptoms in patients with lung cancer receiving radiotherapy (RT). Journal of Thoracic Oncology 7: 333.
201. Mohan A, Singh P, Singh S, Goyal A, Pathak A, Mohan C, et al. (2007) Quality of life in lung cancer patients: impact of baseline clinical profile and respiratory status. European Journal of Cancer Care 16: 268–276.
202. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D G (2009) Reprint — Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Physical Therapy 89: 873–880.
203. Mok T, Kris M G, Martins R G, Goldberg Z, Janne P A (2012) Efficacy, safety, and patient-reported outcomes of first-line dacomitinib (PF-00299804), an irreversible pan-her tyrosine kinase inhibitor, in patients with lung cancers harboring EGFR exon 21 mutation or EGFR exon 19 deletion. Journal of Thoracic Oncology 7: 453.
204. Mok T S K, Lam K C, Lee C, Zhang L, Wong H, Chan A T, et al. (2005) Phase II Randomized Study Comparing the Toxicity Profile of Gemcitabine plus Cisplatin with Gemcitabine plus Oral Etoposide in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Oncology 68: 485–492.
205. Montazeri A (1998) Quality of Life in Patients With Lung Cancer. A Review of Literature From 1970 to 1995. Chest 113: 467.
206. Montazeri A, Hole D, Milroy R, Ewen J Mc, Gillis C R (2003) Quality of life in lung cancer patients: does socioeconomic status matter? Health and Quality of Life Outcomes 1.
207. Montazeri A, Hole D, Milroy R, Ewen J Mc, Gillis C R (2004) Does knowledge of cancer diagnosis affect quality of life? A methodological challenge. BMC Cancer 4.

208. Montazeri A, Milroy R, Gillis C R, Ewen J Mc (1996) Interviewing cancer patients in a research setting: the role of effective communication. *Supportive Care in Cancer*: 447–454.
209. Montazeri A, Milroy R, Hole D, Ewen J Mc, Gillis C R (2003) How quality of life data contribute to our understanding of cancer patients' experiences? A study of patients with lung cancer. *Quality of Life Research*: 157–166.
210. Montazeri A, Milroy R, Hole D, Gillis C R, Ewen J Mc (2001) Quality of life in lung cancer patients as an important prognostic factor. *Lung Cancer*: 233–240.
211. Montori V M, Swiontkowski M F, Cook D J (2003) Methodologic issues in systematic reviews and meta-analyses. *Clinical Orthopaedics and Related Research*: 43–54.
212. Movsas B (2003) Quality of life in oncology trials. A clinical guide. *Seminars in Radiation Oncology* 13: 235–247.
213. Movsas B, Moughan J, Sarna L, Langer C, Werner-Wasik M, Nicolaou N, et al. (2009) Quality of Life Supersedes the Classic Prognosticators for Long-Term Survival in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Analysis of RTOG 9801. *Journal of Clinical Oncology* 27: 5816–5822.
214. Movsas B, Scott C, Langer C, Werner-Wasik M, Nicolaou N, Komaki R, et al. (2005) Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: radiation therapy oncology group trial 98-01. *Journal of Clinical Oncology*, 23: 2145–2154.
215. Mu X-L, Li L-Y, Zhang X, Wang S, Wang M (2005) The role of epidermal growth factor receptor inhibitor, gefitinib, in improvement of quality of life of patients with non-small cell lung cancer. *Chinese Journal of Lung Cancer* 8.
216. Mu X-L, Li L-Y, Zhang X-T, Wang S-L, Wang M-Z (2004) Evaluation of safety and efficacy of gefitinib ('Iressa', zd1839) as monotherapy in a series of Chinese patients with advanced non-small-cell lung cancer: experience from a compassionate-use programme. *BMC Cancer* 4: 51.
217. Muers M F, Rudd R M, O'Brien M E, Qian W, Hodson A, Parmar M K, et al. (2004) BTS randomised feasibility study of active symptom control with or without chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: ISRCTN 54469112. *Thorax* 59: 144–148.

218. Muers M F, Stephens R J, Fisher P, Darlison L, Higgs C M B, Lowry E, et al. (2008) Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 371: 1685–1694.
219. Natale R B, Thongprasert S, Greco F A, Thomas M, Tsai C-M, Sunpaweravong P, et al. (2011) Phase III Trial of Vandetanib Compared With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*: 1059–1066.
220. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ (2016) PubMed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (04.04.2016).
221. Nelson J E, Gay E B, Berman A R, Powell C A, Salazar-Schicchi J, Wisnivesky J P (2011) Patients rate physician communication about lung cancer. *Cancer* 117: 5212–5220.
222. Neumann K, Sundset A, Espinoza A, Kongerud J, Fosse E (2013) Changes in quality of life, dyspnea scores, and lung function in lung cancer patients with airway obstruction after a therapeutic bronchoscopy. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology* 20: 134–139.
223. Neumann V, Löseke S, Nowak D, Herth, Felix J. F. Tannapfel A (2013) Malignes Pleuramesotheliom. Inzidenz, Ätiologie, Diagnostik, Therapie und Arbeitsmedizin. *Deutsches Ärzteblatt* 110: 319–326.
224. Nguyen J, Chu D, Bedard G, Wong E, Jon F, Danjoux C, et al. (2013) Palliative radiotherapy in the treatment of lung metastases or advanced lung cancer. *Journal of Pain Management* 6: 77–82.
225. Nicklasson M, Bergman B (2007) Validity, reliability and clinical relevance of EORTC QLQ-C30 and LC13 in patients with chest malignancies in a palliative setting. *Quality of Life Research* 16: 1019–1028.
226. Nicklasson M, Elfström M L, Olofson J, Bergman B (2013) The impact of individual quality of life assessment on psychosocial attention in patients with chest malignancies: a randomized study. *Supportive Care in Cancer* 21: 87–95.
227. Nowak A K (2004) Assessing Quality of Life During Chemotherapy for Pleural Mesothelioma: Feasibility, Validity, and Results of Using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module. *Journal of Clinical Oncology* 22: 3172–3180.

228. Nyman J, Friesland S, Hallqvist A, Seke M, Bergström S, Thaning L, et al. (2009) How to improve loco-regional control in stages IIIa–b NSCLC? Results of a three-armed randomized trial from the Swedish Lung Cancer Study Group. *Lung Cancer*: 62–67.
229. O'Brien M E R, Anderson H, Kaukel E, O'Byrne K, Pawlick M, Pawl J von, et al. (2004) SRL172 (killed *Mycobacterium vaccae*) in addition to standard chemotherapy improves quality in patients with advanced non-small-cell lung cancer: phase III results. *Annals of Oncology*: 906–914.
230. Oliveira P I de, Castro Pereira, Carlos Alberto de, Belasco, Angélica Gonçalves Silva, Cássia Bettencourt A R d (2013) Comparison of the quality of life among persons with lung cancer, before and after the chemotherapy treatment. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 21: 787–794.
231. Osoba D (1999) What has been learned from measuring health-related quality of life in clinical oncology. *European Journal of Cancer* 35: 1565–1570.
232. Osoba D (2011) Health-related quality of life and cancer clinical trials. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 3: 57–71.
233. Östlund U, Wennman-Larsen A, Gustavsson P, Wengström Y (2007) What symptom and functional dimensions can be predictors for global ratings of overall quality of life in lung cancer patients? *Supportive Care in Cancer* 15: 1199–1205.
234. Oviatt P L, David R, Stather, Michaud G, MacEachern P, Tremblay A (2011) Exercise Capacity, Lung Function, and Quality of Life After Interventional Bronchoscopy. *Journal of Thoracic Oncology* 6: 38–42.
235. Paccagnella A, Favaretto A, Oniga F, Barbieri F, Ceresoli G, Torri W, et al. (2004) Cisplatin versus carboplatin in combination with mitomycin and vinblastine in advanced non small cell lung cancer. A multicenter, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 43: 83–91.
236. Park J O, Kim S-W, Ahn J S, Suh C, Lee J S, Jang J S, et al. (2007) Phase III Trial of Two Versus Four Additional Cycles in Patients Who Are Nonprogressive After Two Cycles of Platinum-Based Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 25.
237. Park S, Kim I R, Baek K K, Lee S J, Chang W J, Maeng C H, et al. (2013) Prospective analysis of quality of life in elderly patients treated with adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 24: 1630–1639.

238. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond L A, Rowinsky E K, Huberman M, Karp D, et al. (2004) Determinants of Tumor Response and Survival With Erlotinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 22: 3238–3247.
239. Peters A (2002) Lebensqualität und Akuttoxizität im Rahmen einer Radiotherapie unter Berücksichtigung von Alter, Behandlungsregion und anderen Faktoren. Dissertation, Düsseldorf.
240. Pfannschmidt J, Egerer G, Bischof M, Thomas M, Dienemann H (2012) Lungenmetastasen – Möglichkeiten chirurgischer Intervention. *Deutsches Ärzteblatt* 109: 645–651.
241. Pijls-Johannesma M, Houben R, Boersma L, Grutters J, Seghers K, Lambin P, et al. (2009) High-dose radiotherapy or concurrent chemo-radiation in lung cancer patients only induces a temporary, reversible decline in QoL. *Radiotherapy and Oncology* 91: 443–448.
242. Pirker R, Pereira J R, Szczesna A, Pawel J v, Krzakowski M, Ramlau R, et al. (2009) Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet*: 1525–1531.
243. Plessen C von, Bergman B, Andresen O, Bremnes R M, Sundstrøm S, Gilleryd M, et al. (2006) Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer* 95: 966–973.
244. Pompili C, Brunelli A, Xiumé F, Refai M, Salati M, Socci L, et al. (2010) Prospective external convergence evaluation of two different quality-of-life instruments in lung resection patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 40: 99–105.
245. Pujol J-L, Breton J-L, Gervais R, Rebattu P, Depierre A, Morère J-F, et al. (2005) Gemcitabine–docetaxel versus cisplatin–vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Annals of Oncology* 16: 602–610.
246. Putten J W G van, Baas P, Muller M, Aaronson N K, Kwa H-B (2001) Activity of single-agent gemcitabine as second-line treatment after previous chemotherapy or radiotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*: 289–298.

247. Quantin X, Rivière A M, Daurès J-P M, Oliver P, Comte-Bardonnet M M, Khial F, et al. (2000) Phase I-II Study of High Dose Epirubicin Plus Cisplatin in Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer: Searching for the Maximal Tolerated Dose. *American Journal of Clinical Oncology* 23: 192–196.
248. Ramalingam S S, Blackhall F, Krzakowski M, Barrios C H, Park K, Bover I, et al. (2012) Randomized phase II study of dacomitinib (PF-00299804), an irreversible pan-human epidermal growth factor receptor inhibitor, versus erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 30: 3337–3344.
249. Reck M, Kaiser R, Eschbach C, Stefanic M, Love J, Gatzemeier U, et al. (2011) A phase II double-blind study to investigate efficacy and safety of two doses of the triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 in patients with relapsed advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 22: 1374–1381.
250. Renneberg B, Lippke S (2006) Lebensqualität. *Gesundheitspsychologie*. http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-540-47632-0_4 (19.03.2014).
251. Ressing M, Blettner M, Klug S J (2009) Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. Teil 6 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsches Ärzteblatt* 106: 456–463.
252. Riesenberg H, Lübbe A S (2010) In-patient rehabilitation of lung cancer patients—a prospective study. *Supportive Care in Cancer* 18: 877–882.
253. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher D C, Keppler U, Macha H N, Pirker R, et al. (2002) Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Annals of Oncology* 13: 1539–1549.
254. Rudd R M, Gower N, Spiro S G, Eisen T G, Harper P G, Littler, J. A. H. et al. (2005) Gemcitabine Plus Carboplatin Versus Mitomycin, Ifosfamide, and Cisplatin in Patients With Stage IIIB or IV Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase III Randomized Study of the London Lung Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology* 23: 142–153.
255. Rumble M E, Keefe F J, Edinger J D, Porter L S, Garst J L (2005) A Pilot Study Investigating the Utility of the Cognitive-Behavioral Model of Insomnia in Early-Stage Lung Cancer Patients. *Journal of Pain and Symptom Management* 30: 160–169.

256. Saad E D, Adamowicz K, Katz A, Jassem J (2012) Assessment of quality of life in advanced non-small-cell lung cancer: An overview of recent randomized trials. *Cancer Treatment Reviews* 38: 807–814.
257. Sabur N F, Chee A, Stather D R, MacEachern P, Amjadi K, Hergott C A, et al. (2013) The Impact of Tunneled Pleural Catheters on the Quality of Life of Patients with Malignant Pleural Effusions. *Respiration* 85: 36–42.
258. Salvo N, Hadi S, Napoliskikh J, Goh P, Sinclair E, Chow E (2009) Quality of life measurement in cancer patients receiving palliative radiotherapy for symptomatic lung cancer: a literature review. *Current Oncology* 16: 16–28.
259. Sánchez-Lara K, Turcott J G, Juárez E, Guevara P, Núñez-Valencia C, Oñate-Ocaña L F, et al. (2012) Association of nutrition parameters including bioelectrical impedance and systemic inflammatory response with quality of life and prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective study. *Nutrition and Cancer* 64: 526–534.
260. Sarna L, Swann S, Langer C, Werner-Wasik M, Nicolaou N, Komaki R, et al. (2008) Clinically Meaningful Differences in Patient-Reported Outcomes With Amifostine in Combination With Chemoradiation for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Analysis of RTOG 9801. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 72: 1378–1384.
261. Scagliotti G, Marinis F d, Rinaldi M, Crinó L, Gridelli C, Ricci S, et al. (2002) Phase III Randomized Trial Comparing Three Platinum-Based Doublets in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 20: 4285–4291.
262. scholar.google.de/ (2016) Google Scholar. <http://scholar.google.de/> (04.04.2016).
263. Schulte T, Schniewind B, Dohrmann P, Küchler T, Cancer, Kurdow R (2009) The Extent of Lung Parenchyma Resection Significantly Impacts Long-Term Quality of Life in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest* 135: 322.
264. Schulte T, Schniewind B, Walter J, Dohrmann P, Küchler T, Kurdow R (2010) Age-related impairment of quality of life after lung resection for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 68: 115–120.
265. Schulz K F, Altman D G, Moher D (2010) CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials. *Annals of Internal Medicine* 152: 1–8.

266. Schumacher A, Riesenbeck D, Braunheim M, Wewers D, Heinecke A, Semik M, et al. (2004) Combined modality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer: preoperative chemoradiation does not result in a poorer quality of life. *Lung Cancer* 44: 89–97.
267. Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, Kölbeck K, Dufmats M, Westberg R, et al. (2005) Phase III Trial of Gemcitabine Plus Carboplatin Versus Single-Agent Gemcitabine in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Swedish Lung Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 23: 8380–8388.
268. Shan M J, Han B H, You J (2011) Assessment of therapeutic efficacy on treating advanced non-small cell lung cancer in the aged by Chinese medicine adopting the international questionnaire of quality of life. *Zhonggou Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 31: 873–879.
269. Shaw A T, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. (2013) Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 25: 2385–2394.
270. Shepherd F A, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R J, O'Rourke M, et al. (2000) Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 18: 2095–2103.
271. Shepherd F A, Rodrigues P J, Ciuleanu T, Tan E H, Hirsh V, Thongprasert S, et al. (2005) Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 353: 124–132.
272. Singer S, Arrarás J I, Chie W-C, Fisher S E, Galalae R, Hammerlid E, et al. (2013) Performance of the EORTC questionnaire for the assessment of quality of life in head and neck cancer patients EORTC QLQ-H&N35: a methodological review. *Quality of Life Research* 22: 1927–1941.
273. Smit E F, Meerbeeck J van, Lianes P, Debruyne C, Legrand C, Schramel F, et al. (2003) Three-Arm Randomized Study of Two Cisplatin-Based Regimens and Paclitaxel Plus Gemcitabine in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase III Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group—EORTC 08975. *Journal of Clinical Oncology* 21: 3909–3917.

274. Smith I E, O'Brien M E, Talbot D C, Nicolson M C, Mansi J L, Hickish T F, et al. (2001) Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *Journal of Clinical Oncology*, 19: 1336–1343.
275. Socci L, Raffle A, Barua A, Parmar V, Kumaran M, Martin- Ucar A E (2012) Preserving the lung during radical surgery for mesothelioma: Quality of life, spirometry and lung volume measurements. *Lung Cancer*: 22–23.
276. Sørensen J B, Bergman B, Nielsen A L, Krarup M, Dombernowsky P, Hansen H H (1999) Phase II study of gemcitabine and vindesine in patients with previously untreated non-resectable non-small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer*: 875–881.
277. Spiro S G, Rudd R M, Souhami R L, Brown J, Fairlamb D J, Gower N, et al. (2004) Chemotherapy versus supportive care in advanced non - small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 59: 828–836.
278. Spitzer W O, Dobson, A. J. et al. (1981) Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians. *Journal of Chronic Diseases*: 585–597.
279. Sterzi S, Cesario A, Cusumano G, Corbo G, Lococo F, Biasotti B, et al. (2013) How Best to Assess the Quality of Life in Long-Term Survivors After Surgery for NSCLC? Comparison Between Clinical Predictors and Questionnaire Scores. *Clinical Lung Cancer* 14: 78–87.
280. Sundstrøm S, Bremnes R M, Aasebø U, Aamdal S, Hatlevoll R, Brunsvig P, et al. (2004) Hypofractionated palliative radiotherapy (17 Gy per two fractions) in advanced non-small-cell lung carcinoma is comparable to standard fractionation for symptom control and survival: a national phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, 22: 801–810.
281. Sundstrøm S, Bremnes R M, Brunsvig P, Aasebø U, Olbjorn K, Fayers P M, et al. (2005) Immediate or delayed radiotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)? Data from a prospective randomised study. *Radiotherapy and Oncology* 75: 141–148.
282. Sundstrøm S, Roy M. Bremnes, Brunsvig P, Aasebø U (2006) Palliative Thoracic Radiotherapy in Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer: Can Quality-Of-Life Assessments Help in Selection of Patients for Short- or Long-Course Radiotherapy? *Journal of Thoracic Oncology* 1: 816–824.

283. Sundstrøm S, Roy M, Bremnes, Kaasa S, Aasebø U, Hatlevoll R, Dahle R, et al. (2002) Cisplatin and Etoposide Regimen Is Superior to Cyclophosphamide, Epirubicin, and Vincristine Regimen in Small-Cell Lung Cancer: Results From a Randomized Phase III Trial With 5 Years' Follow-Up. *Journal of Clinical Oncology* 20: 4665–4672.
284. Suzuki R, Yamamoto M, Saka H, Taniguchi H, Shindoh J, Tanikawa Y, et al. (2009) A phase II study of carboplatin and paclitacel with meloxicam. *Lung Cancer* 63: 72–76.
285. Tanvetyanon T, Soares H P, Djulbegovic B, Jacobsen P B, Bepler G A Systematic Review of Quality of Life Associated with Standard Chemotherapy Regimens for Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2: 1091–1097.
286. Terada I, Hyde C (2002) The SF-36: an instrument for measuring quality of life in ESRD patients. *EDTNA-ERCA Journal* 83: 73–76.
287. Thatcher N, Qian W, Clark P I, Hopwood P, Sambrook R J, Owens R, et al. (2005) Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide With Midcycle Vincristine Versus Standard Chemotherapy in Patients With Small-Cell Lung Cancer and Good Performance Status: Clinical and Quality-of-Life Results of the British Medical Research Council Multicenter Randomized LU21 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 23: 8371–8379.
288. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group (1999) Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 91: 66–72.
289. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group (1999) Effects of Vinorelbine on Quality of Life and Survival of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 91: 66–72.
290. Tinteren H van, Hoekstra O S, Smit E F, Bergh J van den, Schreurs A J M, Stallaert R, et al. (2002) Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 359: 1388–1392.
291. Tishelman C, Lovgren M, Broberger E, Hamberg K, Sprangers, M A G (2010) Are the Most Distressing Concerns of Patients With Inoperable Lung Cancer Adequately Assessed? A Mixed-Methods Analysis. *Journal of Clinical Oncology* 28: 1942–1949.

292. Tishelman C, Petersson L-M, Degner L F, Sprangers, M A G (2007) Symptom Prevalence, Intensity, and Distress in Patients With Inoperable Lung Cancer in Relation to Time of Death. *Journal of Clinical Oncology* 25: 5381–5389.
293. Trafalis D T, Alifieris C, Krikellis D, Tzogkas N, Stathopoulos G P, Athanassiou A E, et al. (2012) Topotecan and pegylated liposomal doxorubicin combination as palliative treatment in patients with pretreated advanced malignant pleural mesothelioma. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 50: 490–499.
294. Turner N J, Muers M F, Haward R A, Mulley G P (2005) Do elderly people with lung cancer benefit from palliative radiotherapy? *Lung Cancer* 49: 193–202.
295. Vandenbos F, Fontas É, Dunais B, Daideri G, Pop D, Perrotin C, et al. (2013) Intérêt de la réhabilitation respiratoire après résection pulmonaire pour tumeur. *Revue des Maladies Respiratoires* 30: 56–61.
296. Vilmar A C, Santoni-Rugiu E, Sørensen J B (2011) Class III b-Tubulin in Advanced NSCLC of Adenocarcinoma Subtype Predicts Superior Outcome in a Randomized Trial. *American Association for Cancer Research*: 5205–5214.
297. Vilmar A C, Santoni-Rugiu E, Sørensen J B (2010) ERCC1, toxicity and quality of life in advanced NSCLC patients randomized in a large multicentre phase III trial. *European Journal of Cancer* 46: 1554–1562.
298. Visser M R, Lanschot J J B van, Velden J van der, Kloek J J, Gouma D J, Sprangers, M A G (2006) Quality of life in newly diagnosed cancer patients waiting for surgery is seriously impaired. *Journal of Surgical Oncology* 93: 571–577.
299. Voort van Zyp N C van der, Prévost J-B, Holt B van der, Braat C, van Klaveren, Robertus J. Pattynama P M, et al. (2010) Quality of Life After Stereotactic Radiotherapy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 77: 31–37.
300. Vos M S, Putter H, van Houwelingen, Hans C. Haes, H C J M de (2010) Denial and physical outcomes in lung cancer patients, a longitudinal study. *Lung Cancer* 67: 237–243.
301. Wachowicz M, Furmanik F (2003) Ocena jakości życia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) leczonych chirurgicznie lub przedoperacyjna chemioterapia i nastepowa resekcja. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 71: 121–131.

302. Wachters F M, Putten, J W G van, Kramer H, Erjavec Z, Eppinga P, Strijbos J H, et al. (2003) First-line gemcitabine with cisplatin or epirubicin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial. *British Journal of Cancer* 89: 1192–1199.
303. Wachters F M, Winette T.A. Van Der Graaf, Groen H J M (2004) Cardiotoxicity in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated with Platinum and Non-platinum Based Combinations as. *Anticancer Research* 24: 2079–2084.
304. Wakeling A E, Guy S P, Woodburn J R, Ashton S E, Curry B J, Barker A J, et al. ZD1839 (Iressa): An Orally Active Inhibitor of Epidermal Growth Factor Signaling with Potential for Cancer Therapy.
305. Wan C, Zhang C, Tu X, Feng C, Tang W, Luo J, et al. (2008) Validation of the Simplified Chinese Version of the Quality of Life Instrument EORTC QLQ-LC43 for Patients with Lung Cancer. *Cancer Investigation* 26: 504–510.
306. Wang J, Lin W, Cui J (2002) Quality of life and its related factors in patients with lung or breast cancer. *Chinese Journal of Clinical Psychology* 10: 176–178.
307. Welter S, Schwan A, Cheufou D, Darwiche K, Christoph D, Eberhardt W, et al. (2013) Midterm Changes in Quality of Life: A Prospective Evaluation After Open Pulmonary Metastasectomy. *The Annals of Thoracic Surgery* 95: 1006–1011.
308. Wennman-Larsen A, Tishelman C, Wengström Y, Gustavsson P (2007) Factors Influencing Agreement in Symptom Ratings By Lung Cancer Patients and Their Significant Others. *Journal of Pain and Symptom Management* 33: 146–155.
309. Wheatley-Price P, Maître A Le, Ding K, Leighl N, Hirsh V, Seymour L, et al. (2010) The Influence of Sex on Efficacy, Adverse Events, Quality of Life, and Delivery of Treatment in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Non-small Cell Lung Cancer Chemotherapy Trials. *Journal of Thoracic Oncology* 5: 640–.
310. Widder J, Bantema-Joppe E, Ubbels F, Wiegman E, Langendijk J A (2010) Health-related quality of life and pulmonary symptoms after SBRT for early lung cancer and lung metastases. *Radiotherapy and Oncology* 108: 320–325.
311. Widder J, Postmus D, Ubbels J F, Wiegman E M, Langendijk J A (2011) Survival and Quality of Life After Stereotactic or 3D-Conformal Radiotherapy for Inoperable Early-Stage Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 81: e291–e297.

312. Wilhelm C, Neubauer A (2008) Molekulare Tumortherapie. *Der Internist* 49: 581–592.
313. Willke R J, Burke L B, Erickson P (2004) Measuring treatment impact: a review of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in approved product labels. *Controlled Clinical Trials* 25: 535–552.
314. Win T, Sharples L, Wells F C, Ritchie A J, Munday H, Laroche C M (2005) Effect of lung cancer surgery on quality of life. *Thorax*: 234–238.
315. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. (2005) Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 352: 2589–2597.
316. Xará S, Amaral T F, Parente B (2011) Undernutrition and quality of life in non small cell lung cancer patients. *Revista Portuguesa de Pneumologia* 17: 153–158.
317. Yang J C, et al. (2013) Better symptom control, better QOL with afatinib in NSCLC. *PharmacoEconomics & Outcomes News* 683: 10–27.
318. Yang J C-H, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne K J, Mok T S K, et al. (2013) Symptom Control and Quality of Life in LUX-Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/Pemetrexed in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *Journal of Clinical Oncology* 31: 3342–3350.
319. Young T, Maher J. (1999) Collecting quality of life data in EORTC clinical trials--what happens in practice? *Psychooncology*: 260–263.
320. Yun Y H, Kim S H, Lee K M, Park S M, Kim Y M (2007) Age, sex, and comorbidities were considered in comparing reference data for health-related quality of life in the general and cancer populations. *Journal of Clinical Epidemiology*: 1164–1175.
321. Yun Y H, Kim Y A, Min Y H, Chang Y J, Lee J, Kim M S, et al. (2012) Health-Related Quality of Life in Disease-Free Survivors of Surgically Treated Lung Cancer Compared With the General Population. *Annals of Surgery* 255: 1000–1007.
322. Zee B C, Mok T, Chak K, Ngan B, Wong H, Johnson P J (2002) Validation and application of a Chinese version of EORTC QLQ-LC13 in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 21 (Pt 2): 247.

323. Zhang T (2008) Effect of TCM therapy for removing toxic substance and unblocking meridians on post-radiation quality of life in 55 patients with lung cancer. *Zhonggou Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 28: 154–157.
324. Zhang T, Ma S-L, Yue J-H (2007) [Clinical study on toxicity-attenuation effect of Yiguan Decoction in treatment of non-small cell lung cancer with NP protocol of chemotherapy]. *Zhonggou Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 27: 396–399.
325. Zhang X, Li L-Y, Mu X-L, Wang S (2004) [ZD1839 (Iressa) in the treatment of non-small cell lung cancer patients]. *Chinese Journal of Lung Cancer* 7: 309–312.
326. Zhou S-w, Ren S-X, Yan L-h, Zhang L, Zhou C-c (2008) [Impact of erlotinib treatment on symptoms and quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 30: 469–472.
327. Zigmond A S, Snaith R P (1983) The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 67: 361–370.
328. Zikos E, Ghislain I, Coens C, Ediebah D E, Sloan E, Quinten C, et al. (2014) Health-related quality of life in small-cell lung cancer: a systematic review on reporting of methods and clinical issues in randomised controlled trials. *Lancet Oncology* 15: e78–e89.
329. Zitzler N, Schulz C, Hofmann H S, Hipp M, Bohrer T, Lindberg P, et al. (2011) Messung der Lebensqualität bei Patienten mit Lungenkarzinom: Aktualisierung des Fragebogenmoduls EORTC QLQ-LC13; Assessment of quality of life in patients with lung cancer: Updating the questionnaire module EORTC QLQ-LC13. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie*: 154–159.
330. Zou Y, Xiong H, Yu S (2009) Improvements of quality of life in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *The Chinese-German Journal of Clinical Oncology* 8: 495–497.
331. Zumtobel M, End A, Bigenzahn W, Klepetko W, Schneider B (2006) Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit einseitiger Rekurrensparese nach thoraxchirurgischen Eingriffen. *Chirurg*: 518–522.

ERKLÄRUNG

Die Dissertation wurde von Herrn Prof. Dr. Koller angeregt und überwacht. Teile der Ergebnisse sind bereits in der unten angeführten Publikation veröffentlicht worden.

Koller M , Warncke S, Hjermstad MJ, Arraras J, Pompili C, Harle A, Johnson CD, Chie WC, Schulz C, Zeman F, van Meerbeeck JP, Kuliš D, Bottomley A; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Group and the EORTC Lung Cancer Group.

Use of the lung cancer-specific Quality of Life Questionnaire EORTC QLQ-LC13 in clinical trials:

A systematic review of the literature 20 years after its development.

Cancer. 2015 Dec 15;121 (24):4300-23.

doi: 10.1002/cncr.29682 . Epub 2015 Oct 9. PubMed PMID: 26451520.

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

DANKSAGUNG

Mein herzlichster Dank gilt Prof. Dr. Michael Koller für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung seinerseits. Ebenfalls danken möchte ich Prof. Dr. Schlitt, Direktor der Klinik und Poliklinik für Chirurgie, für die Möglichkeit der Anfertigung der vorliegenden Dissertation in seiner Klinik. Weiterhin danke ich sehr herzlich Herrn Florian Zeman für die Beratung bezüglich der statistischen Auswertung.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir mein Studium ermöglicht und mich auch in sonstiger Hinsicht uneingeschränkt und liebevoll unterstützt haben. Auch danke ich herzlich meiner Schwester Kerstin für die vielen Denkanstöße, die konstruktive Kritik und die fortwährende Motivation. Zuletzt gebührt ein großes Dankeschön meinen Freunden und Mitbewohnern für ihr Interesse und ihre Ideen, die vielen offenen Ohren und aufmunternden Worte.

