

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Konzepte und Ergebnisse der Strahlentherapie des nicht-kleinzelligen
Bronchialkarzinoms bei älteren, multimorbiden Patienten**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Isabell Richter
geboren am 15.05.1993 in Ebersbach

Betreuer/Betreuerin:
Prof. Dr. med. habil. D. Vordermark

Gutachter/ Gutachterin:
apl. Prof. Dr. med. Lutz Müller
PD Dr. med. Tobias Bölling, Georgsmarienhütte

02.03.2021

02.11.2021

Referat

Inwieweit eine leitliniengerechte Standardtherapie bei älteren, multimorbiden Tumorpatienten durchgeführt werden kann, ist Thema intensiver Diskussion. Beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) ist insbesondere die Indikation zur kombinierten Radiochemotherapie (RCT) im Stadium III bei älteren Patienten unscharf definiert. Oft erhalten diese nur eine alleinige Strahlentherapie (RT). An der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Halle wird die RCT bei älteren Patienten unter intensiver Supportivtherapie relativ breit eingesetzt. Für die Therapieentscheidung sind neben dem Alter vor allem Komorbiditäten und Allgemeinzustand der Patienten von Bedeutung. Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der hier eingesetzten Therapiekonzepte bei älteren Patienten im NSCLC Stadium III und ihre Bewertung hinsichtlich des Komorbiditätsprofils, der Therapieverträglichkeit, des Gesamtüberlebens (OS) sowie des progressionsfreien Überlebens (PFS). In die retrospektive Analyse wurden 77 \geq 65-jährige Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen 2011 und 2015 aufgrund ihres NSCLC Stadium III am Universitätsklinikum Halle (UKH) bestrahlt wurden. Der Altersmedian lag bei 74 Jahren. Das mediane OS aller Patienten betrug 12 Monate und das PFS 7,57 Monate. Zwischen den Behandlungsgruppen RCT vs. RT gab es keinen signifikanten Unterschied im OS ($p=0,223$) und PFS ($p=0,331$). Als unabhängige Prognosefaktoren für ein längeres OS stellten sich eine Gesamtstrahlendosis \geq 62 Gy und für ein längeres PFS ein niedriges T-Stadium heraus. Schwerpunkt dieser Dissertation war die Überprüfung einer Adaptation therapeutischer Maßnahmen anhand eines Komorbiditätsindex. Zu diesem Zweck wurde der altersadjustierte Charlson Comorbidity Index (ACCI) genutzt und untersucht, ob Patienten mit einem geringeren Index einen Überlebensvorteil aufwiesen. Leider wurden keine Unterschiede im OS oder PFS festgestellt. Als häufigste Therapietoxizität war eine Grad 2 Dysphagie (68,8%) zu verzeichnen, die signifikant häufiger in der RCT-Gruppe (43,2%) auftrat ($p=0,032$). Zwischen den Altersgruppen wurde keine Unterschied im Hinblick aufgetretener Nebenwirkungen festgestellt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten die Durchführbarkeit einer kombinierten RCT bei älteren Patienten. Für die Therapieentscheidung bedarf es neben dem Alter noch anderer Faktoren wie der Komorbidität, die es zu berücksichtigen gilt. Der ACCI stellte sich in dieser Untersuchung nicht als geeignetes Tool für die Therapiewahl heraus. Es sollte zukünftig ein, speziell für das NSCLC zugeschnittenes Tool zur Erfassung der Komorbiditäten entwickelt und bei älteren Patienten ein umfassendes, geriatrisches Assessment durchgeführt werden.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Klassifikation	2
1.2	Diagnostik	2
1.3	TNM-Stadieneinteilung.....	4
1.4	UICC-Stadium	6
1.5	Therapieoptionen der Patienten im NSCLC Stadium III	7
1.5.1	Operable Stadien IIIA	8
1.5.2	Lokal fortgeschrittene Stadien	8
1.6	Nebenwirkungen der Radiochemotherapie	9
1.7	Die Rolle der Komorbidität.....	10
1.8	Besonderheit älterer Patienten.....	11
1.9	Empfehlungen für die Behandlung älterer Patienten	11
2	Zielstellung	13
3	Patienten und Methoden	14
3.1	Patientenkollektiv und Datenerhebung	14
3.2	Der Erfassungsbogen	15
3.2.1	Erfassung der Therapienebenwirkungen.....	16
3.2.2	Erfassung des Allgemeinzustandes	16
3.2.3	Erfassung der Komorbiditäten	17
3.3	Statistische Methoden	18
4	Ergebnisse	20
4.1	Patientencharakteristika	20
4.2	Alter	21
4.3	Tumorcharakteristika	22
4.4	Komorbidität	23
4.5	Karnofsky-Index	25
4.6	Therapiekonzepte	25
4.6.1	Strahlentherapie.....	26
4.6.2	Chemotherapie	27
4.6.3	Strahlentherapie versus Chemotherapie	27
4.6.4	Kuratives vs. palliatives Therapiekonzept	29
4.7	Verträglichkeit der Therapie	29

4.7.1	Therapieebenenwirkungen.....	30
4.7.2	Hämatotoxizität.....	33
4.7.3	Therapieabbrüche und Konzeptänderungen.....	35
4.8	Tumorrezidiv und Fernmetastasierung.....	35
4.9	Überlebenszeitanalysen.....	36
4.9.1	Gesamtüberleben.....	36
4.9.2	Überleben in Subgruppen.....	37
4.9.3	Progressionsfreies Überleben.....	44
5	Diskussion.....	52
5.1	Patienten- und Tumorcharakteristika.....	52
5.2	Therapiekonzepte älterer Patienten mit NSCLC III.....	52
5.3	Therapieverträglichkeit.....	54
5.4	Rezidivrate und Fernmetastasierung.....	56
5.5	Überleben.....	56
5.5.1	Überleben und Strahlentherapiedosis.....	57
5.5.2	Überleben und Therapiemodalität.....	58
5.5.3	Überleben und Alter.....	59
5.5.4	Überleben und Tumorcharakteristika.....	59
5.5.5	Überleben und Behandlungskonzept.....	60
5.6	Progressionsfreies Überleben.....	61
5.7	Die Rolle der Komorbidität.....	62
5.8	Individualisierung der Therapiewahl älterer Patienten.....	64
5.9	Ausblick/ Fazit.....	66
5.10	Limitationen.....	67
6	Zusammenfassung.....	69
7	Literatur.....	70
8	Thesen.....	76
9	Anhang.....	77

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AICC	altersadjustierter Carlson-Comorbidity-Index
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZ	Allgemeinzustand
CCI	Carlson-Comorbidity-Index
CGA	Comprehensive Geriatric Assessment
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
ECI	Elixhauser-Komorbiditätsindex
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Einzeldosis
FEV1	Einsekundenkapazität
GD	Gesamtdosis
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
Gy	Gray
IADL	instrumentelle Alltagsaktivitäten
IARC	Internationale Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer)
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitszustände (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Conditions)
JÜR	Jahresüberlebensrate
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky-Index (Karnofsky Performance Score)
M	Monate
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Microsoft
n	Anzahl
NCDB	National Cancer Database
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
P	p-Wert

pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PS	Performance-Status
PTV	Planning-Target-Volumen
RKI	Robert Koch- Institut
RT	Radiotherapie
RCT	Radiochemotherapie
SCS	Simplified Comorbidity Score
t	Zeit
Tab.	Tabelle
TNM	Tumor Nodes (Lymphknoten) Metastasen-Klassifikation
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UKH	Universitätsklinikum Halle (Saale)
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

1 Einleitung

Die Datenlage zur Behandlung älterer Krebspatienten ist begrenzt, da diese in klinischen Studien oft unterrepräsentiert sind (Pallis et al. 2014). Doch die Anzahl älterer Patienten steigt aufgrund des demografischen Wandels immer weiter an, so auch die Prävalenz der Krebserkrankungen. Im Jahr 2016 lag das mediane Alter weiblicher Lungenkrebspatienten zum Diagnosezeitpunkt bereits bei 69 und das der Männlichen bei 70 Jahren (RKI und GEKID 2019). Vor dem Hintergrund, dass unsere Gesellschaft immer älter wird, ist die Notwendigkeit einer an das Alter angepassten Behandlung klar ersichtlich. Zurzeit werden bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) minimalinvasive Eingriffe vorgenommen, ein spezielles Behandlungskonzept der Strahlen- und Chemotherapie, sowie palliativmedizinische Versorgungsansätze verfolgt (Steins und Vordermark 2015). In den letzten Jahren gewinnen die molekular zielgerichteten Therapien sowie die Behandlungsmöglichkeiten mit Immun-Checkpoint – Inhibitoren zunehmend an Bedeutung (Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Inwieweit bei älteren Patienten jedoch eine leitliniengerechte Behandlung durchführbar ist, ist unklar und wird kontrovers diskutiert (Steins und Vordermark 2015).

Bei etwa jedem Vierten aller männlichen Krebspatienten handelt es sich um ein Bronchialkarzinom. Es ist somit weltweit betrachtet die häufigste Krebsart und auch Krebstodesursache bei Männern. An dieser Tumorart versterben in Deutschland etwa 24 % der männlichen und fast 16 % der weiblichen Krebspatienten. Damit steht Lungenkrebs bei Frauen, dicht nach dem Brustkrebs (18%), an zweiter Stelle der tumorbedingten Todesursachen. Die Inzidenz weiblicher Patientinnen stieg 2016 mit etwa 52 je 100.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Europa stetig an. Detaillierte Prognosen zeigen einen kontinuierlichen Anstieg an Neuerkrankungen in den nächsten Jahren (RKI und GEKID 2019). Trotz des Rückgangs der Sterblichkeitsrate verursachte Lungenkrebs 2017 in den Vereinigten Staaten mehr Todesfälle als Brust-, Prostata-, Darm-, und Hirntumore zusammen (Siegel et al. 2020). In Deutschland ist Lungenkrebs nach der koronaren Herzkrankheit und dem Myokardinfarkt die dritthäufigste Todesursache bei Männern (Statistisches Bundesamt 2017).

Zigarettenrauchen gilt als Hauptrisikofaktor für das Bronchialkarzinom, was sich darin widerspiegelt, dass über 85% aller Lungenkrebspatienten Raucher sind. Dabei bestimmen Dauer und Konsummenge die Höhe dieses Risikos. Auch das Passivrauchen erhöht das Risiko. Für etwa 5% der Bronchialkarzinome sind berufliche Kanzerogene verantwortlich, an führender Stelle Asbest (RKI und GEKID 2019). Des Weiteren beeinflusst auch die genetische Prädisposition die Wahrscheinlichkeit der Tumorentstehung. Retrospektive Analysen weisen

auf eine familiäre Häufung von Bronchialkarzinomen hin, mit bis zu dreifach erhöhtem Risiko. Die Prognose des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ist trotz fortschrittlicher Behandlungsmöglichkeiten weiterhin sehr schlecht. Bereits zwei Drittel aller Patienten sind bei Klinikaufnahme inoperabel. Von dem restlichen Drittel erweist sich ein Teil während der OP als inoperabel. Trotz einem wachsenden Repertoire an Behandlungsmöglichkeiten, wie z.B. molekular zielgerichteter Therapien, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate neu erkannter Lungenkarzinome derzeit lediglich 15% (Herold 2019).

1.1 Klassifikation

Die langfristig verwendete Unterteilung in kleinzelliges- und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) wurde durch die histologisch basierte Klassifikation nach WHO/IARC in Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom und neuroendokrine Tumore erneuert. Innerhalb dieser Gruppen werden zum Teil weitere Varianten differenziert. Die Aufnahme der neuroendokrinen Tumore der Lunge in die Gruppe der Bronchialkarzinome ist neu. Sie umfasst das Karzinoid, das aggressive kleinzellige Bronchialkarzinom sowie das großzellige neuroendokrine Karzinom (Onkopedia 2019).

1.2 Diagnostik

Zur Basisdiagnostik zählen nach S3-Leitlinie die Anamnese und klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen, das Röntgenthorax in zwei Ebenen, das Spiral-CT, die Bronchoskopie und eine Sonografie des Abdomens. Bei der Anamnese sind unbedingt die Rauchergewohnheiten (Angabe in sog. "pack-year" = Packungsjahre: Konsum von 20 Zigaretten am Tag pro Jahr entspricht einem pack-year) sowie die beruflich bedingte Schadstoffexposition zu erfragen. Klassische Symptome sind ein allgemeines Schwächegefühl, Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß, aber auch Husten oder Luftnot. Jedoch wird aufgrund der unspezifischen Symptomatik im Frühstadium der Lungenkrebs in den meisten Fällen erst zu spät diagnostiziert. Hämoptysen oder Schmerzen kommen erst im Spätstadium vor. Die Erfassung des Allgemeinzustandes (AZ) der Patienten erfolgt mit Hilfe des Karnofsky-Index (KPS) oder des ECOG/WHO-Performance-Status. Auf die routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern wie z.B. CEA oder NSE wird aufgrund geringer Sensitivität und Spezifität verzichtet. Labortechnisch wird das Blutbild inklusive Differentialblutbild, den Elektrolyten, Nieren- und Leberparameter, sowie die Gerinnungswerte bestimmt (Leitlinienprogramm Onkologie 2018).

Bei Verdacht auf ein Bronchialkarzinom erfolgt zunächst eine Röntgenthoraxaufnahme in zwei Ebenen. Diese liefert erste Hinweise auf das Vorliegen eines Tumors. Aufgrund der besseren Auflösung folgt ein CT des Thorax, um die exakte Tumorgöße und den Lymphknotenstatus zu bestimmen. Ausschlaggebend für die Therapie ist die histologische Diagnose. Die Histologiegewinnung erfolgt durch eine Biopsie mittels Bronchoskopie (Arastéh 2013). Vor einem operativen Eingriff muss in jedem Fall eine Lungenfunktionsdiagnostik stattfinden. Eine schlechte Lungenfunktion ist eine Kontraindikation für eine Lungenteilresektion (funktionelle Inoperabilität). Eine Pneumektomie ist möglich bei einer Einsekundenkapazität (FEV1) >2,0 Liter (80% des Soll) und eine Lobektomie bei FEV1 >1,5 Liter (60% des Soll). Bei beiden Verfahren sollte eine Diffusionskapazität von >60% vorliegen (Herold 2019).

Die Ausbreitungsdiagnostik wird als Staging bezeichnet. Verschiedene Verfahren stehen dafür zur Verfügung. Zur Beurteilung der Ausdehnung des Primärtumors und der Erfassung von Lymphknotenmetastasen wird eine CT-Untersuchung mit Kontrastmittel von Thorax und Oberbauch durchgeführt. Aufgrund der höheren Weichteilauflösung erfolgt die Beurteilung der Brustwandinfiltration mit dem MRT. Auch zur Detektion von Hirnmetastasen ist das MRT dem CT überlegen (Goeckenjan et al. 2010). Zum Nachweis bzw. Ausschluss von Lymphknoten- und Fernmetastasen kann die Positronenemissionstomografie (PET) zur Anwendung kommen, da Tumore einen stark erhöhten Glukosestoffwechsel besitzen. Dieser kann mittels Fluor-18-Fluorodesoxyglukose als Tracer auffindig gemacht werden. Ein gesteigerter Glukosemetabolismus kommt allerdings auch bei inflammatorischen Erkrankungen, wie Tuberkulose oder Sarkoidose vor und sollte dahingehend kritisch betrachtet werden. Da es sich bei dem Tracer um ein Glukoseanalogon handelt, kann bei einer diabetischen Stoffwechsellage diese Untersuchung nicht durchgeführt werden. Als Alternative wird eine Knochenszintigrafie plus CT Abdomen oder plus Sonografie Abdomen oder ein Ganzkörper-MRT durchgeführt, um extrathorakale Metastasen zu finden. Da der pathologische Zusammenhang mit diversen genetischen Variationen, wie z.B. EGFR-Mutationen sowie ALK- und ROS1-Translokationen oder BRAF V600-Mutationen immer genauer erforscht, erkannt und dadurch auch therapeutisch relevant wird, sollten dahingehend genomische Screenings vorgenommen werden. Ebenso ist die immunhistochemische Testung einer PD-L1-Expression von entscheidender Bedeutung für die Therapieplanung, da es dahingehend neue Behandlungsmöglichkeiten gibt (Leitlinienprogramm Onkologie 2018).

1.3 TNM-Stadieneinteilung

1931 wurde das TNM-System erstmals von den schweizer Radiologen Schinz und Zuppinger vorgeschlagen. Die erste Anwendung fand 1943 statt. Durch die UICC (Union Internationale Contre le Cancer) wurde es zur heutigen Basis der Stadieneinteilung von Karzinomen erklärt.

Die TNM-Klassifikation befindet sich im stetigen Wandel und wird den aktuellen klinischen Erkenntnissen angepasst (Sauer 2010). Zur Aktualisierung der TNM-Klassifikation für Lungenkarzinome hat die International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) nun neue Daten basierend auf 94.708 Fällen von 35 Quellen aus 16 Ländern analysiert. Mit dem 01.07.2017 trat die neue 8. TNM-Klassifikation in Kraft und löste die vorhergehende Klassifikation von 2010 ab. Neuerungen finden sich dabei in den T- und M-Deskriptoren. So werden Tumore, die größer als 7 cm sind, jetzt in das Stadium T4 eingegliedert. Beim M-Status werden aktuell auch solitäre oder multiple Metastasen in einem oder mehreren Organen berücksichtigt. Diese Unterteilung findet neuerdings in M1a- M1c statt (Harms et al. 2017). Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv wurde vor 2017 betrachtet und somit nach der siebenten TNM-Klassifikation eingeteilt. Alle Änderungen im Detail werden in den Tabellen gegenübergestellt.

Tab. 1 TNM-Klassifikation 7 vs. 8. Auflage: T-Stadium (vgl. Harms et al. 2017)

TNM-Klassifikation, 7. Auflage			TNM-Klassifikation, 8. Auflage		
T1	-	Tumor ≤3 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)	T1	-	Tumor ≤3 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)
-	T1a	Tumor ≤2 cm in größter Ausdehnung	-	T1a	Tumor ≤1 cm in größter Ausdehnung
-	T1b	Tumor >2 cm, aber ≤3 cm in größter Ausdehnung	-	T1b	Tumor >1 cm, aber ≤2 cm in größter Ausdehnung
-	-	-	-	T1c	Tumor >2 cm, aber ≤3 cm in größter Ausdehnung
T2	-	Tumor mehr >3 cm, aber ≤7 cm in größter Ausdehnung oder mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen:	T2	-	Tumor >3 cm, aber ≤5 cm in größter Ausdehnung oder mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen:
-	-	Tumor befällt Hauptbronchus, ≥2 cm distal der Carina	-	-	Tumor befällt Hauptbronchus, unabhängig von der Entfernung zur Carina, aber ohne die Carina selbst zu befallen
-	-	Tumor infiltriert viszerale Pleura	-	-	Tumor infiltriert viszerale Pleura
-	-	Assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge	-	-	Assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung unabhängig von der Ausdehnung
-	T2a	Tumor >3 cm, aber ≤5 cm in größter Ausdehnung	-	T2a	Tumor >3 cm, aber ≤4 cm in größter Ausdehnung
-	T2b	Tumor >5 cm, aber ≤7 cm in größter Ausdehnung	-	T2b	Tumor >4 cm, aber ≤5 cm in größter Ausdehnung
T3	-	Tumor >7 cm in größter Ausdehnung oder mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen:	T3	-	Tumor >5 cm, aber ≤7 cm in größter Ausdehnung oder mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen:
-	-	Brustwand (eingeschlossen Sulcus-superior-Tumoren), parietale Pleura, Zwerchfell, Nervus phrenicus, mediastinale Pleura, parietales Perikard; oder Tumor im Hauptbronchus <2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge oder separater Tumorknoten im selben Lappen wie der Primärtumor	-	-	Brustwand (eingeschlossen Sulcus-superior-Tumoren), parietale Pleura, Nervus phrenicus, parietales Perikard; oder separater Tumorknoten im selben Lappen wie der Primärtumor
T4	-	Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, großes Gefäße (distal des parietalen Perikards), Trachea, N. laryngealis recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; vom Primärtumor getrennter Tumorknoten in einem anderen Lappen derselben Seite	T4	-	Tumor >7 cm in größter Ausdehnung oder mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, Zwerchfell, große Gefäße (distal des parietalen Perikards), Trachea, N. laryngealis recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; vom Primärtumor getrennter Tumorknoten in einem anderen Lappen derselben Seite

Tab. 2 TNM-Klassifikation 7 vs. 8. Auflage: N-Status (vgl. Harms et al. 2017)

TNM-Klassifikation, 7. Auflage			TNM-Klassifikation, 8. Auflage		
N1	-	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)	N1	-	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)
-	-	-	-	N1a	Ein Lymphknoten (einer als N1-definierten Lymphknotenstation) befallen
-	-	-	-	N1b	>1 Lymphknoten (einer als N1-definierten Lymphknotenstation) befallen
N2	-	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten	N2	-	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
-	-	-	-	N2a1	Ein Lymphknoten (einer als N2-definierten Lymphknotenstation) befallen <i>ohne</i> Befall eines Lymphknotens einer als N1-definierten Lymphknotenstation
-	-	-	-	N2a2	Ein Lymphknoten (einer als N2-definierten Lymphknotenstation) befallen <i>mit</i> Befall eines Lymphknotens einer als N1-definierten Lymphknotenstation
-	-	-	-	N2b	>1 Lymphknoten (einer als N2-definierten Lymphknotenstation) befallen
N3	-	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten	N3	-	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten

Bei der Prüfung der N-Deskriptoren stellte sich heraus, dass diese das Überleben und die Prognose adäquat abbilden. In der achten Auflage wurden weitere Subtypen unterteilt, je nachdem wie viele Lymphknoten in einem Lymphknotenpaket befallen sind. Die Änderungen (Tab. 3) traten mit der neuen TNM-Klassifikation in Kraft (Asamura et al. 2015).

Tab. 3 TNM-Klassifikation 7 vs. 8. Auflage: M-Status (vgl. Harms et al. 2017)

TNM-Klassifikation, 7. Auflage			TNM-Klassifikation, 8. Auflage		
M0	-	Keine Fernmetastasen	M0	-	Keine Fernmetastasen
M1	-	-	M1	-	-
-	M1a	Vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem kontralateralen Lungenlappen; Tumor mit Pleurametastasen oder malignem Pleura- oder Perikarderguss	-	M1a	Vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem kontralateralen Lungenlappen; Tumor mit Pleurametastasen oder malignem Pleura- oder Perikarderguss
-	M1b	Andere Fernmetastasen	-	M1b	Einfache (singuläre) Metastasen in einem Organ
-	-	-	-	M1c	Mehrere Metastasen in einem Organ oder eine/ mehrere Metastasen in mehr als einem Organ

1.4 UICC-Stadium

Für die Planung der Therapie, zur Prognoseabschätzung und zur Qualitätssicherung sollen alle Patienten in die UICC-Stadien eingeteilt werden (Goeckenjan et al. 2010). In den letzten Jahren fanden Änderungen in der Stadieneinteilung statt. Das bis 2015 betrachtete Patientenkollektiv dieser Studie wurde auch hier nach der vorhergehenden UICC 7-Klassifikation eingeteilt. Die Gültigkeit der neuen UICC 8-Klassifikation besteht unter der Mitarbeit von IASLC/AJCC und UICC ab dem 01.01.2017. Sie wurde aufgrund der Datenlage von beinahe 100.000 Patienten überarbeitet (Onkopedia 2019). Um die Änderungen zu veranschaulichen, wurde die bis 2017 und für diese Untersuchung gültige 7. Auflage (Tab. 4) mit den Kriterien der 8. UICC-Auflage (Tab. 5) verglichen.

Tab. 4 Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 7 (UICC 7. Auflage, 2009)

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Metastasen
0	Tis	N0	M0
Ia	T1	N0	M0
Ib	T2	N0	M0
IIa	T3	N0	M0
IIb	T4	N0	M0
IIIa	Jedes T	N1	M0
IIIb	Jedes T	N2	M0
VI	Jedes T	Jedes N	M1

Tab. 5 Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8 (UICC 8. Auflage, 2017)

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Metastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a (ml)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-c	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-c	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
	Jedes T	Jedes N	M1b
IVB	Jedes T	Jedes N	M1c

1.5 Therapieoptionen der Patienten im NSCLC Stadium III

In den S3-Leitlinien umfasst der Abschnitt Therapieoptionen mehr als 70 Seiten. Daraus lässt sich auf die Komplexität dieses Themas schließen. Die S3-Leitlinien von 2010 wurden überarbeitet und 2018 veröffentlicht. Derzeit werden neue Behandlungsansätze untersucht. Insbesondere im Stadium III bestehen viele Ansätze, da es sehr heterogene Gruppen gibt. Die Wahl der Behandlung erfolgt stadienabhängig unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der Komorbiditäten und der Lungenfunktion der Patienten. Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv wurde nach der 2010 gültigen S3-Leitlinie behandelt. Im Allgemeinen wird ein kurativer Therapieansatz bis Stadium IIIA₃ verfolgt.

Therapie der Wahl ist wenn möglich, die operative Entfernung des Tumors. Bei inoperablen Tumoren besteht die Möglichkeit einer kombinierten Radiochemotherapie (RCT) oder einer alleinigen Strahlentherapie (RT) (Goeckenjan et al. 2010).

1.5.1 Operable Stadien IIIA

Die Besonderheit dieses Stadiums ist die Unterteilung des N2-Status in vier Subgruppen. Für Therapie und Prognose ist dies von immenser Bedeutung. Die Therapie der Wahl bei Patienten im klinischen Stadium T3 N1, T4 N0 oder T4 N1 ist, wie im Stadium I und II, die Operation mit anschließender adjuvanter cisplatinhaltiger Chemotherapie (Onkopedia 2019). Bei Patienten mit N2-Status empfiehlt sich nach R0-Resektion ebenfalls eine adjuvante Chemotherapie (IIIA1 bzw. IIIA2). Sind die mediastinalen Lymphknoten mit befallen, besteht die Möglichkeit für eine postoperative Mediastinalbestrahlung (Goeckenjan et al. 2010).

1.5.2 Lokal fortgeschrittene Stadien

Besonders in den interoperablen Stadium IIIA, IIIB und IIIC sind die Therapieoptionen unscharf definiert. Es handelt sich um eine sehr heterogene Gruppe von Patienten. Als Goldstandard gilt die kombinierte Radiochemotherapie, wenn es Allgemeinzustand und Tumorausdehnung ermöglichen. Sowohl die bevorzugte simultane (Chemotherapie und gleichzeitige Bestrahlung) als auch die sequentielle Radiochemotherapie (erst 2-4 Chemotherapiezyklen, dann Bestrahlung) verbessern das mediane Langzeitüberleben des Patienten signifikant und sind der alleinigen Strahlentherapie überlegen. Als Kombinationspartner für eine cisplatinbasierte Chemotherapie haben sich Etoposid und Vincaalkaloide bewährt. Appliziert werden zwei Zyklen einer voll dosierten Kombinationschemotherapie mit Zyklusintervall von 3-4 Wochen. Die Strahlentherapie erfolgt typischerweise mit einer Gesamtdosis (GD) von 60 bis 66 Gray (Gy) bei einmal täglicher Fraktionierung. Bei einer Einzeldosis (ED) von 2 Gy beträgt die Behandlungsdauer meist zwischen sechs und sieben Wochen. Patienten, die für kurative Therapiekonzepte nicht geeignet sind, bekommen eine palliative thorakale Strahlentherapie (Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Diese Empfehlungen galten auch für den Zeitraum des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs.

Auf Grundlage positiver Ergebnisse der PACIFIC-Studie (verlängertes progressionsfreies Überleben) hat sich aktuell die Therapie mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Durvalumab etabliert. Die Gabe sollte zeitnah, bei Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$, ohne Pneumonitis oder Krankheitsprogress, nach definitiver Radiochemotherapie erfolgen (Onkopedia 2019).

Darvalumab ist ein anti-PD-L1 monoklonaler Antikörper, der die immunsuppressive Wirkung durch Bindung von PD-L1 an PD-1 und CD80 blockiert. Somit wird es T-Zellen ermöglicht, Tumorzellen zu erkennen und abzutöten. Es wird davon ausgegangen, dass eine Chemo- sowie Strahlentherapie die PD-L1-Expression in Tumorzellen hochreguliert, was die T-Zellaktivität hemmt. Eine Blockade des PD-L1 reaktiviert die T-Zellen und verbessert somit die Immunantwort (Antonia et al. 2018).

1.6 Nebenwirkungen der Radiochemotherapie

Die unerwünschten Therapiewirkungen treten nach der Bestrahlung in der Regel nur lokal auf. Sie sind abhängig von der Strahlendosis, der Größe des Bestrahlungsfeldes sowie der Empfindlichkeit der zu bestrahlenden Organe. In der Strahlentherapie wird zwischen akuten und chronischen Nebenwirkungen unterschieden. Definitionsgemäß handelt es sich bis zum 90. Tag nach Therapieende um akute Nebenwirkungen (Wannenmacher et al. 2013). Akute Strahlenreaktionen bilden sich in der Regel wieder vollständig zurück. Das klinische Bild gleicht einer abakteriellen Entzündung mit Entstehung einer Strahlendermatitis oder sonnenbrandähnlicher Hautrötungen (Erythem). In unseren Zellen treten eine Reihe von molekularen Stressreaktionen auf. Betroffen sind vor allem die Stamm- und unreifen Transitzellen. Es kommt zu einem Zell- und daraus folgendem Funktionsverlust. Da auch Zellen der kleinen Blut- und Lymphgefäße betroffen sind, kommt es meist zu Mikrozykulationsstörungen, Vasodilatation, Permeabilitätsstörungen oder Ödembildung (Sauer 2010). Zudem besteht die Möglichkeit, dass sich klinisch eine Strahlenpneumonitis, Schleimhautentzündungen (Stomatitis, Ösophagitis) oder Dysphagie manifestiert. Auch Übelkeit, Erbrechen und allgemeines Erschöpfungsgefühl (Fatigue) können auftreten.

Progressive Spätfolgen einer Bestrahlung treten nach mehr als 90 Tagen auf und entstehen mitunter selbst noch Jahre nach der Bestrahlung. Die Spätfolgen gehen entweder direkt aus akuten Nebenwirkungen hervor oder entwickeln sich erst später unabhängig davon (Wannenmacher et al. 2013). Betroffen sind dabei vor allem Binde-, Muskel- oder Knochengewebe im bestrahlten Gebiet. Folglich kommt es zu Organparenchymschäden, Fibrosierung des Bindegewebes und zu Schädigung der Kapillarendothelien. Letzteres führt beispielsweise zu Teleangiektasen, Wandsklerose und Lumeneinengung. Daraus resultiert eine Unterversorgung des Gewebes mit Blut, was wiederum zu Nekrosen und Ulzera bis hin zu Infektabwehrschwäche führt (Sauer 2010). Eine typische klinische Manifestation der chronischen Spätfolge an der Lunge ist das Auftreten einer Lungenfibrose. Wird das Knochenmark bestrahlt, besteht die Gefahr einer Anämie, Thrombozytopenie oder Leukozytopenie. Außerdem kann es zu Funktionsstörungen der Organe im Bestrahlungsbereich

oder zu Zweitmalignomen kommen (Wannenmacher et al. 2013). Mit Hilfe von Fraktionierung wird versucht diese Spätfolgen zu vermeiden (Sauer 2010).

Bei einer cisplatinhaltigen Therapie müssen Nebenwirkungen wie Übelkeit und starkes, langanhaltendes Erbrechen sowie Nierenschäden berücksichtigt werden. Mäßiger ausgeprägt als bei Carboplatin ist die Hemmung der Blutbildung im Knochenmark, die unter Therapie zu Anämie, Thrombozytopenie oder Leukopenie führen kann. Das eingesetzte Navelbine enthält den Wirkstoff Vinorebelin. Dosislimitierend ist vor allem die Hemmung der Blutbildung im Knochenmark (Myelosuppression). Gehäuft kommt es auch zu Neurotoxizität mit Verschwinden von Sehnenreflexen, Störungen der Motorik und Sensorik, Parästhesien oder Hirnnervenschäden. Auch mit Übelkeit und Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Appetitlosigkeit, Haarausfall oder Müdigkeit muss gerechnet werden (Aktories 2013).

1.7 Die Rolle der Komorbidität

Die Rolle der Nebenerkrankungen spielt bei der Entscheidung der Therapieoption eine entscheidende Rolle (Pallis et al.2014; Steins und Vordermark 2015). Mehrere Studien belegen, dass Komorbiditäten einen wichtigen prognostischen Faktor für z.B. das Gesamtüberleben und die Therapieverträglichkeit einnehmen (Firat et al. 2002; Extermann 2000; Hall et al. 2004). Um die Komorbidität des Patienten zu objektivieren und somit eine geeignete Therapieentscheidung zu treffen, sollte ein geeignetes Tool entwickelt werden, welches den Schweregrad der Begleiterkrankung mit abbildet.

Der Charles Comorbidity Index (CCI) ist in der onkologischen Literatur weit verbreitet und gut validiert. Er ist eine Methode, um Komorbiditäten von Patienten auf Grundlage der Diagnosecodes der Internationalen Klassifikation von Krankheiten (ICD) zu kategorisieren. Der Index beinhaltet 19 Erkrankungen, die auf Grundlage des Ein-Jahres Mortalitätsrisikos mit 1 bis 6 gewichtet sind. Je höher der Index, desto mehr Komorbiditäten liegen bei dem Patienten vor und umso höher ist sein Mortalitätsrisiko. Mit Hilfe des CCI soll die Behandlungen von Krebspatienten verbessert werden (Hall et al. 2004). Da das Zusammenspiel von Alter und Komorbidität im Hinblick auf die Lebenserwartung zunehmend an Bedeutung gewinnt, wurde in der vorliegenden Arbeit der CCI nach dem Alter adjustiert. Unter Verwendung des altersadjustierten Charlson Comorbidity Index (ACCI) wurde untersucht, ob höhere Werte mit schlechterem Gesamtüberleben oder höherer Therapietoxizität verbunden sind.

1.8 Besonderheit älterer Patienten

Chronologisch betrachtet beginnt die Altersmedizin nach Erreichen des 65. Lebensjahres. Durch die kontinuierliche Zunahme der durchschnittlichen Lebenserwartung von etwa 3 Monaten pro Kalenderjahr der Geburt, verschiebt sich die Definition "alt" in Richtung höherer Lebensjahre (Sieber 2007). Dies erfordert eine stärkere Individualisierung und Ausrichtung auf den jeweiligen Patienten, welche sich an Komorbiditäten, Allgemeinzustand und biologischem Alter anpassen sollte (Steins und Vordermark 2015).

Walter und Kollegen beschrieben das Risiko einer Unterversorgung älterer Patienten bei der Therapie von Bronchialkarzinomen aufgrund bestehender, altersabhängiger Versorgungsunterschiede. Die Wahrscheinlichkeit eine tumorrelevante Behandlung (Radiotherapie, Chemotherapie oder Tumorresektion) zu bekommen, war mit fortschreitendem Alter signifikant geringer. Zwei Drittel der älteren Krebspatienten ohne Metastasen erhielten keine tumorrelevante Behandlung, bei Patienten < 65 Jahren jedoch nur zwischen 3 und 7% (Walter et al. 2019). Obwohl die kombinierte Radiochemotherapie anstelle der alleinigen Strahlentherapie für Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium III bevorzugt empfohlen wird (Leitlinienprogramm Onkologie 2018), gibt es derzeit keine eindeutig festgelegte Standardbehandlung für ältere Patienten.

1.9 Empfehlungen für die Behandlung älterer Patienten

Trotz der hohen Inzidenz des Bronchialkarzinoms bei älteren Patienten ist bekannt, dass dieses Kollektiv in klinischen Studien oft unterrepräsentiert ist. Durch die Knappheit der verfügbaren Daten ist es schwierig, evidenzbasierte klinische Empfehlungen für ältere Patienten zu treffen. Aus diesem Grund startete die Europäische Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs (EORTC) gemeinsam mit der Internationalen Gesellschaft für Geriatrische Onkologie (SIOG) im Jahr 2010 ein Expertengremium, das ein Konsens-Gutachten für die Therapie von älteren Lungenkrebspatienten veranlasste. Älteren Patienten im guten Allgemeinzustand wird eine kombinierte Radiochemotherapie empfohlen. Prospektive Studien unterstützten die Verwendung einer carboplatinhaltigen Kombinationschemotherapie. Weniger gesunden Patienten wird eine Monotherapie mit Gemcitabin, Vinorebeline oder Taxanen empfohlen (Pallis et al. 2014). Aufgrund mangelnder Daten und erhöhter Toxizität von über 75-Jährigen Patienten sprachen sich die Empfehlungen der S3-Leitlinie von 2010 noch gegen eine simultane Radiochemotherapie aus (Goeckenjan et al. 2010). Laut der aktuellen Version profitieren auch ältere Patienten über 70 Jahren von einer simultanen Radiochemotherapie.

Die für ältere Patienten am besten geprüfte Therapie ist die Kombination mit Carboplatin/Etoposid (Leitlinienprogramm Onkologie 2018).

Leitlinie und das Expertengremium stimmen überein, dass das chronologische Alter nicht die Grundlage für Behandlungsentscheidungen bei älteren NSCLC-Patienten sein sollte. Vielmehr bedarf es der Anwendung eines multidimensionalen, multidisziplinären geriatrisches Assessments (CGA) für eine bessere, individualisierte Behandlung, welche die Lebenserwartung, den Leistungsstatus, Patientenwünsche sowie das Vorhandensein von Komorbiditäten berücksichtigt (Leitlinienprogramm Onkologie 2018; Pallis et al. 2014).

2 Zielstellung

Die seit Jahrzehnten steigende Lebenserwartung und das damit einhergehende hohe Alter vieler Patienten zeigt die Notwendigkeit eines altersadaptierten, therapeutischen Behandlungskonzepts. Ältere Patienten sind in klinischen Studien oft ein unterrepräsentiertes Patientenkollektiv (Pallis et al. 2014; Steins und Vordermark 2015). Gegenstand der vorliegenden Dissertation ist daher die Bewertung der Therapiekonzepte älterer Bronchialkarzinompatienten im Stadium III an der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Halle. Es gilt zu untersuchen, ob eine kombinierte Radiochemotherapie bei älteren Patienten durchführbar ist. Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Abhängigkeit der Therapieentscheidung anhand eines Komorbiditäts-Index zu prüfen. Aufgrund der zunehmenden Prävalenz der Komorbiditäten mit steigendem Alter und dem potentiellen Einfluss auf den Behandlungserfolg, wurde der ACCI zur Klassifizierung dieser Studienkohorte genutzt. Relevante Endpunkte dieser Studie sind in erster Linie das Gesamtüberleben, aber auch die Therapieverträglichkeit sowie das progressionsfreie Überleben.

Aus diesen Vorüberlegungen heraus ergaben sich folgende Fragen, die in dieser Studie geklärt werden sollten:

- Welche Therapiekonzepte (Strahlentherapie vs. Radiochemotherapie, Dosierung der Strahlentherapie, Medikamentenwahl und Dosierung der Chemotherapie) kommen in der Klinik für Strahlentherapie bei älteren Patienten mit NSCLC Stadium III zum Einsatz? Wie sind die Therapien im Hinblick auf aktuelle Empfehlungen zu bewerten?
- Welches Komorbiditätsprofil weisen die Patienten auf?
- Wie ist die Verträglichkeit der Therapie (Nebenwirkung, Abbrüche, Konzeptänderung)?
- Welche Ergebnisse werden erreicht (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben)?

Hypothesen:

- Ältere Patienten profitieren von einer kombinierten Radiochemotherapie.
- Die Anzahl der Komorbiditäten hat einen Einfluss auf das Outcome.
- Durch supportive Behandlung besteht eine annehmbare Therapieverträglichkeit.

3 Patienten und Methoden

Im folgenden Kapitel finden sich Erläuterungen zur Datengrundlage. Diese beruhen auf gesammelten Patientendaten und wurden mittels einer dafür erstellten Checkliste (siehe Anhang) ausgewählt. In diesem Zusammenhang erfolgt eine Auswertung dieser Daten, um die Stichprobe hinsichtlich ihrer Tragweite besser beurteilen zu können.

3.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Die Auswahl der Patienten erfolgte anhand der Dokumentation der Universitätsklinik für Strahlentherapie Halle im Radioonkologiesystem Mosaiq. Es wurde eine Liste von Patienten erstellt, die im Zeitraum von 2011 bis 2015 in der dort ansässigen Strahlenklinik aufgrund eines Bronchialkarzinoms behandelt wurden. In diesen fünf Jahren wurden dort insgesamt 722 Lungenkrebspatienten bestrahlt. In die Untersuchung wurden Frauen und Männer eingeschlossen, bei denen ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom Stadium III diagnostiziert wurde und die zum Behandlungszeitpunkt mindestens 65 Jahre alt waren. Daraus ergab sich ein Gesamtkollektiv von 77 Patienten. Alle erhielten ihre Bestrahlung in der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Halle (UKH). Der überwiegende Anteil (n=53) wurde onkologisch im MVZ oder in der Klinik für Innere Medizin im Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau betreut. Fünf Patienten wurden von der Lungenklinik Ballenstedt ans UKH überwiesen. Des Weiteren jeweils vier Patienten vom AMEOS Klinikum Straßfurt und HELIOS Klinikum Eisleben. Drei Patienten aus der Klinik für Innere Medizin I im UKH wurden auch dort bestrahlt. Weitere Überweisungen zur Bestrahlung kamen vom Carl-von-Basedow Klinikum Merseburg (n=3), vom Gesundheitszentrum Bitterfeld-Wolfen (n=2) sowie jeweils einen Patienten vom BG Bergmannstrost Halle, HELIOS Klinik Köthen und vom Hausarzt. Die Patientendaten wurden retrospektiv analysiert.

Zur Erhebung der für die Arbeit relevanten Daten wurde eine Checkliste erstellt (siehe Anhang), inklusive altersadjustiertem Scoring der Komorbiditäten durch den Carlson Comorbidity Index. In Folge dessen wurden die Akten im Archiv angefordert oder im ORBIS gesucht, ausgewertet und anschließend in Excel übertragen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS. Mit Hilfe des ermittelten Median ausgewählter Parameter wurden Gruppen gebildet, um die Ergebnisse besser vergleichen zu können. Als Zielgruppe der Untersuchung legte ich den Fokus auf ein besonderes in klinischen Studien oft unterrepräsentiertes Patientenkollektiv: die „älteren Patienten“.

3.2 Der Erfassungsbogen

Insgesamt umfasst die Checkliste 47 Variablen. Diese beinhaltet allen voran Patientendaten wie Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand (mit dem Karnofsky- Index erfasst), Anzahl eingenommener Medikamente sowie Nikotinabusus. Die Begleiterkrankungen der Patienten wurden mit Hilfe des Charlson Comorbidity Index erfasst, welcher zusätzlich nach dem Alter adjustiert wurde. Als nächstes lag das Augenmerk auf der Diagnostik zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Strahlentherapie. Anhand von Ergebnissen verschiedener bildgebender Verfahren, wie Röntgen/CT Thorax, Bronchoskopie, PET, MRT/CT Schädel, Skelett Szintigrafie sowie Sonografie/CT Abdomen konnte die Tumorage und die TNM-Klassifikation erfasst werden. Nach histologischer Untersuchung des Tumorgewebes ließ sich die Differenzierung in Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, beides gemischt oder großzelliges Karzinom treffen. Alle Patienten kleiner oder größer NSCLC Stadium III wurden ausgeschlossen.

Das Behandlungskonzept umfasste einen kurativ versus palliativen Behandlungsansatz sowie die Unterscheidung in alleinige Strahlentherapie, postoperative Strahlentherapie, simultane oder sequentielle Radiochemotherapie. Um den Effekt der Therapie Radiochemotherapie vs. alleiniger Bestrahlung besser vergleichen zu können, wurden aus den Therapieoptionen zwei Gruppen gebildet. Für die Hauptserie der Strahlentherapie wurde das Datum für den Therapiebeginn, das Planungs-CT und das Therapieende erfasst. Des Weiteren wurde für Haupt- und Boostserie das Planning-Target-Volumen (PTV) in ml sowie Einzel- und Gesamtdosis dokumentiert. Fand eine simultane bzw. sequentielle Chemotherapie statt, wird unterschieden nach folgenden Schemata: Cisplatin/Navelbine, Carboplatin/Taxol, Carboplatin Mono oder Sonstige. Zudem wurden die Anzahl der Zyklen erfasst und dokumentiert, ob eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Chemotherapie notwendig waren.

Für den Verlauf nach der Therapie konnte im Rahmen der Tumornachsorge anhand verschiedener bildgebender Verfahren beurteilt werden, ob und wann es ein lokoregionäres Rezidiv gegeben hat. Des Weiteren wurde das mögliche Vorliegen einer Fernmetastasierung in Gehirn, Lunge, Leber, Skelett oder sonstigen Organen untersucht. Als Ergebnis wurde ermittelt, ob der Patient noch lebt oder sein Sterbedatum dokumentiert wurde. Um dies genau zu erfahren, wurden Anfragen an verschiedene Einwohnermeldeämter gesandt. Des Weiteren wurde erfasst, wann der Patient zuletzt gesehen wurde und ob sein Tod tumorbedingt war.

3.2.1 Erfassung der Therapienebenwirkungen

Die Beurteilung unerwünschter Therapienebenwirkungen erfolgte mithilfe des Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 4.0 „Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen“) und wurden aus der Dokumentation der Patientenakten entnommen. Er beinhaltet die Unterteilung in verschiedene Organsysteme. Mit dessen Hilfe kann der Schweregrad anhand einer Bewertungsskala einer therapiebedingten Nebenwirkung eingeschätzt werden. Die englischsprachige Grundlage wurde auf Deutsch in der Checkliste abgewandelt. Basierend auf allgemeinen Richtlinien wird jede Therapienebenwirkung in Grad 1-5 eingeteilt:

- „None“: Bei dem Patienten lagen keine Nebenwirkungen vor.
- Grad 1: allgemeine, asymptomatische oder milde Symptome, die nur klinisch oder diagnostisch zu beobachten waren; Keine Intervention erforderlich.
- Grad 2: mäßig, minimal, lokal oder nicht invasive Interventionen angezeigt, begrenzte instrumentelle Alltagsaktivitäten (IADL)
- Grad 3: schwere, medizinisch signifikante Nebenwirkungen, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes indiziert; Einschränkung der Selbstversorgung.
- Grad 4: lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention indiziert.
- Grad 5: Tod durch die Therapienebenwirkung bedingt.

Das Hauptaugenmerk bezüglich der Nebenwirkungen lag in dieser Studie auf dem Auftreten von Pneumonitis, Dysphagie, Dyspnoe, Fatigue oder Übelkeit und Erbrechen. Zudem wurde der Nadir des Hämoglobins und die Therapieauswirkung auf die Leukozyten und Thrombozyten evaluiert (erhöht, unverändert oder erniedrigt), um eine therapiebedingte Hämatotoxizität zu erkennen.

3.2.2 Erfassung des Allgemeinzustandes

Die Einteilung des körperlichen Leistungszustands der Patienten erfolgte durch die behandelnden Ärzte nach dem Karnofsky-Index, auch bekannt als Karnofsky Performance Score (KPS) (Karnofsky DA, 1948). Hat der Patient keine Beschwerden, so hat er einen Index von 100%. Die Abstufung erfolgt in zehner Schritten bis minimal 0% (Tab. 6).

Tab. 6 Karnofsky Performance Status (KPS) nach Karnofsky 1948 (Vgl. Karnofsky DA, 1948)

Karnofsky-Index	Zustand des Patienten
100 %	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90 %	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80 %	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome
70 %	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
60 %	Einige Hilfestellungen nötig, selbstständig in den meisten Bereichen
50 %	Hilfe und medizinische Versorgung wird in Anspruch genommen
40 %	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt
30 %	Schwerbehindert. Hospitalation erforderlich.
20 %	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10 %	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0 %	Tod

3.2.3 Erfassung der Komorbiditäten

Der Begriff „Komorbidität“ umschreibt Begleiterkrankungen, an denen der Patient neben seiner Hauptdiagnose leidet. Der Charlson-Comorbidity-Index wurde entwickelt, um die Erfassung der Komorbiditäten zu verbessern und somit eine Abschätzung der Mortalität zu erhalten (Charlson et al. 1987). Hall et al. fertigten 2004 ein Microsoft Excel (MS Excel) Makro für die schnelle und genaue Berechnung der CCI-Score an und prüften die Gültigkeit des Charlson-Comorbidity-Index. Für die meisten wichtigen Krebserkrankungen hat er sich als nützlich erwiesen. Das MS Excel CCI-Makro bietet eine schnelle Methode zur Berechnung der CCI-Punktzahl mit oder ohne Altersanpassungen (Hall et al. 2004). In dieser Arbeit wurde der altersadjustierte Charlson-Comorbidity-Index zur Erfassung der Begleiterkrankungen verwendet. Dieser beinhaltet 19 Krankheiten und berücksichtigt das Alter der Patienten (Tab. 7). Bei „Tumorerkrankungen“ zählten nur die Patienten mit hinein, die neben ihren NSCLC noch eine weitere Tumorerkrankung besaßen.

Tab. 7 Altersadjustierter Charlson-Komorbiditäts-Index (Vgl. Hall WH et al., 2004)

Alter	Bewertung	Punkte
60-69	2	
70-79	3	
80-89	4	
Erkrankung		
Herzinfarkt	1	
Herzinsuffizienz	1	
PAVK	1	
cerebrovaskuläre Erkrankung	1	
Demenz	1	
Chronische Lungenerkrankung	1	
Kollagenose	1	
Ulkuskrankheit	1	
Leichte Lungenerkrankung	1	
Diabetes mellitus (ohne Endothelschäden)	1	
Hemiplegie	2	
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	2	
Diabetes mellitus mit Endothelschäden	2	
Tumorerkrankung	2	
Leukämie	2	
Lymphom	2	
Mäßig und schwere Lebererkrankungen	3	
Metastasierter solider Tumor	6	
AIDS	6	
Summe		

3.3 Statistische Methoden

Mittels der erhobenen, anonymisierten Patientendaten wurde zuerst eine Tabelle mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel (Microsoft Office Excel 2010) erstellt. Diese wurde anschließend für die statistische Analyse in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 24 exportiert. Allgemein ermittelte Patientendaten wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Für nominal/kategorial skalierte Variablen wurden die Häufigkeiten ermittelt. Des Weiteren erfolgte die Erfassung von Lageparametern, wie Mittelwert, Median, Minimum und

Maximum sowie Streuungsparametern, wie z.B. der Standardabweichung für metrische Daten. Als weiteres Verfahren zur Untersuchung von Beziehungen zwischen nominalen Variablen dient die Kontingenzanalyse (Chi-Quadrat-Test). Die Daten werden in Form einer Kreuztabelle angeordnet und analysiert.

Mit Hilfe der Überlebenszeitanalyse wurde das Gesamtüberleben (Overall survival, OS) sowie das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) der Patienten ermittelt. Zur grafischen Darstellung der beiden Endpunkte fanden Überlebenskurven ihre Anwendung. Das mediane Gesamtüberleben wurde mittels Kaplan-Meier-Methode errechnet. Diese ist für kleine Fallzahlen geeignet (Krentz 2002).

In dieser Untersuchung ist das Gesamtüberleben definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum zu Beginn der Strahlentherapie bis zum Eintritt des Ereignisses (Todeszeitpunkt) oder bis zu dem Datum an dem bekannt war, dass der Patient noch lebt (Datum der letzten Anfrage des Einwohnermeldeamtes). Die erzeugten Überlebenskurven sollen einen Überblick auf den Therapieerfolg geben. Außerdem wurden die 1-Jahres, 2-Jahres und 5-Jahres-Überlebensraten (JÜR) bestimmt. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der noch lebenden Patienten werden nach Eintritt des Ereignisses (z.B. Tod oder Rezidiv) immer wieder neu berechnet (Krentz 2002). Als Endpunkt für das progressionsfreie Überleben wurde das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs, Fernmetastasierung oder Tod gesetzt. Zur Feststellung eines Progresses wurden die radiologischen Befunde in den Nachsorgeuntersuchungen hinzugezogen. In der univariaten Analyse wurde die Relevanz potentieller Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben sowie progressionsfreie Überleben geprüft. Um Gruppen zu bilden, wurde der Median metrischer Variablen (Alter, CCI, ACCI, KPS, Gesamtdosis) gebildet und größer vs. kleiner Median verglichen. Der Log-Rank-Test dient dem Vergleich der Überlebenskurven zwischen Patientengruppen. Mit Hilfe der multivariaten Cox-Regressionsanalyse kann der Einfluss verschiedener Variablen auf die Überlebenszeit untersucht werden (Krentz 2002). Dabei wurden Parameter eingeschlossen, die in den univariaten Analysen eine Signifikanz oder einen statistischen Trend zeigten. Die Signifikanz (p-Wert) und das dazugehörige 95% Konfidenzintervall (KI) wurden angegeben. Dabei wurde ein p-Wert $< 0,05$ als Ausdruck statistischer Signifikanz festgelegt und ein p-Wert $< 0,1$ als statistischer Trend betrachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Die Studienpopulation umfasste 77 Patienten. Das Alter reichte von 65 bis 88 Jahren mit einem Altersmedian von 74 Jahren. Alle relevanten Ergebnisse wurden in Tab. 8 zusammengefasst. Zur besseren statistischen Verwertbarkeit wurden im Verlauf Gruppierungen der Patienten vorgenommen.

Tab. 8 Patientencharakteristika

Anzahl n (%)	77 (100%)
Alter (Jahre)	
65-69	22 (29,9%)
70-74	21 (27,3%)
75-80	20 (24,7%)
> 80	14 (18,1%)
Geschlecht	
Männlich	62 (80,5%)
Weiblich	15 (19,5%)
Karnofsky-Index (%)	
Spannweite	50-100 %
≤ 70	38 (49,4%)
> 70	39 (50,6%)
Histologie	
Plattenepithelkarzinom	56 (74,0%)
Adenokarzinom	17 (22,1%)
Beides gemischt	1 (1,3%)
Großzelliges Karzinom	2 (2,6%)
T-Stadium	
T1	6 (7,8%)
T2	12 (15,6%)
T3	20 (26,0%)
T4	39 (50,6%)
N-Stadium	
N0	9 (11,7%)
N1	10 (13,0%)
N2	37 (48,1%)
N3	21 (27,3%)
UICC-Stadium	
IIIA	30 (39,0%)
IIIB	47 (61,0%)

Darüber hinaus nahm jeder Patient durchschnittlich sieben Medikamente zu sich (Min. 1, Max 15). Im untersuchten Kollektiv konnten bei 58/77 (75,3%) Patienten Angaben zum Nikotinkonsum ausgewertet werden. Bei einem Viertel fehlten diesbezüglich Angaben. Demnach waren der überwiegende Anteil (71,4%) (Ex)-Raucher und 3,9% konsumierten niemals Nikotin.

4.2 Alter

Das Alter wurde in dieser Untersuchung in 5-Jahres Etappen eingeteilt (Abb. 1). 22 Patienten (29,9%) waren zu Beginn der Strahlentherapie zwischen 65 und 69 Jahre alt, 21 (27,3%) zwischen 70 und 74, 20 (24,7%) zwischen 75 und 79 und 14 Patienten (18,2%) waren im Alter über 80 Jahre.

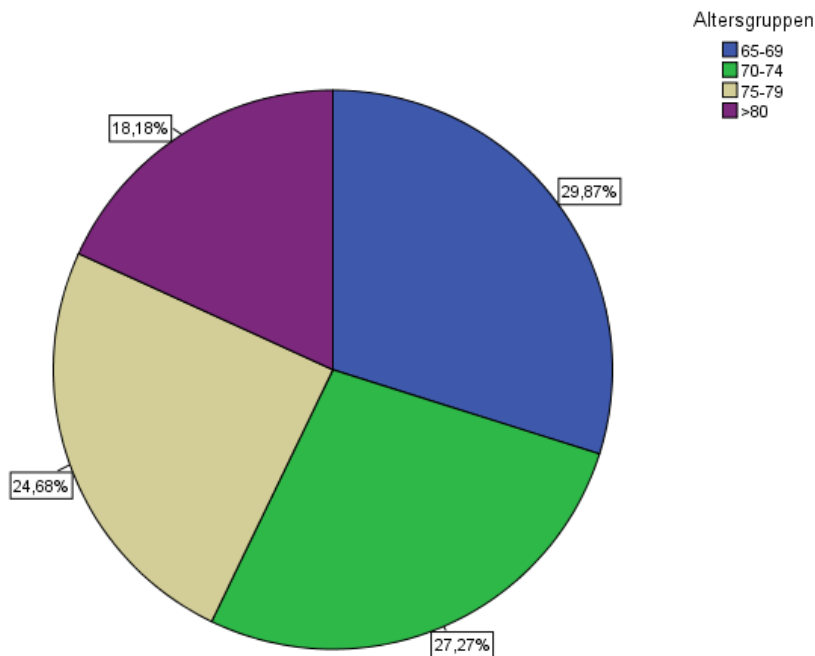


Abbildung 1: Altersgruppen

Diese vier Altersgruppen wurden im Hinblick auf die Therapieart verglichen. Patienten, die nur bestrahlt wurden, waren im Vergleich zu den Patienten mit kombinierter Radiochemotherapie im Schnitt älter (Medianes Alter 77 Jahre vs. 71 Jahre). Während in der jüngsten Gruppe 42,5% der Patienten eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten, waren es in der ältesten Gruppe lediglich 7,5% (Abb. 2).

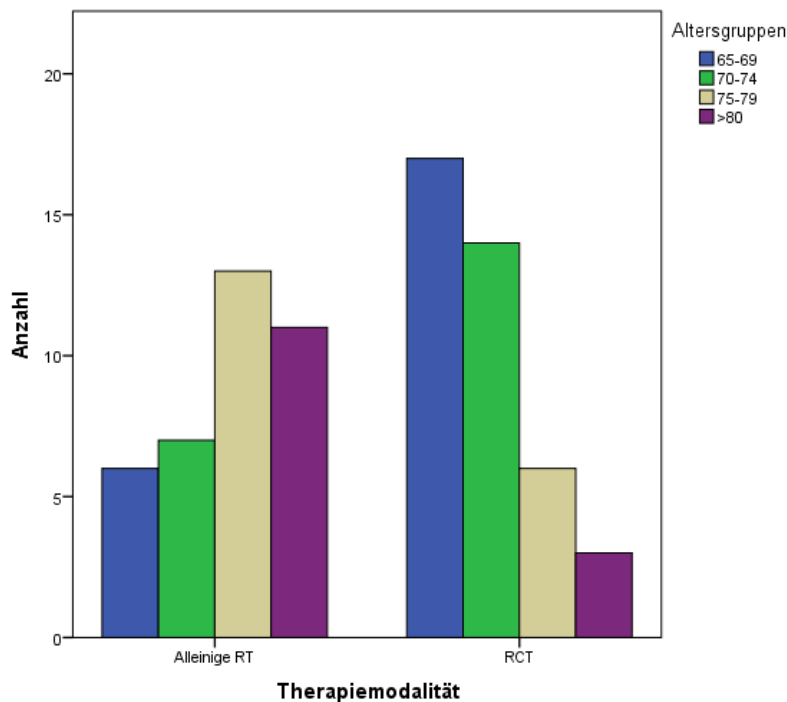


Abb. 2 Alter in Subgruppen: Radiotherapie (RT) vs. Radiochemotherapie (RCT)

4.3 Tumorcharakteristika

Das Plattenepithelkarzinom war mit 75% die häufigste Tumorhistologie, gefolgt vom Adenokarzinom (22,1%) und großzelligen Karzinom (2,6%). Ein Patient hatte gemischte Anteile vom Plattenepithel- sowie Adenokarzinom. Bei etwa der Hälfte der Patienten lag der Tumor im Oberlappen, bei einem Viertel zentral und beim restlichen Teil im Unterlappen (19,5%) sowie Mittellappen (5,2%). Etwa die Hälfte der Patienten wiesen ein CT4-Stadium auf. Die Häufigkeit nahm mit steigendem Tumorstadium zu. T3-Tumore wurden bei 26%, T2-Tumore bei 15,6% und T1-Tumore bei 7,8% der Patienten diagnostiziert (Abb. 3). Der Großteil der Patienten befand sich im cN2-Stadium (48,1%), 21 Patienten (27,3%) im cN3-Stadium, zehn Patienten (13%) im cN1-Stadium und neun Patienten (11,7%) im cN0-Stadium. Die Stadieneinteilung der Patienten nach UICC bezieht sich noch auf die UICC 7, da diese vor 2017 rekrutiert wurden. Somit befanden sich 39% der Patienten im Stadium IIIA und 61% im Stadium IIIB.

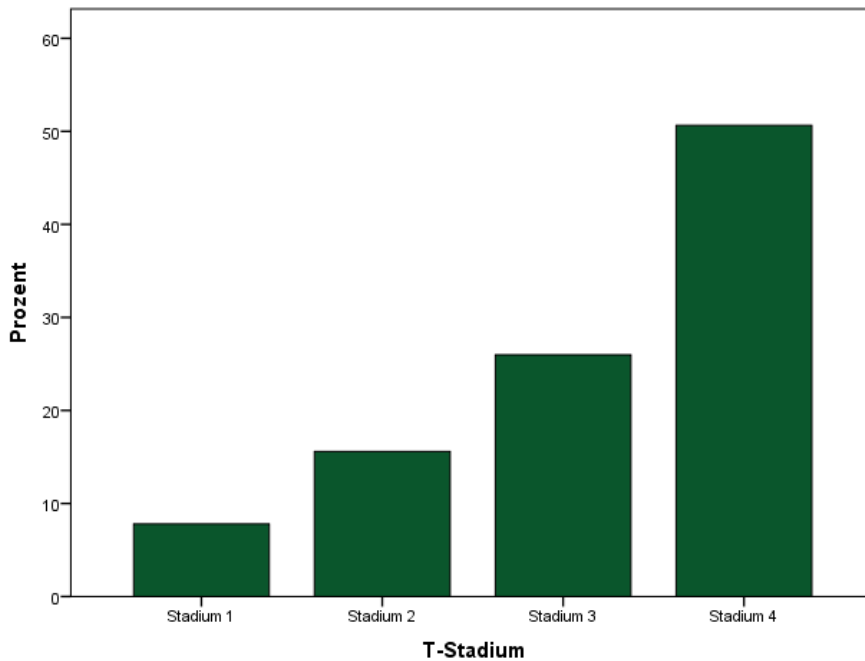


Abb. 3 Prozentuale Verteilung des Tumorstadiums (T-Stadium)

4.4 Komorbidität

Die Komorbiditäten des untersuchten Kollektivs sind in Tabelle 6 dargestellt. In Summe traten 172 Begleiterkrankungen auf. Lediglich 4/77 Patienten (5,2%) wiesen keine Nebendiagnosen auf. Die mit Abstand häufigsten Komorbiditäten (52%) waren chronische Lungenerkrankungen. An zweiter Stelle lagen Herzerkrankungen (29,9% mit Herzinsuffizienz/KHK und 19,5% mit Z.n. Myokardinfarkt) gefolgt von mäßig schweren und schweren Nierenerkrankungen (29,9%). Auch Diabetes mellitus Typ II ohne Endothelschäden trat relativ häufig auf (22,1%). Das Profil der Begleiterkrankungen wurde mit Hilfe des Charlson Comorbidity Index messbar gemacht. In dieser Studie wurde die Anwendung des ACCI, welcher Alter und Begleiterkrankungen mit einschließt, untersucht. Da in diesem Patientenkollektiv nur über 65-Jährige eingeschlossen wurden, war der niedrigste Wert somit 2 Punkte und reichte bis maximal 10 Punkte. Der mediane ACCI betrug 6. Fast ein Dreiviertel der Patienten (71,4%) war über 71 Jahre alt und erreichte somit schon basal 3 Punkte im ACCI. Die restlichen 28,6% erreichten basal 2 Punkte. Die Aufschlüsselung der Verteilung des ACCI beim untersuchten Patientenkollektiv findet sich in Abb. 3. Der Median des klassischen des Charlson Comorbidity Index war 3.

Tab. 9 Komorbiditätsprofil

Komorbidität	Anzahl (n)	Prozent
chronische Lungenerkrankung	40	52,0
Herzinsuffizienz	23	29,9
Herzinfarkt	15	19,5
Mäßige/ schwere Nierenerkrankung	23	29,9
Diabetes Mellitus ohne Endothelschäden	17	22,1
Leichte Lebererkrankung	10	13
cerebrovaskuläre Erkrankungen	9	11,7
pAVK	6	7,8
Diabetes Mellitus mit Endothelschäden	5	6,5
Demenz	5	6,5
Ulkus	4	5,2
Tumor	4	5,2
Hemiplegie	3	3,9
Mäßig/Schwere Lebererkrankung	3	3,9
Diabetes Mellitus mit Endothelschäden	5	6,5
Tumor	4	5,2
Leukämie	3	3,9
Lymphom	1	1,3
Kollagenose	1	1,3

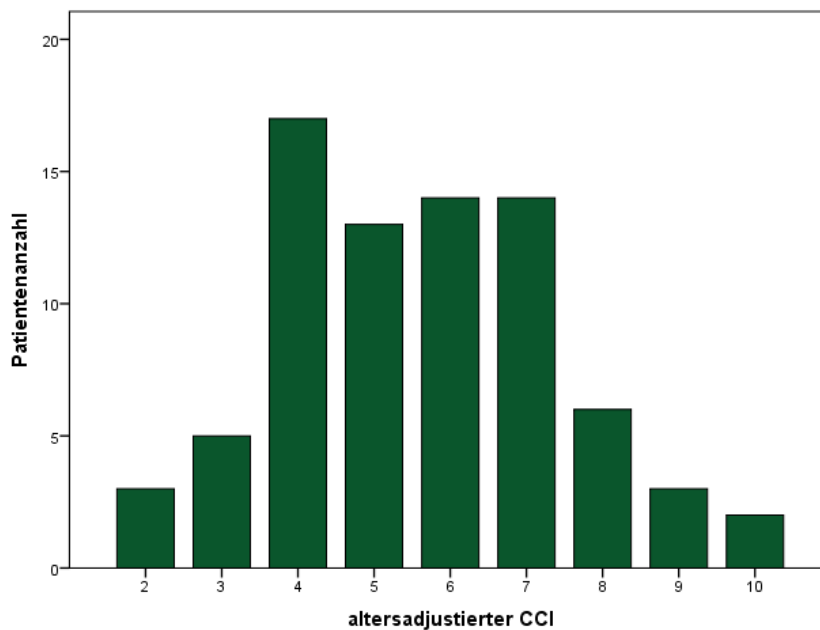


Abb. 4 Verteilung des altersadjustierten Charlson Comorbidity Index (ACCI)

Patienten mit einem ACCI kleiner gleich Median erhielten vermehrt eine Radiochemotherapie als Patienten, die einen höheren ACCI aufwiesen (Abb. 5).

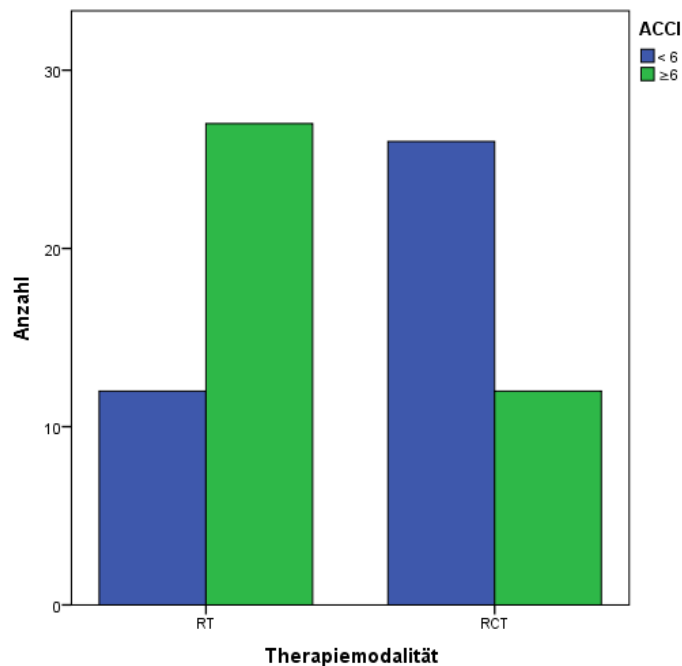


Abb. 5 Altersadjustierter Charlson Comorbidity Index (ACCI) und Radiotherapie (RT) vs. Radiochemotherapie (RCT)

4.5 Karnofsky-Index

Zur Einschätzung krankheitsbezogener Einschränkungen der Alltagsaktivität wurde der Karnofsky-Index verwendet. Mit dessen Hilfe lässt sich auf den Allgemeinzustand des Patienten schließen. Der überwiegende Anteil der Patienten (44,2%) wies bei erhaltener Selbstversorgung Einschränkungen der normalen Alltagsaktivität auf (KPS 70%). Vier Patienten (5,2%) hatten keine Beschwerden (KPS 100%). Bei sechs Patienten (7,8 %) stellte sich ein KPS von 90%, bei 29 Patienten (37,7%) von 80% und bei drei Patienten (3,9 %) von 60% heraus. Ein Patient (1,3%) nahm Hilfe und Versorgung in Anspruch (KPS 50%).

4.6 Therapiekonzepte

Bei fast einem Dreiviertel des Patientenkollektivs (n=57) wurde ein kurativer Ansatz verfolgt. Die anderen 20 Patienten wurden palliativ behandelt. 35 Patienten (45,5%) erhielten eine alleinige Strahlentherapie, 33 (42,9%) eine simultane Radiochemotherapie und fünf Patienten (6,5%) bekamen eine sequentielle Radiochemotherapie. Je zwei Patienten wurden postoperativ bestrahlt oder erhielten eine postoperative RCT. Um einen besseren Vergleich zwischen einer

alleinigen Strahlentherapie und einer kombinierten Radiochemotherapie zu erhalten, wurden diese Therapiemodalitäten zusammengefasst und analysiert. Somit erhielten 37 Patienten (48%) eine alleinige Radiotherapie und 40 Patienten (52%) eine kombinierte Radiochemotherapie (Abb. 6).

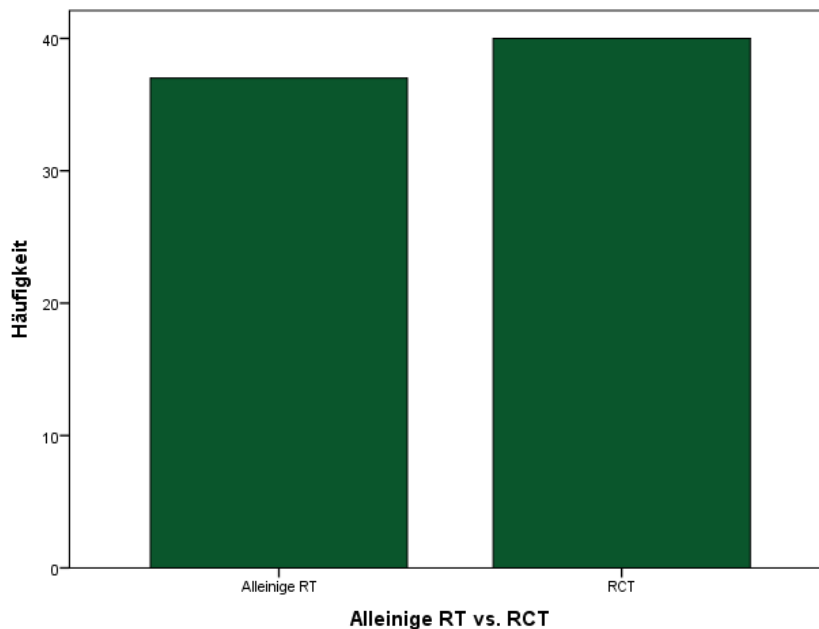


Abb. 6 Anzahl alleiniger Radiotherapie (RT) vs. kombinierter Radiochemotherapie (RCT)

4.6.1 Strahlentherapie

Die verabreichte Gesamtdosis variierte zwischen 8 und 66 Gy. Die mediane Einzeldosis betrug 2 Gy. Fast Dreiviertel der Patienten erhielten eine ED von 2 Gy, die restlichen 26% zwischen 2,2 und 8 Gy. Die Maximaldosis in der Hauptserie von 50 Gy erhielten 70,1% der Patienten, bei 29,9% weniger. Zusätzlich zur Hauptserie erhielten 50 Patienten (64,9%) noch eine Boost-Bestrahlung, die zwischen 2 Gy und 16 Gy variierte. Aus der Addition von Haupt- und Boostserie resultiert bei 37 Patienten (48,8%) eine maximal mögliche Gesamtdosis von 66 Gy, bei zwei Patienten (2,6%) 62 Gy, bei neun Patienten (11,6%) 60 Gy und bei je einem weiteren Patient (1,3%) 55 Gy und 58,5 Gy im Bestrahlungsfeld. Die mediane Gesamtstrahlendosis dieser Studienkohorte betrug 62 Gy.

Zu beachten ist, dass palliativ bestrahlte Patienten von vornherein meist nur eine Dosis von maximal 45 Gy erhalten. Somit beträgt die mittlere Bestrahlungsdosis kurativ behandelte Patienten 60,8 Gy und palliativ behandelte Patienten 43,7 Gy. Das PTV reichte im Gesamtkollektiv von 233,8 ml bis 2171,5 ml mit einem Median von 893,4 ml.

Vier Patienten erhielten eine individualisierte Therapie. Bei einem wurden zweimal 4 Gy und 10 mal 3 Gy (38 Gy GD) appliziert, ein Patient erhielt fünfmal 3 Gy und dreimal 4 Gy (27 Gy GD) und ein anderer einmal 3 Gy und 22 mal 2 Gy (47 Gy GD). Ein Patient erhielt eine Stereotaxie 8 Gy ED auf 65% Isodose bis zu einer GD von 46 Gy. Aufgrund einer einsetzenden Tumorblutung wurde bei einem Patient eine Notfallbestrahlung mit einmal 3 Gy durchgeführt.

4.6.2 Chemotherapie

Insgesamt erhielten 40 Patienten (51,9%) zusätzlich zur Bestrahlung eine Chemotherapie. Davon bekam der überwiegende Anteil (72,5%) eine Kombination aus 20-25 mg/m² KOF/d Cisplatin und 20-25 mg/m² Navelbine in der ersten und fünften Behandlungswoche (2 Zyklen). Eine Kombination aus Carboplatin und Taxol (4 Zyklen) wurde 4/40 Patienten (10%) appliziert. Acht Patienten (20%) erhielten eine andere Chemotherapie. Der Großteil der Behandelten (65,85%) erhielt zwei Zyklen: den Ersten in Woche eins und den zweiten in Woche fünf. Sieben Patienten (17,5%) bekamen nur einen Zyklus, ein Patient (2,5%) erhielt drei Zyklen und sechs Patienten (15%) vier Zyklen.

4.6.3 Strahlentherapie versus Chemotherapie

Wie aus Tabelle 10 ersichtlich ist, sind an der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Halle Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten für die Therapieentscheidung von signifikanter Bedeutung. Jüngeren Patienten, Patienten in einem guten Allgemeinzustand sowie Patienten mit geringerem ACCI oder CCI erhielten überwiegend eine RCT.

Tab. 10 Vergleich der Therapiemodalitäten in den Subgruppen

		Therapiemodalität				p-Wert
		RT		RCT		
		n	(%)	n	(%)	
Alter in Gruppen	65-69	6	(26,1%)	17	(73,9%)	0,02
	70-74	7	(33,3%)	14	(66,7%)	
	75-79	13	(68,4%)	6	(31,6%)	
	> 80	11	(78,6%)	3	(21,4%)	
Karnofsky- Index (KPS)	KPS ≤ 70%	22	(57,9%)	16	(42,1%)	0,088
	KPS > 70%	15	(38,5%)	24	(61,5%)	
ACCI	< 6	12	(31,6%)	26	(68,4%)	0,001
	≥ 6	27	(69,2%)	12	(30,8%)	
CCI	< 3	14	(38,9%)	22	(61,1%)	0,044
	≥ 3	25	(61,0%)	16	(39,0%)	

In Tabelle 11 sind die Einzel- und Gesamtdosisapplikationen sowie die Applikation einer Boostserie in Abhängigkeit der Therapiemodalität dargestellt. Fast alle Patienten mit einer Einzeldosis von mehr als 2 Gy erhielten eine alleinige Bestrahlung und wurden öfter mit einer Gesamtdosis von weniger als 50 Gy bestrahlt. Patienten mit kombinierter RCT, erhielten öfter die vollen 50 Gy in der Hauptserie sowie zusätzlich einen Boost. Insgesamt erhielten 50 Patienten (64,9%) eine zusätzliche Boost-Bestrahlung und bei 27 wurde darauf verzichtet.

Tab. 11 : Vergleich von Alleiniger Radiotherapie und Radiochemotherapie hinsichtlich Einzeldosis, Gesamtdosis und Boost-Bestrahlung

		Therapiemodalität				p-Wert
		Alleinige RT		RCT		
		n	(%)	n	(%)	
ED	2	18	(48,6%)	39	(97,5%)	0,000
	> 2	19	(51,4%)	1	(2,5%)	
GD	< 50 Gy	18	(48,6%)	5	(12,5%)	0,001
	50 Gy	19	(51,4%)	35	(87,5%)	
Boost	nein	22	(59,5%)	5	(18,5%)	0,000
	ja	15	(40,5%)	35	(87,5%)	

ED-Einzeldosis, GD-Gesamtdosis, Gy-Gray, RT-Radiotherapie, RCT-Radiochemotherapie

4.6.4 Kuratives versus palliatives Therapiekonzept

Ein kurativer Therapieansatz wurde vor allem bei jüngeren Patienten im guten Allgemeinzustand verfolgt. Im Vergleich zum klassischen CCI, spielt beim altersadjustierten CCI der Einbezug des Alters, neben den Begleiterkrankungen in der Entscheidung des Therapiekonzeptes eine bevorzugte Rolle (Tab. 12).

Tab. 12 Kuratives vs. Palliatives Therapiekonzept

		Behandlungskonzept				p-Wert
		kurativ		palliativ		
		n	(%)	n	(%)	
Alter in Gruppen	65-69	20	(87,0%)	3	(13,0%)	0,004
	70-74	17	(81,0%)	4	(19,0%)	
	75-79	15	(78,9%)	4	(21,1%)	
	> 80	5	(35,7%)	9	(64,3%)	
Karnofsky –Index	KPS ≤ 70 %	23	(60,5%)	15	(39,5%)	0,008
	KPS > 70 %	34	(87,1%)	5	(12,9%)	
ACCI	< 6	32	(84,2%)	6	(15,8%)	0,039
	≥ 6	25	(64,1%)	14	(35,9%)	
CCI	< 3	27	(75,0%)	9	(25,0%)	0,532
	≥ 3	30	(73,2%)	11	(26,8%)	

4.7 Verträglichkeit der Therapie

Der zentrale Themenschwerpunkt dieses Kapitels ist die Untersuchung der Therapietoxizität dieser Studienkohorte. Die Nebenwirkungen wurden anhand der CTCAE klassifiziert und bei der Untersuchung des Blutbildes der Nadir des Hämoglobins sowie die Leukozyten- und Thrombozytenanzahl dokumentiert. Es wurde die Assoziation zwischen Therapietoxizität mit dem Alter und der Therapiemodalität geprüft. Darüber hinaus werden auch Therapieabbrüche sowie Konzeptänderungen thematisiert.

4.7.1 Therapienebenwirkungen

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv wurde für die Erfassung der Therapienebenwirkungen Pneumonitis, Dysphagie, Dyspnoe, Fatigue sowie das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ausgewählt. Das Vorkommen sowie das Ausmaß der Therapienebenwirkungen wurden beurteilt. Bei keinem Patienten konnte Grad 4 oder 5 beschrieben werden. Am häufigsten klagten die Patienten über Dysphagie (43,4%), welche bei einem Drittel in Grad 2 eingestuft wurde. Bei 5,4% war eine Sondenernährung indiziert (Grad 3). Ebenso traten Übelkeit und Erbrechen bei fast einem Drittel der Patienten auf. Über Pneumonitis sowie Dyspnoe klagten nur jeweils 15% der Patienten. Ein Viertel aller Patienten gab eine außerordentliche Müdigkeit an (Fatigue). In Tabelle 13 sind die Therapienebenwirkungen im Bezug zur Therapiemodalität dargestellt und in Abbildung 7 grafisch veranschaulicht. Patienten, die zusätzliche eine Chemotherapie erhielten, wiesen eine erhöhte Anzahl sowie stärker ausgeprägte Nebenwirkungen auf: speziell Übelkeit und Erbrechen, gefolgt von Fatigue und Dysphagie.

Tab. 13 Therapienebenwirkungen (nach CTCAE-Klassifikation)

		Therapiemodalität				p-Wert
		Alleinige RT		RCT		
		n	(%)	n	(%)	
Pneumonitis	keine	33	(89,2%)	33	(84,6%)	0,377
	Grad 1	1	(2,7%)	0	(0,0%)	
	Grad 2	3	(8,1%)	6	(15,4%)	
	Grad 3	0	(0,0%)	0	(0,0%)	
Dysphagie	keine	27	(69,2%)	16	(43,2%)	0,032
	Grad 1	2	(5,1%)	3	(8,1%)	
	Grad 2	8	(25,6%)	18	(43,2%)	
	Grad 3	0	(0,0%)	2	(5,4 %)	
Dyspnoe	keine	34	(91,9%)	31	(79,5%)	0,214
	Grad 1	0	(0,0%)	2	(5,1%)	
	Grad 2	3	(8,1%)	6	(15,4%)	
	Grad 3	0	(0,0%)	0	(0,0%)	
Fatigue	keine	33	(89,2%)	25	(64,1%)	0,019
	Grad 1	0	(0,0%)	5	(12,8%)	
	Grad 2	4	(10,8%)	9	(23,1%)	
	Grad 3	0	(0,0%)	0	(0,0%)	
Übelkeit und Erbrechen	keine	34	(91,9%)	18	(46,2%)	0,000
	Grad 1	1	(2,7%)	7	(17,9%)	
	Grad 2	2	(5,4%)	12	(30,8%)	
	Grad 3	0	(0,0%)	2	(5,1%)	

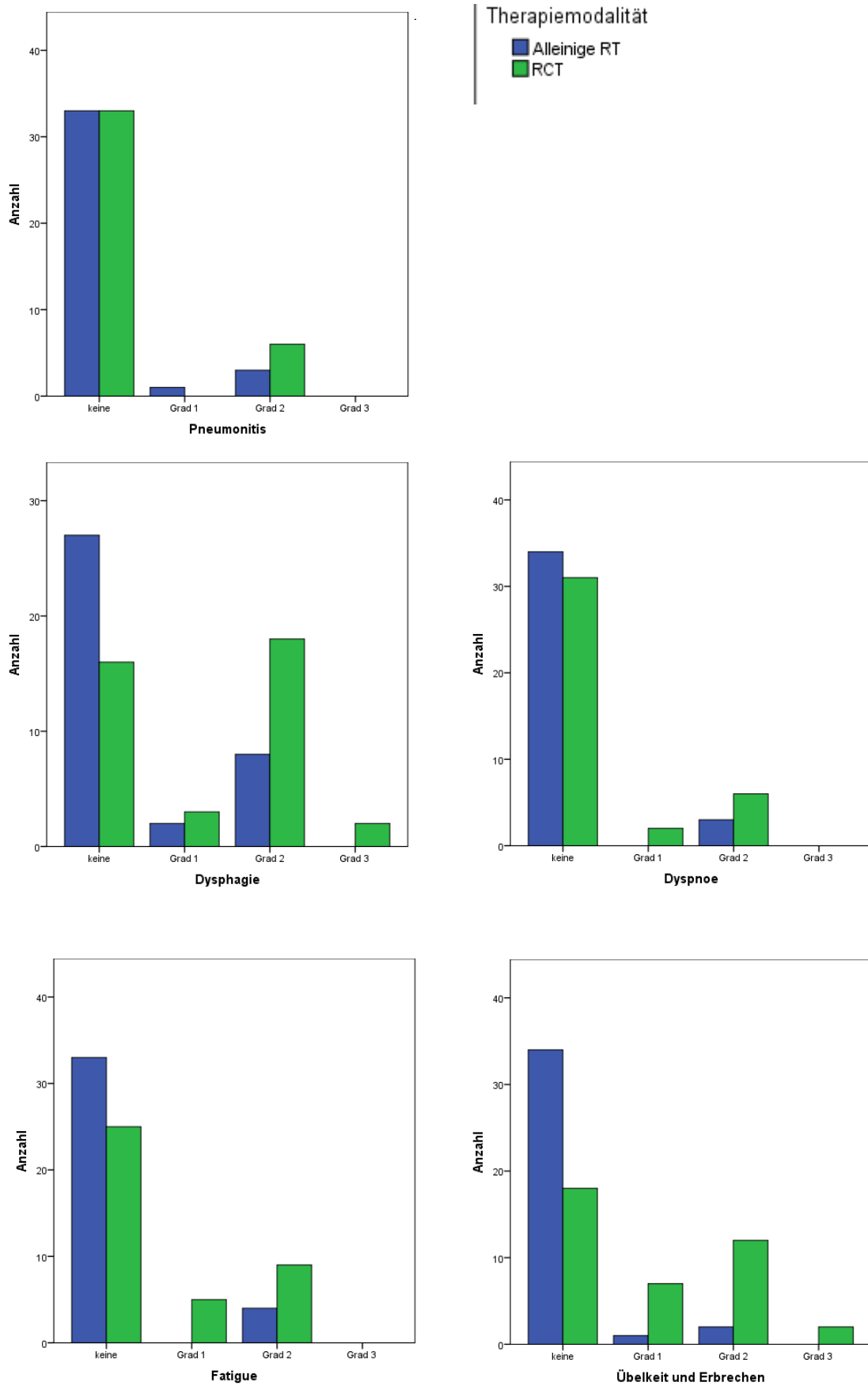


Abb. 7 Therapienebenwirkungen im Bezug zur Therapiemodalität

Vergleicht man die Therapietoxizität im Bezug zum Alter lässt sich feststellen, dass in der jüngsten Altersgruppe vermehrt Toxizitäten auftraten (Tab. 14).

Tab. 14 Therapieverträglichkeit im Bezug zum Alter

		Alter in Gruppen							
		65-69		70-74		75-79		> 80	
Nebenwirkung		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pneumonitis (p=0,77)	keine	19	(86,4%)	19	(90,5%)	16	(84,2%)	12	(85,7%)
	Grad 1	0	(0,0%)	0	(0,0%)	1	(5,3%)	0	(0,0%)
	Grad 2	3	(13,6%)	2	(9,5%)	2	(10,5%)	2	(14,3%)
	Grad 3	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)
Dysphagie (p=0,038)	keine	9	(40,9%)	11	(52,4%)	15	(78,9%)	8	(57,1%)
	Grad 1	1	(4,5%)	3	(14,3%)	0	(0,0%)	1	(7,1%)
	Grad 2	12	(54,5%)	7	(33,3%)	2	(10,5%)	5	(35,7%)
	Grad 3	0	(0,0%)	0	(0,0%)	2	(10,5%)	0	(0,0%)
Dyspnoe (p=0,072)	keine	19	(86,4%)	14	(66,7%)	18	(94,7%)	14	(100,0%)
	Grad 1	0	(0,0%)	2	(9,5%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)
	Grad 2	3	(13,6%)	5	(23,8%)	1	(5,3%)	0	(0,0%)
	Grad 3	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)
Fatigue (p=0,17)	keine	18	(81,8%)	12	(57,1%)	15	(78,9%)	13	(92,9%)
	Grad 1	0	(0,0%)	3	(14,3%)	1	(5,3%)	1	(7,1%)
	Grad 2	4	(18,2%)	6	(28,6%)	3	(15,8%)	0	(0,0%)
	Grad 3	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)
Übelkeit und Erbrechen (p=0,102)	keine	13	(59,1%)	11	(52,4%)	16	(84,2%)	12	(85,7%)
	Grad 1	5	(22,7%)	1	(4,8%)	1	(5,3%)	1	(7,1%)
	Grad 2	3	(13,6%)	8	(38,1%)	2	(10,5%)	1	(7,1%)
	Grad 3	1	(4,5%)	1	(4,8%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)

4.7.2 Hämatotoxizität

Ein pathologisch verändertes Blutbild, überwiegend Leukozytopenie und Thrombozytopenie, war signifikant häufiger bei Patienten der RCT-Gruppe zu verzeichnen (Tab. 15). Eine Anämie besteht definitionsgemäß, wenn der Hämoglobin-Wert bei Frauen unter 7,4 mmol/l und bei Männern unter 8,4 mmol/l liegt. Bei fast allen Patienten ließ sich eine tumorbedingte Anämie feststellen. Nur 10,4% der Patienten wiesen keine Anämie auf. Der Nadir des Hämoglobin-

Wertes reichte von 2,48 mmol/l bis 12,4 mmol/l mit durchschnittlich 6,65 mmol/l. Bei sechs Patienten fehlen die Laborbefunde. Die Patienten der RCT-Gruppe zeigten eine signifikant erniedrigte Leukozytenzahl.

Tab. 15 Therapiemodalität und Hämatotoxizität

	Therapiemodalität					
	Alleinige RT			RCT		
	Mittelwert	n	(%)	Mittelwert	n	(%)
Hb (Nadir) in mmol/l (P= 0,49)	6,51			6,77		
Thrombozyten (p=0,226)	erniedrigt	2	(6,1%)	8	(20,0%)	
	normal	28	(84,8%)	29	(72,5%)	
	erhöht	3	(9,1%)	3	(7,5%)	
Leukozyten (p=0,001)	erniedrigt	1	(3,0%)	16	(40,0%)	
	normal	24	(72,7%)	16	(40,0%)	
	erhöht	8	(24,2 %)	8	(20,0%)	

Blutbildveränderungen fanden sich überwiegend bei der jüngsten Patientengruppe. Über die Hälfte wies eine Leukozytopenie auf und mehr als ein Viertel eine Thrombozytopenie (Tab. 16).

Tab. 16 Altersgruppen und Hämatotoxizität

	Altersgruppen								
	65-69		70-74		75-79		> 80		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Leukozyten (p=0,004)	erniedrigt	11	(52,4%)	2	(9,5%)	3	(16,7%)	1	(7,7%)
	normal	4	(19,0%)	16	(76,2%)	11	(61,1%)	9	(69,2%)
	erhöht	6	(28,6%)	3	(14,3%)	4	(22,2%)	3	(23,1%)
Thrombozyten (p=0,242)	erniedrigt	6	(28,6%)	2	(9,5%)	1	(5,6%)	1	(7,7%)
	normal	12	(57,1%)	18	(85,7%)	16	(88,9%)	11	(84,6%)
	erhöht	3	(14,3%)	1	(4,8%)	1	(5,6%)	1	(7,7%)

4.7.3 Therapieabbrüche und Konzeptänderungen

Insgesamt brachen 9/77 Patienten (11,7%) die Bestrahlung ab. Davon gehörten fünf Patienten der RT-Gruppe (13,5%) und vier der RCT-Gruppe (10%) an. Die Chemotherapie brachen 11/40 Patienten (27,5%) vorzeitig ab. Aufgrund der Verschlechterung des Allgemeinzustandes musste bei fast einem Viertel der Patienten vom Therapiekonzept abgewichen werden.

Bestrahlung:

Eine AZ-Verschlechterung hatte bei vier (5,2%) und eine aufgetretene Ösophagitis bei einem Patienten (1,3%) einen Therapieabbruch zur Folge. Bei 9% der Patienten wurde eine Konzeptänderung mit Neueinstellung vorgenommen. Eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes hatte meist eine Strahlendosisreduktion zufolge. Bei einem Patienten wurde die Strahlendosis von geplanten 66 auf 60 Gy wegen des Auftretens einer Dysphagie reduziert. Daraufhin bekam er in der Boost-Bestrahlung 5x 2 Gy. Ein Patient bekam 40 Gy statt 66 Gy und ein Patient 12 Gy in der Boostserie statt geplanter 16 Gy, sodass sich seine Gesamtdosis von 66 Gy auf 62 Gy reduzierte.

Chemotherapie:

Im Vorfeld lehnten 4/77 Patienten (5,2%) eine vorgeschlagene Chemotherapie zusätzlich zur Bestrahlung ab. Nach genauerer Evaluation wurde bei 7/77 Patienten (9%) mit erst geplanter RCT entschieden, dass eine Chemotherapie aufgrund von Komorbidität (6,5%) und AZ-Verschlechterung (2,5%) nicht durchführbar ist. In der Analyse wurden diese Patienten der Radiotherapiegruppe zugeordnet. Eine Reduktion der Chemotherapiedosis war bei 4/40 Patienten (10%) notwendig. Unter Berücksichtigung einer AZ-Verschlechterung wurde bei 6/40 Patienten (15%) auf einen zweiten Zyklus verzichtet. Bei einem Patienten (1,3%) musste die Therapie aufgrund starker Unterbauchschmerzen abgebrochen werden und bei einem weiteren aufgrund starker Gewichtsabnahme. Das Auftreten einer starken Thrombozytopenie stellte bei einem Patienten eine Kontraindikation für die Weiterführung einer Chemotherapie dar.

4.8 Tumorrezidiv und Fernmetastasierung

Bei 55,9% der Patienten trat im Nachbeobachtungszeitraum ein lokoregionäres Rezidiv auf. In der Tumornachsorge der Patienten wurde das Tumorwachstum (Progress) in der Bildgebung als solches definiert. Bei 17 Patienten (25,8%) bildeten sich Fernmetastasen. Die Bildung pulmonaler Metastasen stand an erster Stelle (12,1%), gefolgt von ösären- und Hirnmetastasen (jeweils 9,1%). In Tabelle 17 sind die Lokalisationen mit Häufigkeiten und der entsprechenden

Therapieformen dargestellt. In Bezug auf die Therapieform konnte kein Unterschied bei Rezidiv und Fernmetastasierung festgestellt werden.

Tab. 17 Tumorrezidiv und Fernmetastasierung im Bezug zur Therapiemodalität

		Therapiemodalität				p- Wert
		Alleinige RT		RCT		
		n	(%)	n	(%)	
Lokoregionäres Rezidiv	nein	16	(48,5%)	14	(40,0%)	0,481
	ja	17	(51,5%)	21	(60,0%)	
Fernmetastasierung	nein	24	(77,4%)	25	(71,4%)	0,579
	ja	7	(22,6%)	10	(28,6%)	
Gehirn	nein	28	(90,3%)	32	(91,4%)	0,876
	ja	3	(9,7%)	3	(8,6%)	
Leber	nein	29	(93,5%)	34	(97,1%)	0,484
	ja	2	(6,5%)	1	(2,9%)	
Skelett	nein	29	(93,5%)	31	(88,6%)	0,483
	ja	2	(6,5%)	4	(11,4%)	
Lunge	nein	29	(93,5%)	29	(82,9%)	0,184
	ja	2	(6,5%)	6	(17,1%)	
sonstige	nein	29	(93,5%)	32	(91,4%)	0,745
	ja	2	(6,5%)	3	(8,6%)	

4.9 Überlebenszeitanalysen

4.9.1 Gesamtüberleben

Die letzte Aktualisierung der Überlebensdaten erfolgte im September 2017. Die Rücklafrate war mit 76/77 Patienten (98,7%) sehr gut. Nach Befragung der Einwohnermeldeämter waren am Ende der Beobachtungszeit lediglich 11 Patienten (14,5%) am Leben und 65 Patienten (84,4%) verstorben. Vier Patienten (5,2%) verstarben während der Behandlung. Die Überlebenszeit in Monaten bezieht sich auf den Beginn der Strahlentherapie. Im untersuchten Patientenkollektiv betrug das mediane Gesamtüberleben 12 Monate (95% KI: 10,2-13,8 Monate), mit einem Minimum von 0,6 Monaten und einem Maximum von 67,8 Monaten.

Der Nachbeobachtungszeitraum noch lebender Patienten erstreckte sich von 15,4 Monaten bis maximal 67,8 Monaten. Daraus ergab sich eine mediane Nachbeobachtungszeit von 42,4 Monaten. Nach einem Jahr lebten noch 58% der Patienten. Die Zwei- bzw. Fünfjahresüberlebensraten betragen 28% bzw. 10% (siehe Abb. 12).

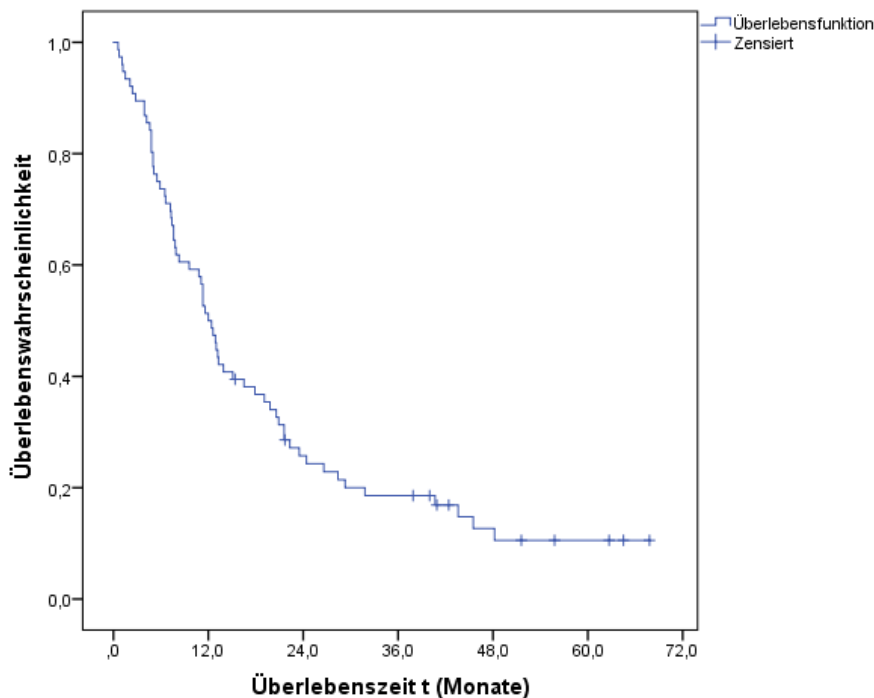


Abb. 8 Gesamtüberleben: Ein-, Zwei- und Fünfjahresüberlebensraten (JÜR), jeweils 58% , 25% und 10%

4.9.2 Überleben in Subgruppen

Des Weiteren wurden in der vorliegenden Arbeit klinische Faktoren untersucht, die möglicherweise einen Einfluss auf das Überleben haben. Die medianen Überlebenszeiten verschiedener Subgruppen wurden berechnet und in Tabelle 18 aufgelistet.

In den univariaten Analysen ging eine höhere Gesamtstrahlendosis ≥ 62 Gy mit einer signifikant längeren Überlebenszeit einher (GD < 62 Gy vs. ≥ 62 Gy, 7,6 Monate vs. 16,5 Monate, $p=0,023$). Demnach lebten Patienten, die mit einer GD ≥ 62 Gy bestrahlt wurden, 8,9 Monate länger (Abb. 14)

Ein statistischer Trend ($p<0,1$) für ein längeres Überleben fand sich bei einem geringen Tumorstadium (T-Stadium 1-3), kurativen Behandlungsansatz sowie einem KPS $\geq 70\%$. Patienten mit geringerer Tumorgröße zeigten ein 2 Monate längeres Überleben (T1-3 vs. T4 13,3 Monate vs. 11,2 Monate, Abb. 13.). Kurativ behandelte wiesen im Vergleich zu palliativ

behandelten Patienten ein 3,3 Monate längeres Gesamtüberleben auf (Abb. 15). Patienten mit einem KPS $\geq 70\%$ lebten 2,6 Monate länger als Patienten mit einem KPS $< 70\%$ (Abb. 16). Keine Unterschiede zeigten sich hingegen beim Alter, dem N-Stadium (N0-2 vs. N3) der Behandlungsform (RT vs. RCT), dem CCI oder ACCI (Abb. 17-21).

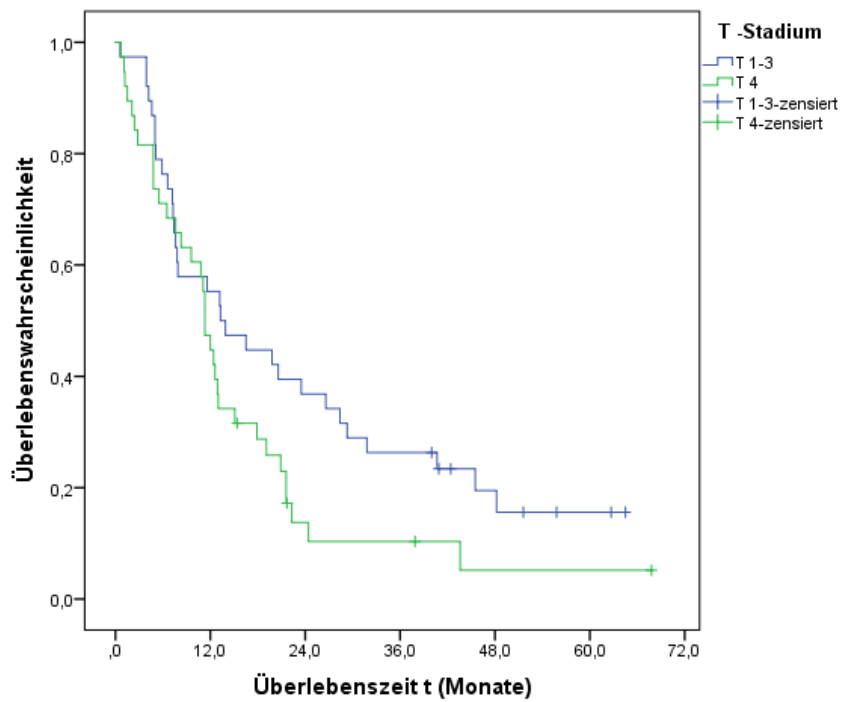


Abb. 9 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Tumorstadium: T1-3 vs. T4, 2- JÜR 40% vs. 10% , p-Wert 0,066

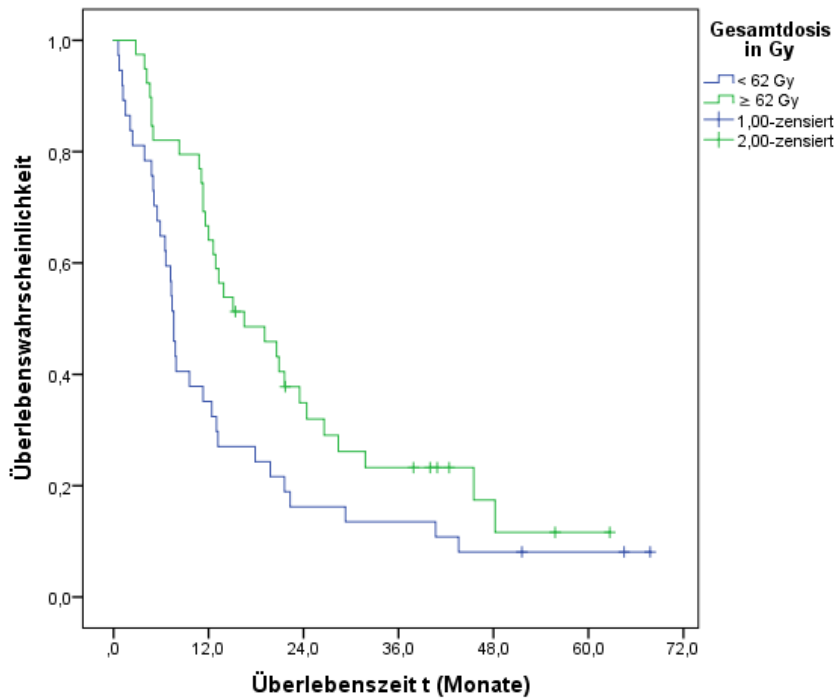


Abb. 10 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Gesamtdosis (GD) in Gray (Gy): GD < 62 Gy vs. \geq 62 Gy, 1-JÜR 40% vs. 62% , 2-JÜR 18% vs. 35%, p-Wert 0,023

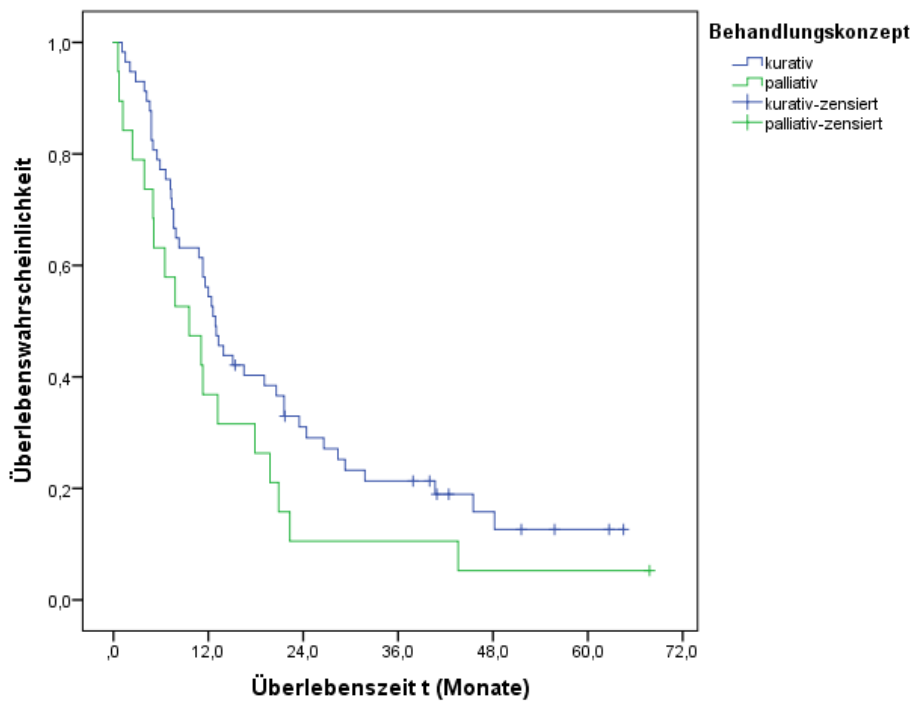


Abb. 11 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Behandlungskonzept: kurativ vs. palliativ: 1-JÜR 60% vs. 40%, 2-JÜR 30% vs. 10%, p-Wert 0,093

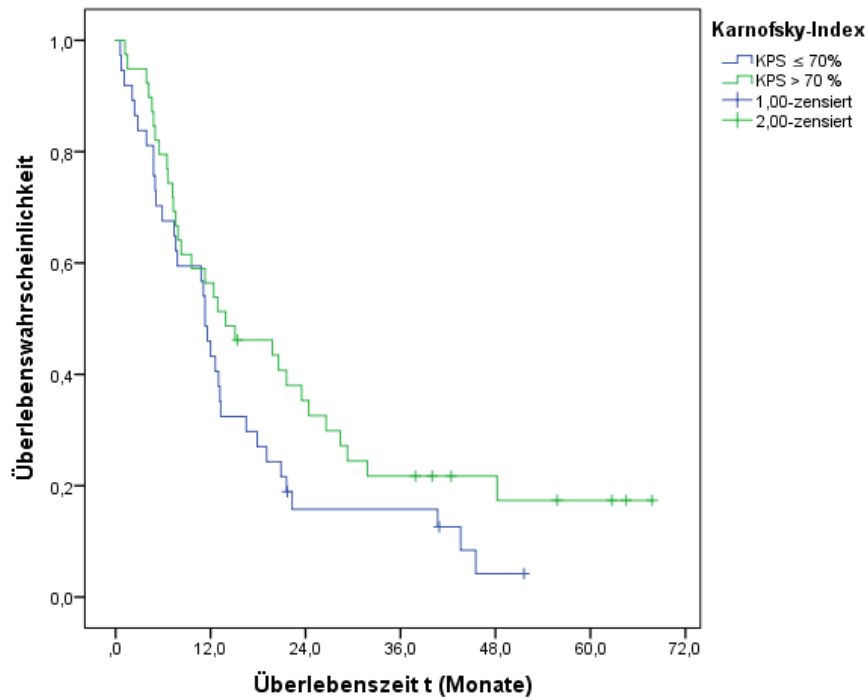


Abb. 12 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index (KPS):
 KPS \leq 70% vs. KPS > 70%, 1-JÜR: 57% vs. 43%, 2-JÜR: 36% vs. 17%, p-Wert 0,089

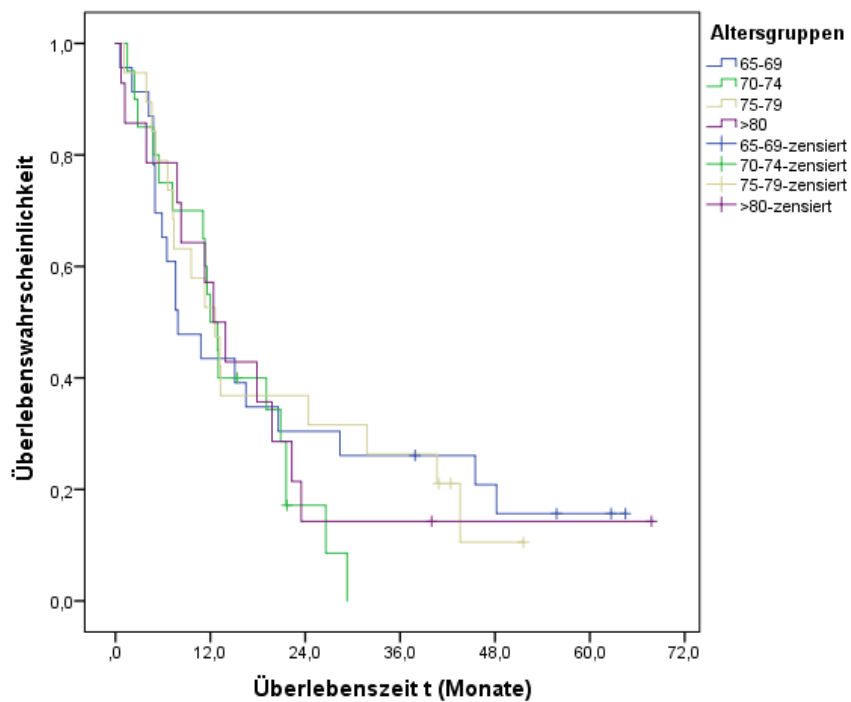


Abb. 13 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von den Altersgruppen, p-Wert 0,826

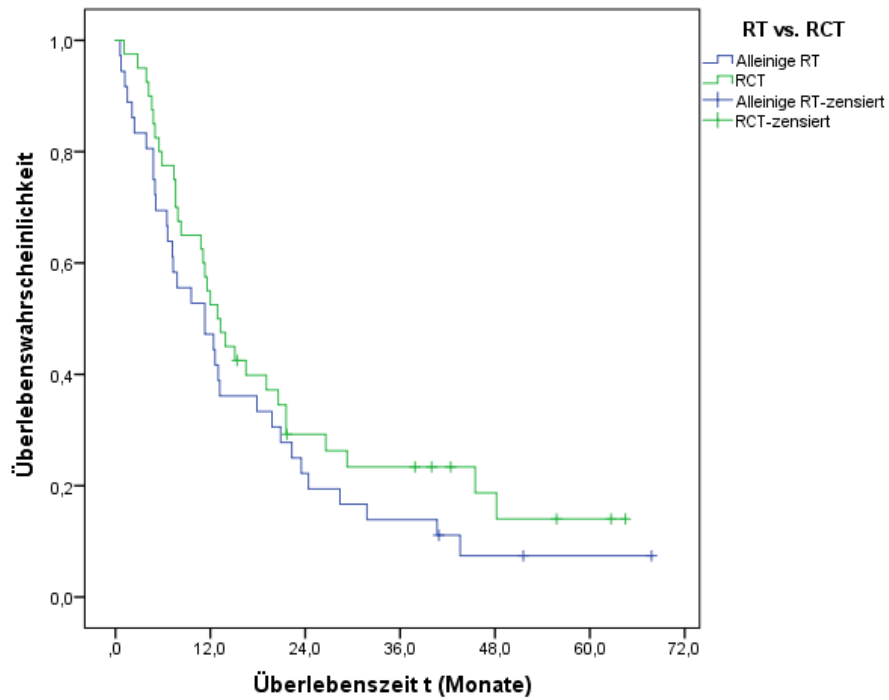


Abb. 14 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Therapiemodalität: Radiotherapie (RT) vs. Radiochemotherapie (RCT): 1-JÜR 45% vs. 57%, 2-JÜR 20% vs. 27%, p-Wert 0,223

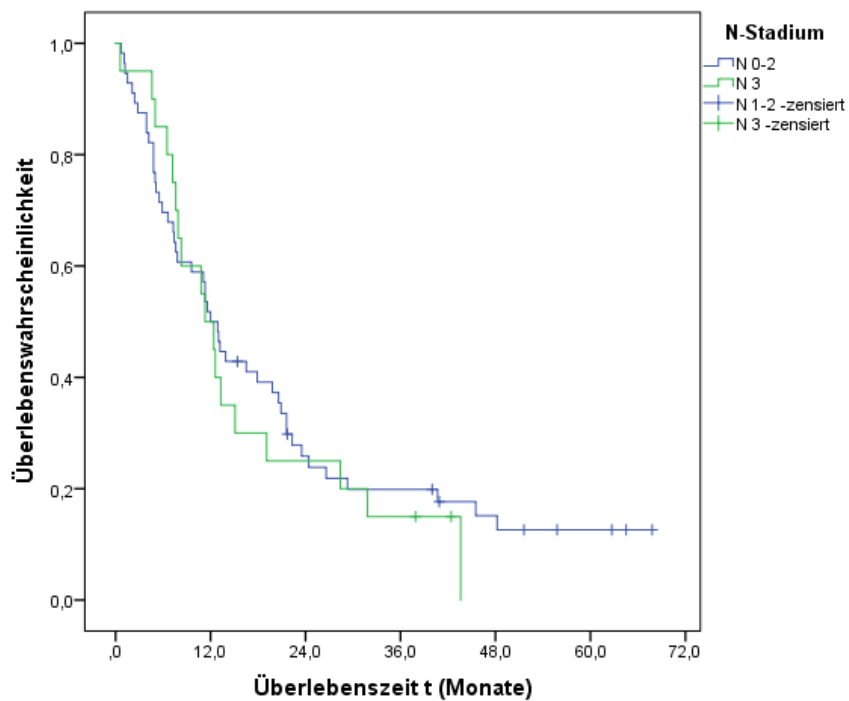


Abb. 15 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom N-Stadium: N0-2 vs. N3, p-Wert 0,63

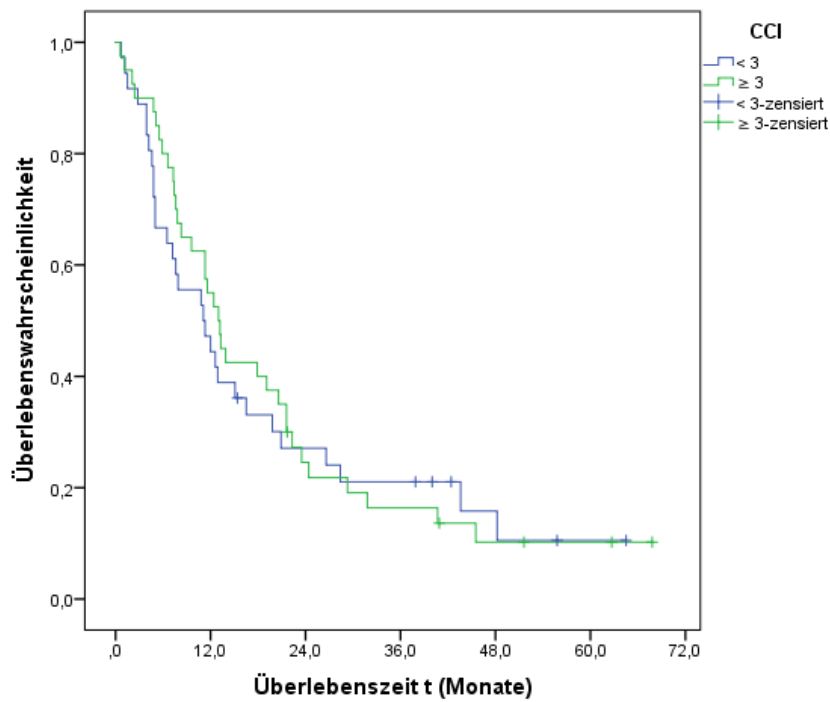


Abb. 16 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Charlson Comorbidity Index (CCI) kleiner gleich vs. größer Median, p-Wert 0,738

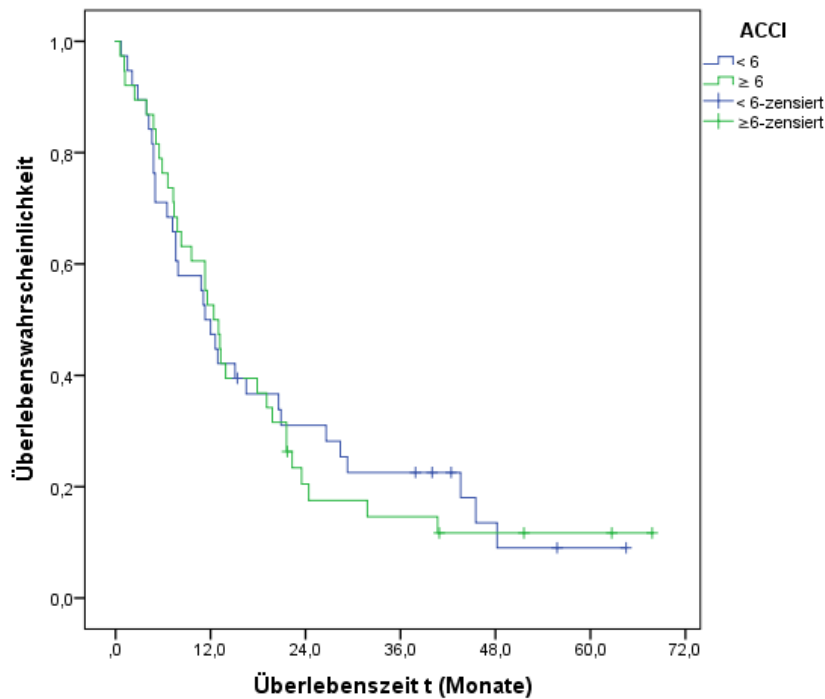


Abb. 17 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom altersadjustierten Charlson Comorbidity Index (ACCI): kleiner gleich vs. größer Median, p-Wert 0,878

Zusammenfassend zeigten die Parameter geringes Tumorstadium, kuratives Behandlungskonzept sowie ein Karnofsky-Index über 70% einen statistischen Trend in Bezug auf ein längeres Überleben. In der univariaten Analyse ($p=0,023$) sowie in der multivariaten Cox-Regressions-Analyse (Tab. 19) zeigte sich ein positiver Effekt einer höheren Gesamtdosis in Bezug auf das Gesamtüberleben ($p=0,025$).

Tab. 18 Medianes Überleben in Subgruppen

		Medianes Überleben	Signifikanz (p-Wert)
Alter	65-69	7,9	0,82
	70-74	12	
	75-70	12,6	
	> 80	12,4	
Karnofsky-Index	≤ 70%	11,3	0,081
	> 70%	13,9	
CCI	< 3	11,1	0,738
	≥ 3	13,0	
ACCI	< 6	11,3	0,878
	≥ 6	12,4	
T-Stadium	T 1-3	13,3	0,066
	T4	11,3	
N-Stadium	N 0-2	12,0	0,63
	N3	11,3	
UICC-Stadium	IIIA	11,3	0,59
	IIIB	12	
Behandlungskonzept	Kurativ	12,9	0,093
	Palliativ	9,6	
Therapieart	RT	11,3	0,223
	RCT	12,9	
Gesamtdosis	< 62 Gy	7,6	0,023
	≥ 62 Gy	16,5	

Tab. 19 Cox- Regressionsanalyse für Gesamtüberleben

	B	p-Wert	Exp (B)	95% KI
GD (< 62 Gy vs. ≥ 62 Gy)	-0,561	0,025	0,571	0,349-0,932

B- Regressionskoeffizient , p- Signifikanz, Exp (B) - Hazard Ratio, KI- Konfidenzintervall

4.9.3 Progressionsfreies Überleben

Informationen aus bildgebenden Untersuchungen zum Auftreten einer Progression lagen bei 68 Patienten vor. Von diesen trat bei 62 Patienten (91,2%) eine Progression auf.

Das Zeitintervall für das progressionsfreie Überleben errechnete sich vom Beginn der Strahlentherapie bis zum Auftreten eines Ereignisses (Rezidiv, Fernmetastasierung oder Tod). Bei noch lebenden Patienten ohne Progress wurde die letzte Bildgebung als Endpunkt gewertet. Falls keine bildgebende Untersuchung mehr stattfand und der Patient vorher verstarb, galt das Todesdatum als Progress. Das mediane progressionsfreie Überleben des gesamten Patientenkollektivs betrug 7,57 Monate (95% KI: 4,83–10,32 Monate, Abb. 21).

In den univariaten Analysen wurden die größten Unterschiede im progressionsfreien Überleben bei der Größe des T-Stadiums festgestellt (Abb. 22). Patienten im Stadium T4 hatten im Vergleich zu Patienten im T-Stadium 1-3 ein signifikant kürzeres PFS (5,9 Monate vs. 13,3 Monate, p-Wert 0,000). Des Weiteren hatten Patienten, die in kurativer Absicht behandelt wurden, ein um 4,23 Monate längeres medianes PFS (9,33 Monate vs. 5,1 Monate, p-Wert 0,003, Abb. 23). Zusätzlich zeigt sich im zeitlichen Verlauf ein deutliches Auseinanderweichen beider Kurven. Innerhalb der übrigen Gruppen fanden sich keine Unterschiede (Abb. 24-31).

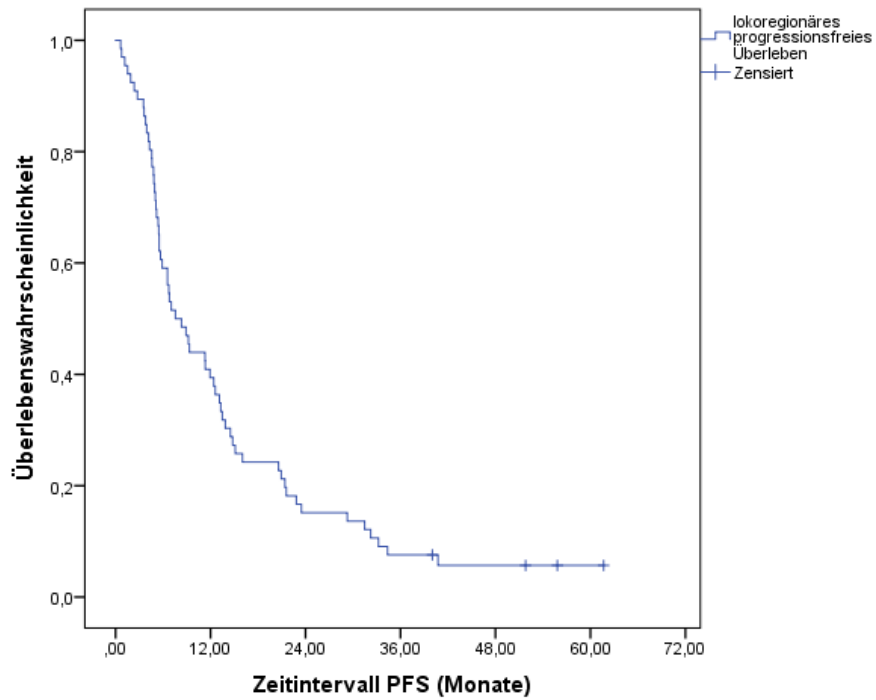


Abb. 18 Progressionsfreies Gesamtüberleben (PFS) in Monaten
 (Medianes Überleben 7,57 Monate, 95% Konfidenzintervall: 4,83–10,32 Monate)

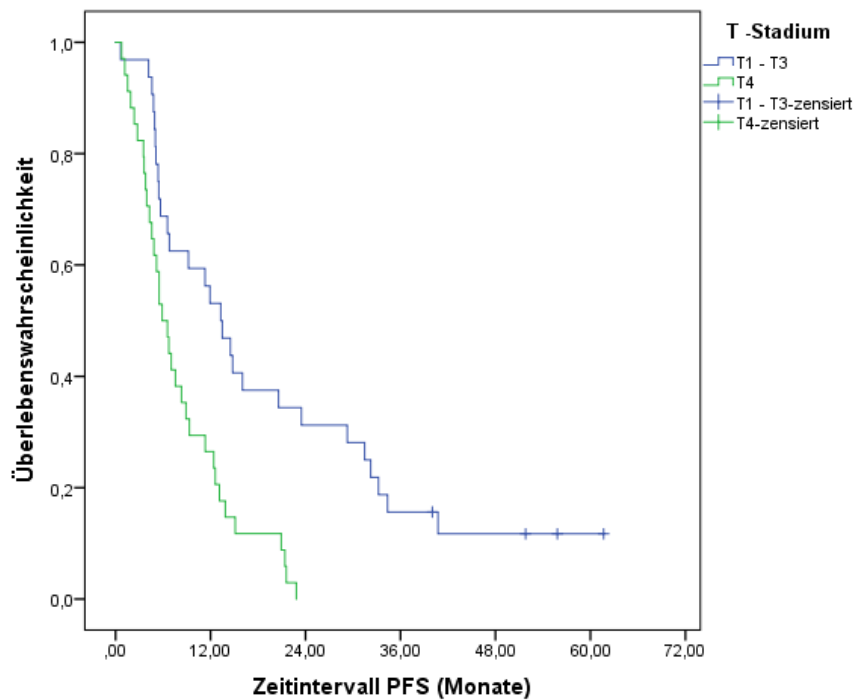


Abb. 19 Progressionsfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit von der TumorgroÙe,
 p-Wert 0,000

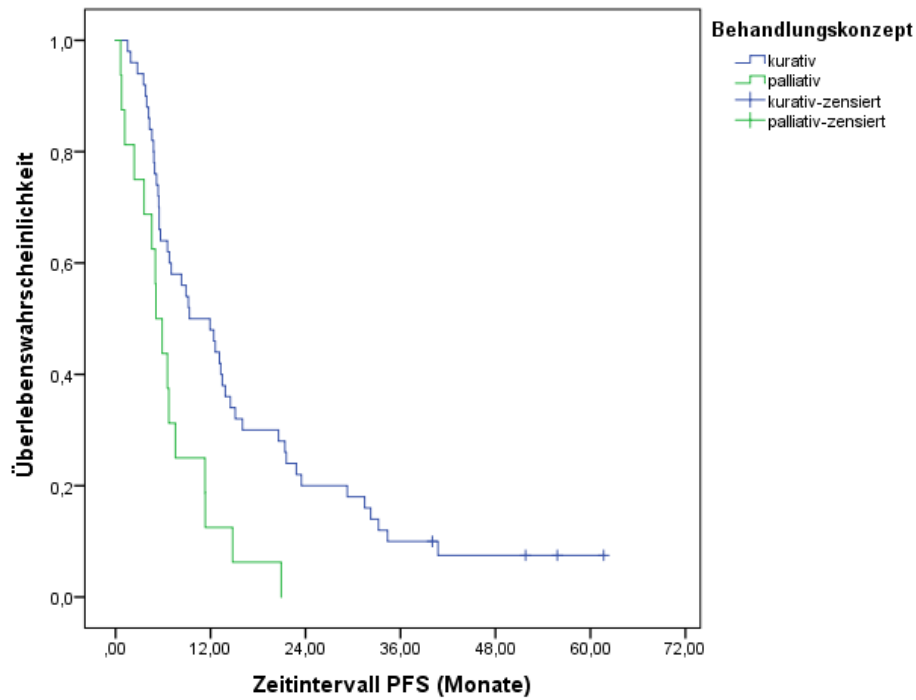


Abb. 20 Progressionsfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit vom und Behandlungskonzept: kurativ vs. palliativ, p-Wert 0,003

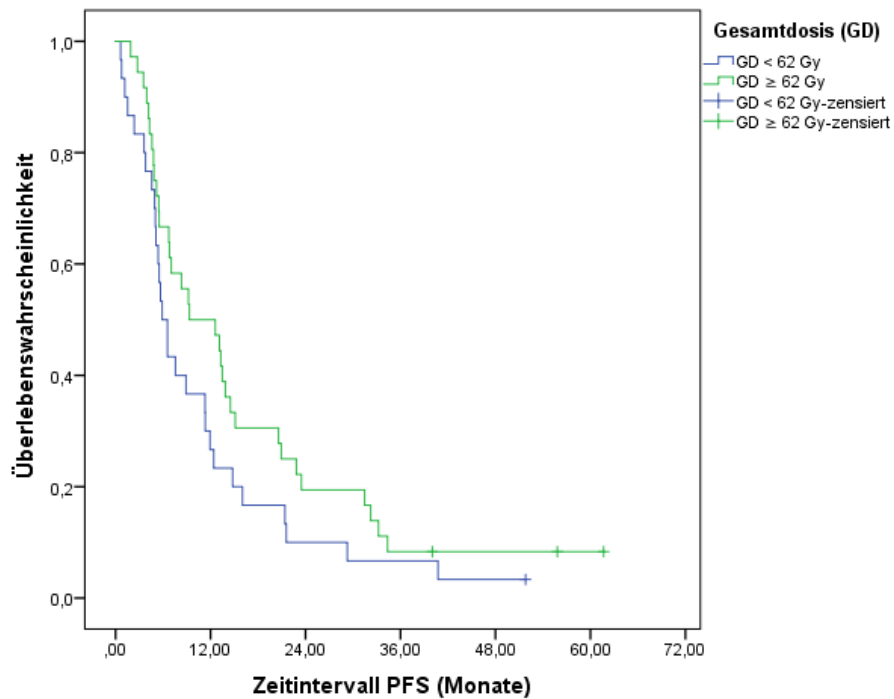


Abb. 21 Progressionsfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit von der Gesamtdosis (GD) in Gray (Gy), p-Wert 0,127

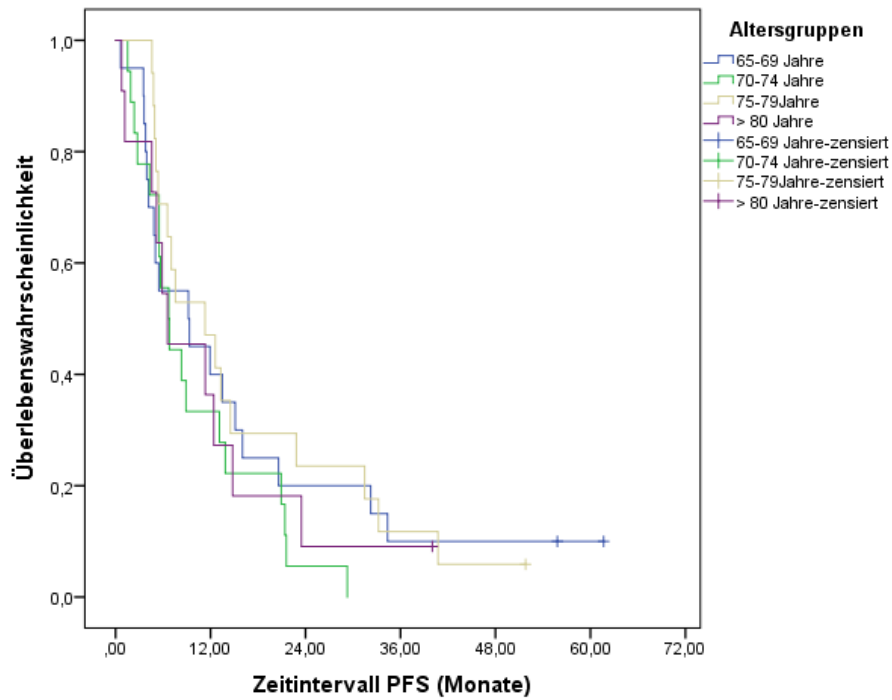


Abb. 22 Progressionsfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit von den Altersgruppen, p-Wert 0,514

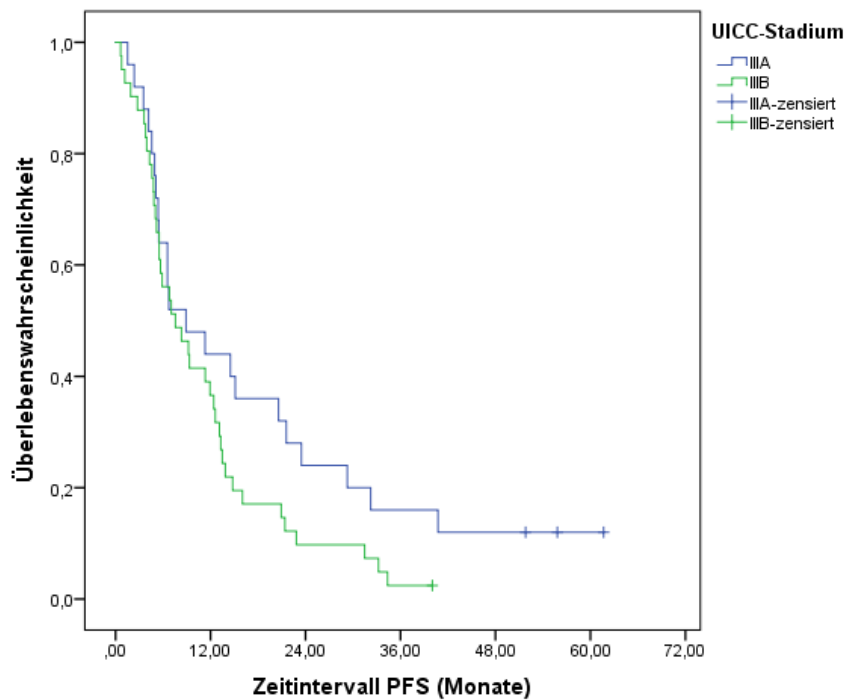


Abb. 23 Progressionsfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit vom UICC-Stadium IIIA vs. IIIB, p-Wert 0,107

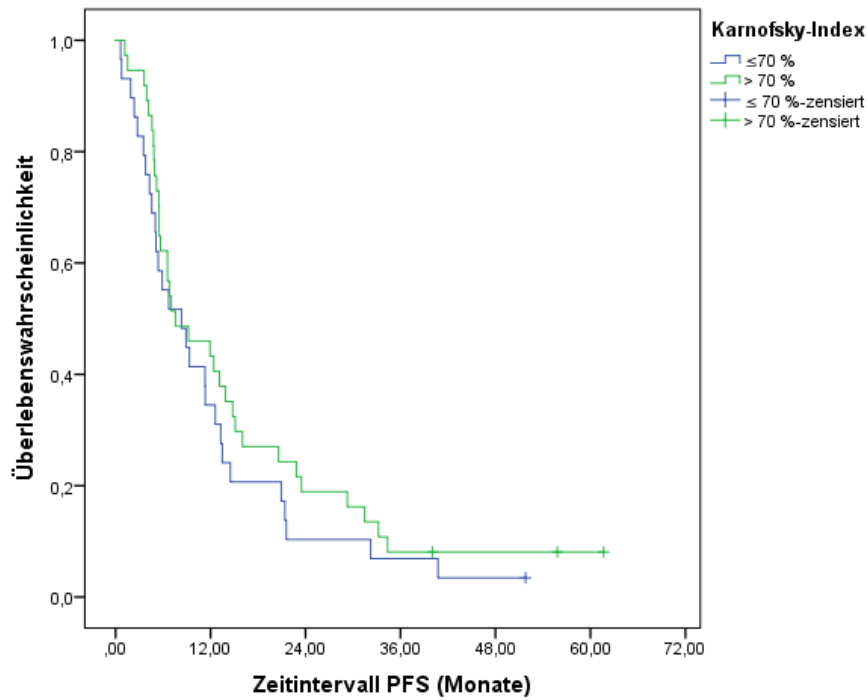


Abb. 24 Progressionsfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index (KPS), p-Wert 0,316

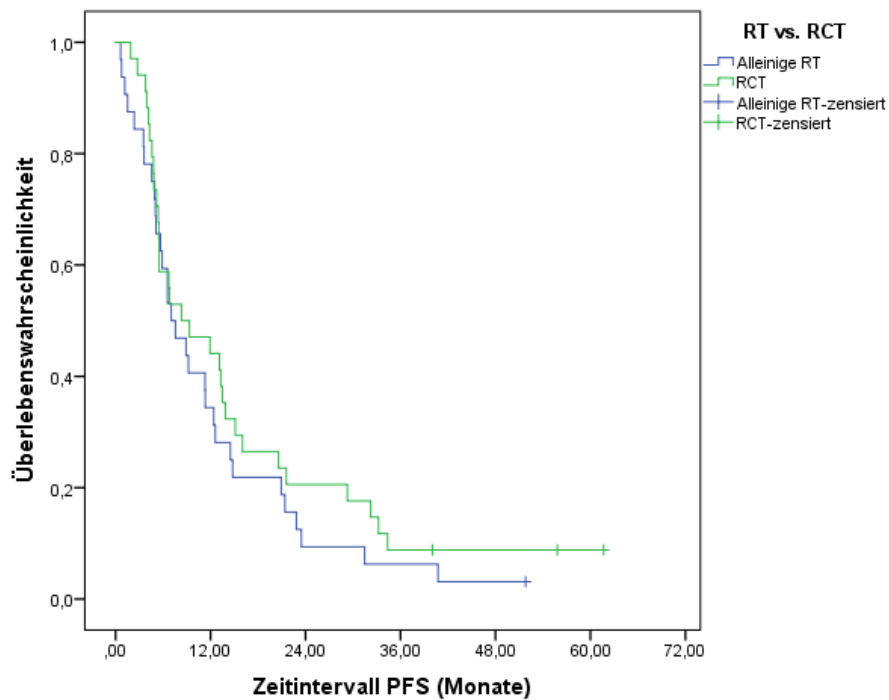


Abb. 25 Progressionsfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit von der Therapiemodalität: alleinige Radiotherapie (RT) vs. kombinierte Radiochemotherapie (RCT), p-Wert 0,331

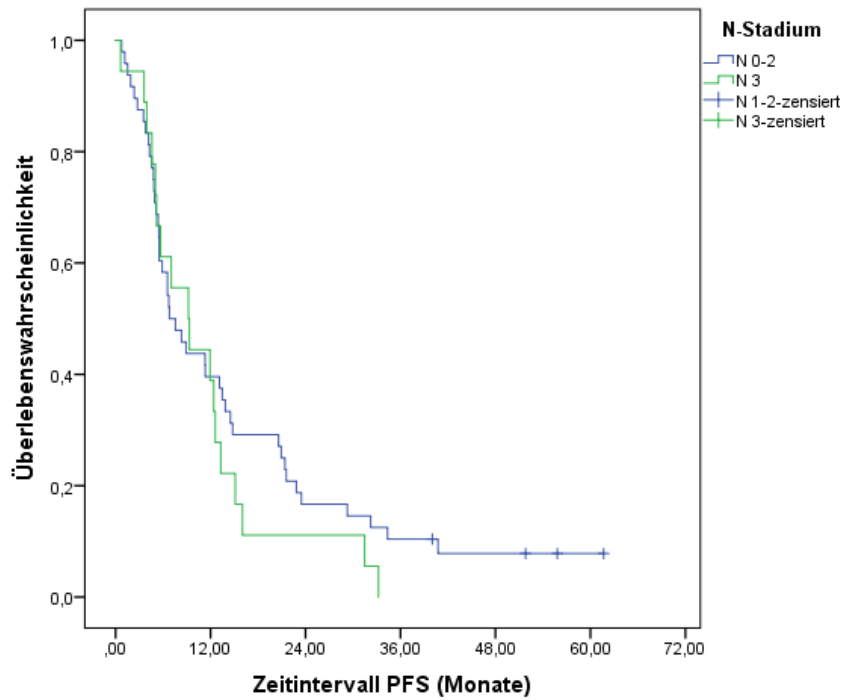


Abb. 26 Progressionsfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall, p-Wert 0,387

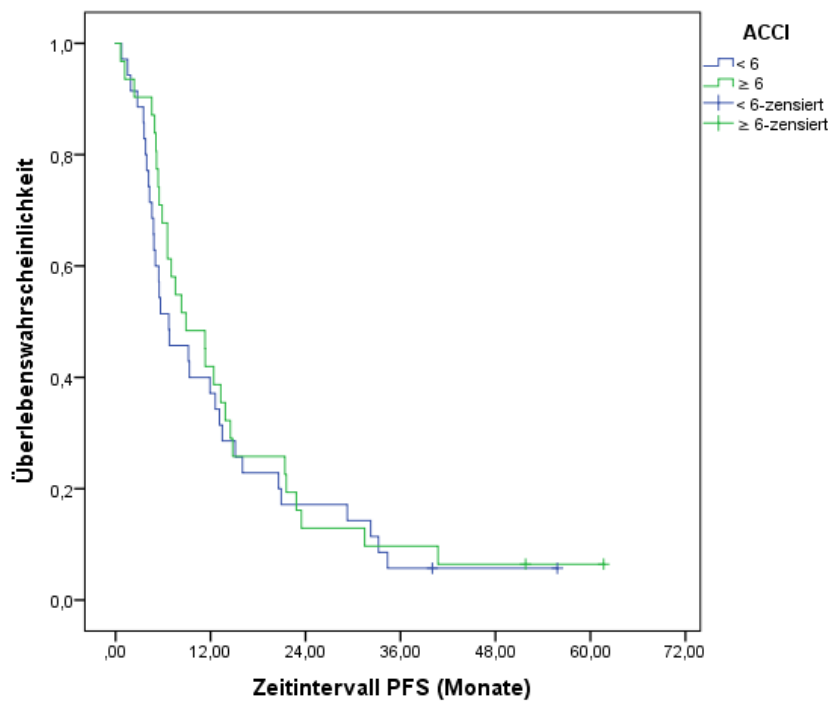


Abb. 27 Progressionsfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit vom altersadjustierter Charlson Comorbidity Index (ACCI) kleiner gleich vs. größer Median, p-Wert 0,546

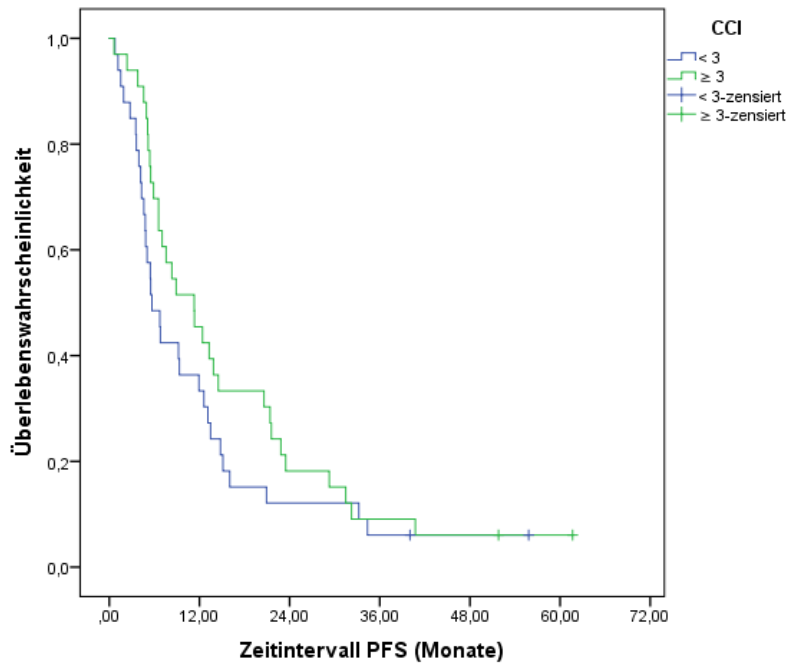


Abb. 28 Progressionsfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit vom Charlson Comorbidity Index (CCI): kleiner gleich vs. größer Median, p-Wert 0,216

Zusammenfassend waren die Parameter T-Stadium 1-3 und ein kurativer Behandlungsansatz in der Kaplan-Meier-Analyse mit signifikant längerem progressionsfreiem Überleben assoziiert. Das jeweilige mediane PFS in den Subgruppen wurde in Tabelle 20 aufgeführt. Anschließend folgte unter Einschluss der signifikant getesteten Parameter der univariaten Analyse, die multivariate Cox-Regressionsanalyse (Tab.21). Dabei konnte ein fortgeschrittenes Tumorstadium als unabhängiger, negativer Prognosefaktor für das PFS ermittelt werden. Das Risiko einen lokoregionären Progress zu erleiden, war im T4-Stadium um den Faktor 1,901 erhöht.

Tab. 20 Medianes progressionsfreies Überleben in Subgruppen

		Medianes (Monate)	PFS	Signifikanz (p-Wert)
Alter	65-69	9,2		0,514
	70-74	6,7		
	75-70	11,3		
	> 80	6,57		
Karnofsky- Index	≤ 70	8,33		0,316
	> 70	7,57		
CCI	< 3	5,7		0,216
	≥ 3	11,3		
ACCI	< 6	6,7		0,546
	≥ 6	8,9		
T-Stadium	T 1-3	13,3		0,000
	T 4	5,9		
N- Stadium	N 0-2	6,8		0,387
	N 3	9,2		
UICC- Stadium	IIIA	8,9		0,107
	IIIB	7,57		
Behandlungs- konzept	Kurativ	9,33		0,003
	Palliativ	5,1		
Therapieart	RT	7,03		0,331
	RCT	8,33		
Gesamtdosis	< 62 Gy	5,9		0,127
	≥ 62 Gy	9,3		
PTV in ml	≤ Median (893,4)	6,57		0,193
	> Median	12,4		

Tab. 21 Multivariate Cox- Regressionsanalyse für progressionsfreies Überleben

	B	p-Wert	Exp (B)	95% KI
T-Stadium (T 1-3 vs. T4)	0,642	0,018	1,901	1,118-3,323

B-Regressionskoeffizient, p- Signifikanz, Exp (B)-Hazard Ratio, KI-Konfidenzintervall

5 Diskussion

5.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

Übereinstimmend mit den Daten des deutschen Krebsregisters, dominierten überwiegend Männer (80,5%) das untersuchte Patientenkollektiv. Da das Bronchialkarzinom oft spät entdeckt wird, befand sich der überwiegende Anteil der Patienten im T4-Stadium (50,6%). Wie bereits in der Einleitung geschildert, zählen Raucher zur Hauptrisikogruppe bei Patienten mit Bronchialkarzinomen. In dieser Studie konsumierten 71,4% der Patienten Nikotin. Jedoch konnte bei ca. einem Viertel der Patienten diese Information nicht erhoben werden (Informationsbias). Laut RKI weisen 42% der Fälle ein Adenokarzinom und 25% ein Plattenepithelkarzinom auf (RKI, GEKID 2019). In der vorliegenden Untersuchung erkrankten mehr Patienten an einem Plattenepithelkarzinom (74%) und 22,1% an einem Adenokarzinom. Mögliche Ursachen dafür könnten der hohe Raucheranteil dieser Studienkohorte sowie der geringe Anteil weiblicher Patienten sein. Der Altersmedian des Bronchialkarzinoms liegt derzeit bei 69-70 Jahren. Das selektierte Studienkollektiv dieser Untersuchung schloss nur Patienten ein, die 65 Jahre und älter waren. Somit war der Altersmedian dieser Studie mit 74 Jahren höher als üblich.

5.2 Therapiekonzepte älterer Patienten mit NSCLC III

Die kombinierte Radiochemotherapie wird in der Strahlenklinik Halle auch bei älteren Patienten relativ breit eingesetzt. Immerhin erhielten drei Patienten, die älter als 80 Jahre alt waren, diese Behandlungsmodalität. In dieser Arbeit erhielten insgesamt 40 Patienten (51,9%) eine kombinierte Radiochemotherapie und 37 Patienten (48,1%) eine alleinige Strahlentherapie. Jüngere Patienten wurden größtenteils kurativ mit einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt. Bei den älteren Patienten war die Behandlung der Wahl eher die alleinige Strahlentherapie. Die Behandlung der Bronchialkarzinompatienten im lokal fortgeschrittenen Stadium wurde somit den Empfehlungen der 2010 gültigen S3-Leitlinie gerecht. Demnach sollen Patienten, deren Allgemeinzustand und Komorbiditätsprofil es zulassen, eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten (Goeckenjan et al. 2010). Dieser Standard ist für ältere Patienten so jedoch nicht eindeutig festgelegt (Dawe et al. 2016).

Ausschlaggebend für die Therapiewahl der untersuchten Patientenkohorte war vor allem der ACCI, der neben dem Alter auch die Begleiterkrankungen der Patienten berücksichtigt. Demnach wurden 68,4% mit einem ACCI < 6 einer RCT zugeteilt. Aber auch Alter, KPS und CCI fanden bei der Therapiewahl Berücksichtigung (Tab. 10). Beim Vergleich zwischen

klassischen und altersadjustierten CCI, spielt der Einbezug des Alters neben den Begleiterkrankungen in der Entscheidung des Therapiekonzeptes (kurativ vs. palliativ) eine übergeordnete Rolle (Tab. 12). Trotz hohem Komorbiditätsindex, wurden die meisten Patienten im untersuchten Kollektiv kurativ behandelt. Welchen Einfluss diese Therapieformen auf das Gesamtüberleben sowie progressionsfreie Überleben haben, wird in anschließenden Kapiteln diskutiert.

In der vorliegenden Arbeit konnten insgesamt 52 Patienten (67,5%) leitliniengerecht therapiert werden. Die Dosierung der Strahlentherapie in kurativer Absicht war überwiegend standardgerecht. Demnach bekamen 54/57 Patienten (94,7%) täglich fraktionsweise 2 Gy ED appliziert und die empfohlene Dosis der Hauptserie von 50 Gy erreichten 89,5% der Patienten (51/57). Eine zusätzliche Boostbestrahlung wurde bei 47/57 Patienten (82,5%) verabreicht. Insgesamt erreichten 45/57 Patienten (78,9%) eine Gesamtdosis von 60-66 Gy. Die leitliniengerechte Einzeldosis von 3 Gy in palliativer Intention erhielten 12/20 Patienten (60%) und nur 9/20 Patienten (45%) erhielten eine Gesamtdosis von 45 Gy. Dabei wurden bei 6/20 (30%) weniger und bei 5/20 (25%) Patienten eine höhere Strahlendosis appliziert.

Standardtherapie zur kombinierten kurativ intendierten Chemotherapie in der hiesigen Klinik besteht aus einer Kombination von 20-25 mg/m² Cisplatin und 20-25 mg/m² Navelbine (Vinorelbin) mit zwei Zyklen während der Strahlentherapie, welche 29/40 Patienten (72,5%) erhielten. Aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes oder Komorbiditäten war bei 10% der Patienten eine carboplatinbasierte Chemotherapie indiziert. Folglich bemühten sich die behandelnden Ärzte der Universitätsklinik für Strahlentherapie Halle stets darum, die Therapiekonzepte individuell an den Patienten unter Berücksichtigung seiner Komorbiditäten und seines Allgemeinzustandes anzupassen. Begründungen der Konzeptänderungen waren nicht immer hinterlegt und somit in einzelnen Fällen nicht vollständig nachvollziehbar. Reduktionen der Strahlentherapiedosis oder der Chemotherapie während der Behandlung der Patienten beruhten überwiegend auf AZ-Verschlechterung (3xCT, 6xRT), therapierelevanter Komorbiditäten oder auftretender Therapieebenenwirkungen (6xCT, 2xRT).

In dieser Arbeit wurde bei nur einem Patienten die Anpassung der Chemotherapiedosis an die Nierenfunktion dokumentiert. Generell sollte die Dosierung stets gewichtsadaptiert und unter Berücksichtigung der Retentionsparameter erfolgen. Mit Blick auf die Anforderung einer optimalen Therapieüberwachung, erscheint diese nicht standardisierte Dokumentation als ungenügend. Als Lösung könnte die Entwicklung einer standardisierten, interdisziplinären Dokumentation in Erwägung gezogen werden. Somit wäre eine übersichtliche Erfassung von Konzepten der Strahlen- und Chemotherapie, Gründe der Dosisreduktion oder Konzeptänderung möglich. Darüber hinaus könnten der KPS, BMI, GFR, Blutbild und das

Auftreten von Therapienebenwirkungen anhand der CTCAE-Klassifikation dokumentiert werden. Ebenso gilt zu überlegen, ob und wie ein umfangreiches geriatrisches Assessment darin etabliert werden könnte. Mit Hilfe dieser Maßnahmen könnte eine verbesserte Dokumentation sowie eine im Bedarfsfall individuell intensiviertere und korrigierte Therapie eingesetzt werden.

5.3 Therapieverträglichkeit

Aufgrund mangelnder Teilnahme der Patienten an Kontrolluntersuchungen, konnten in der vorliegenden Arbeit nur akut vorkommende Therapienebenwirkungen erfasst und somit deren Verlauf nicht beurteilt werden. Es ist fraglich, ob die untersuchten Toxizitäten wirklich therapiebedingt waren, da einige unserer untersuchten Parameter wie Dysphagie oder Dyspnoe, auch tumorbedingt auftreten können. Insgesamt war die Therapietoxizität akzeptabel. Bei keinem Patienten konnte Grad 4 oder 5 beschrieben werden, demzufolge verstarb kein Patient an den Therapienebenwirkungen. Nur sehr selten waren bei Patienten Grad 3 Toxizitäten zu verzeichnen. Patienten, die zusätzlich eine Chemotherapie bekamen, litten signifikant häufiger unter Fatigue, Übelkeit und Erbrechen (Tab. 13) oder Blutbildveränderungen (Tab. 15). Dies sind jedoch typische Nebenwirkungen der eingesetzten Zytostatika (Aktories 2013).

Entsprechend diverser Studien zeigte sich auch in dieser Studie eine erhöhte Therapietoxizität im Zuge der Radiochemotherapie (Atagi et al. 2017). Als nachfolgende Begleiterscheinung von Radiochemotherapie, wurde das Auftreten von Pneumonitis und Ösophagitis beschrieben (Bradley et al. 2011), welche in der vorliegenden Arbeit milder ausfielen. Insgesamt erkrankten nur 11,7% an Pneumonitis, darunter 7,8% Patienten mit RCT. Das Auftreten von Ösophagitis wurde zwar nicht gesondert berücksichtigt, geht aber meist mit Dysphagie einher. Für diese trat eine signifikante Häufung bei der RCT-Gruppe auf, worunter am häufigsten eine Grad 2 Dysphagie zu verzeichnen war.

Die Therapietoxizität zwischen den Altersgruppen war ähnlich (Vgl. Tab. 14 und 16). Die jüngste Patientengruppe wies, im Vergleich zu den anderen Altersgruppen, ein erhöhtes Aufkommen von Nebenwirkungen, mit einer Häufung von Leukozytopenie auf. Dieser Sachverhalt lässt sich darauf zurückführen, dass jüngere Patienten überwiegend eine aggressivere Therapie erhielten. Wie in Tabelle 6 zu erkennen, wurde bei den beiden ältesten Gruppen größtenteils eine alleinige RT durchgeführt. Die jüngeren Altersgruppen erhielten zusätzlich noch eine Chemotherapie. Somit scheint der Faktor Alter für das Auftreten von Nebenwirkungen eher eine untergeordnete Rolle zu spielen. Im Vordergrund steht die Art der Behandlung. Bisherige Studien zeigen konträre Resultate bezüglich Alter und Therapietoxizität.

So gab es in einigen Studien ebenfalls keinen direkten Zusammenhang zwischen Alter und erhöhter Therapietoxizität (Kale et al. 2017; Coate et al. 2011). Unter dem Aspekt, dass mit zunehmendem Alter die funktionellen Reserven abnehmen und dies zu erhöhter Vulnerabilität führt (Sieber 2007), lieferten wiederum diverse Studien Hinweise darauf, dass ältere Patienten öfter und schwerwiegendere Nebenwirkungen erleiden (Kim et al. 2016; Driessen et al. 2016; Stinchcombe et al. 2017; Wanders et al. 2011).

Allerdings bestehen in einigen Studien ungleiche Verteilungen der Patientengruppen. Stinchcombe et al. stellten bei älteren Patienten (> 70 Jahre) mit kombinierter RCT eine höhere Toxizität und Sterblichkeit während der Behandlung fest. Die Therapieabbruchrate war aufgrund der vermehrten Nebenwirkungen höher (20% vs. 13%) und die Überlebenszeit um drei Monate geringer. Jedoch befanden sich augenscheinlich mehr Patienten in der jüngeren Patientengruppe (2768 vs. 832) (Stinchcombe et al. 2017). So fanden sich auch in der Studie von Kim et al. 87,9% der Patienten in der "jüngeren" Gruppe (≤ 75 Jahre) und lediglich 12,1% der Patienten bei den über 75-Jährigen (Kim et al. 2016). Nichtsdestotrotz braucht es Strategien zur Reduzierung der Therapienebenwirkung, damit auch ältere Patienten einen Überlebensvorteil der RCT haben.

Die Toxizitätsrate könnte durch Einbezug eines umfangreichen geriatrischen Assessments zur Therapieentscheidung gesenkt werden. Corre et al. untersuchten in einer multizentrischen, randomisierten Studie, ob die Zuweisung zu einer Chemotherapie von älteren Patienten (≥ 70 Jahre) im fortgeschrittenen Lungenkrebsstadium anhand eines CGA abhängig gemacht werden könnte. Ein Teil der Patienten (n=251) wurden basierend auf den Performance Status und des Alters aufgeteilt (Standardarm: PS ≤ 1 und Alter ≤ 75 Jahre = Carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie; PS=2 oder Alter > 75 Jahre = Docetaxel-Monotherapie). Der andere Teil (n=243) erhielt die Therapie auf Grundlage eines CGA und wurde in fitte Patienten (Carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie), vulnerable Patienten (Docetaxel-Monotherapie) und „gebrechliche“ Patienten (Best Supportive Care) eingeteilt. Zwar konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Gesamtüberleben festgestellt werden, aber die Therapienebenwirkungen der Patienten im CGA-Arm waren geringer. Im Vergleich zu Standardarmpatienten wiesen sie eine signifikant geringere Toxizität (85,6% vs. 93,4%) und weniger Behandlungsabbrüche als Folge der Toxizität (4,8% vs. 11,8%) auf (Corre et al. 2016). Vor allem die simultane Radiochemotherapie ist mit einer erhöhten Therapietoxizität assoziiert, die die Lebensqualität älterer, multimorbider Patienten im schlechten Allgemeinzustand einschränken könnte. Daher sollten die Therapieoptionen besonnen abgewogen werden.

5.4 Rezidivrate und Fernmetastasierung

Den Hauptteil der Progression machte das lokale Fortschreiten der Erkrankung aus. Die Rezidivrate, der in dieser Arbeit untersuchten Patienten, betrug etwa 55% und ist mit anderen Ergebnissen vergleichbar (Dieleman EMT, Uitterhoeve ALJ, van Hoek MW, et al. 2018). Bei einem Viertel bildeten sich Fernmetastasen. Vergleichsweise zeigten andere Studien geringere lokale Rezidivraten, aber eine höhere Rate an Fernmetastasen (Bradley et al. 2015).

Die deutsche Krebsgesellschaft stellte fest, dass im Erkrankungsverlauf bei über 50% der Patienten im fortgeschrittenen Stadium eine Fernmetastasierung trotz simultaner RCT auftritt (Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Der in dieser Arbeit deutlich niedrigere Wert lässt sich durch das erhöhte Alter und das damit verbundene frühere Ableben vor der potentiellen Metastasierung erklären. Leider zeigten sich Selektionseffekte, da einige Patienten nicht zu den Nachsorgeterminen erschienen, sodass der Verlauf deren Erkrankung nicht beurteilt werden konnte. Theoretisch tötet eine Bestrahlung als lokale Therapie Tumorzellen ab, senkt die Lokalrezidivrate und soll die Ausbreitung von Metastasen limitieren. Die Applikation von Chemotherapeutika als Systemtherapie soll neben der Abtötung von Tumorzellen zusätzlich auch die Fernmetastaserate senken (Alexander et al. 2011). Im Vergleich RT vs. RCT ergaben sich unwesentliche Abweichungen in Bezug auf die Rezidivraten (44,7% vs. 55,3%) und auch Fernmetastaseraten (22,6% vs. 28,6%), mit einer etwas höheren Rate bei RCT. Da eher ältere Patienten im schlechten Allgemeinzustand eine alleinige RT erhielten, könnten sie verstorben sein, bevor Sie ein Rezidiv erlitten.

5.5 Überleben

Das Overall Survival gilt in klinisch-onkologischen Studien als etablierter Endpunkt. Dennoch sollten die Überlebenskurven kritisch betrachtet werden, da sie nur das beobachtete und nicht das krankheitsspezifische Überleben widerspiegeln (Zwiener et al. 2011). Die Einjahres- bzw. Zweijahresüberlebensraten decken sich mit denen, die für Patienten mit Bronchialkarzinom laut RKI beschrieben sind. Die Fünfjahresüberlebensrate liegt bei 10% und ist somit etwas geringer, als die vom RKI erfasste (15%) (RKI, GEKID 2019). Das lässt sich anhand der Tatsache begründen, dass die Zielgruppe dieser Studie ältere, schon im fortgeschrittenem NSCLC Stadium III befindliche Patienten sind. Unterschiede im Überleben und deren Einflussfaktoren wurden mittels Kaplan-Meier-Analyse und Cox-Regressionsanalyse erfasst.

5.5.1 Überleben und Strahlentherapiedosis

Den größten Effekt auf das Gesamtüberleben zeigte die Strahlentherapiedosis. Die mediane Bestrahlungsdosis lag in diesem Gesamtkollektiv bei 62 Gy. Zu beachten ist, dass palliativ Bestrahlte von vornherein nur eine Dosis von maximal 45 Gy erhielten. Die Applikation höherer Dosen ($GD \geq 62$ Gy) zeigte ein 8,9 Monate signifikant längeres Überleben. Somit profitierten die Patienten von einer zusätzlichen Boost-Bestrahlung. Korrespondierend dazu wurden positive Effekte zwischen höheren Dosen und längerem Überleben sowie besserer Tumorkontrollraten in verschiedenen Publikationen beschrieben (Bradley et al. 2015; Beckmann et al. 2004; Dielemann et al. 2018; Goldstraw et al. 2016; Schild et al. 2017). Rengan et al. verzeichneten eine höhere Überlebenschance bei der Bestrahlung mit einer Dosis von mehr als 64 Gy (Rengan et al. 2004). Allerdings war der Studienumfang mit 72 Patienten nicht sehr groß. Die Applikation einer höheren Strahlendosis tötet zwar mehr Tumorzellen ab, allerdings sollten die Toleranzdosen für Normalgewebe dabei eingehalten werden (Sauer 2010). Diese Ergebnisse zeigten, dass eine Hochdosisstrahlentherapie mit 74 Gy in Kombination mit Chemotherapie keinen Überlebensvorteil gegenüber einer Standardradiochemotherapie brachte. Darüber hinaus wurden auch mehr Sterbefälle während der Therapie verzeichnet (Bradley et al. 2015). Inwieweit eine Dosiseskalation das Überleben verbessern kann, wurde auch in einer Metaanalyse an der Universität in Oxford überprüft (21 Studien mit 3795 Patienten). Hierbei stellte sich heraus, dass eine alleinige, dosiseskalierte Radiotherapie einen Überlebensvorteil von 2 Monaten brachte. Allerdings verkürzte eine Dosiseskalation bei simultaner Radiochemotherapie das Leben signifikant. Demnach sollte eine Hochdosisstrahlentherapie nur ohne eine zusätzliche Chemotherapie in Erwägung gezogen werden (Nieder 2017). Diese Erkenntnis erlangten Ramroth et al. schon 2016. Sie führten das schlechtere Gesamtüberleben bei hochdosierter Strahlentherapie auf die therapiebedingten Nebenwirkungen der Chemotherapieapplikation zurück. Der Konsens, der aus diesen Studien gezogen wurde, war die Notwendigkeit weiterführender, intensivierter Untersuchungen dosiseskalierteter Strahlentherapie auf Behandlungserfolge und Überlebensraten (Ramroth et al. 2016).

Eine Analyse der National Cancer Database identifizierte eine Radiochemotherapie mit 70 Gy als Dosisgrenze. Diese zeigte ein verbessertes Überleben nach Dosiseskalation über 60 Gy hinaus, aber die Einstellung eines Nutzenplateaus ab > 70 Gy (Brower et al. 2016). In der hiesigen Klinik wurde kein Patient mit mehr als 66 Gy bestrahlt. Jedoch gilt unbedingt zu beachten, dass der Selektionseffekt bei höheren Dosen mehrere Parameter vereinigt. Demnach bekamen Patienten mit kurativem Behandlungsansatz, kleineren Tumoren und besserem Allgemeinzustand auch höhere Strahlentherapiedosen appliziert.

5.5.2 Überleben und Therapiemodalität

Schwerpunkt dieser Arbeit war festzustellen, ob auch ältere, multimorbide Patienten von einer kombinierten RCT profitieren. Die Patienten erreichten nach kombinierter RCT ein medianes Gesamtüberleben von 12,9 Monaten und nach definitiver Radiotherapie 11,3 Monate. In der Regel können durch eine simultane Radiochemotherapie mediane Überlebenszeiten zwischen 12-18 Monaten erreicht werden. Dies entspricht, je nach vorher durchgeführter Patientenselektion, einer 5-Jahre-Überlebensrate von 12-20% (Leitlinienprogramm Onkologie 2018) und ist mit unseren Ergebnissen vergleichbar. Das zeigt die Durchführbarkeit einer kombinierten Radiochemotherapie bei älteren Patienten.

Auch in der multizentrischen, retrospektiven Studie von Driessen et al. schien das Überleben älterer Patienten (> 70 Jahre) im Vergleich RCT vs. RT nicht signifikant besser zu sein. Obwohl ältere, relativ gesunde Menschen einer kombinierten RCT zugeordnet wurden, war die Behandlungstoleranz, insbesondere bei Patienten mit schwerer Komorbidität, schlechter. Die Verfasser legten nahe, mehr prospektive Studien in diesem wichtigen und wenig erforschten Bereich durchzuführen (Driessen EJ, Bootsma GP, Hendriks LE, et al. 2016). Diese Untersuchung verdeutlicht die notwendige Gesamtbetrachtung von Alter und Komorbidität bei der Behandlungsentscheidung.

Nichtsdestotrotz zeigten mehrere randomisierte Studien die Überlegenheit der kombinierten Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie (Stinchcombe et al. 2006; Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Darunter sorgte eine japanische, randomisierte Studie für rege Diskussionen. Diese zeigte bei älteren Patienten > 70 Jahren mit NSCLC III ein signifikant längeres, medianes Gesamtüberleben in der RCT-Gruppe gegenüber der RT-Gruppe (22,4 Monate vs. 16,9 Monate, $p=0,0179$) (Atagi et al. 2012). Diese Studie galt als Nachweis des klinischen Nutzens der Kombinationstherapie für ältere Patienten. Doch die EORTC Elderly Task Force, EORTC Lung Cancer Group und International Society for Geriatric Oncology warnten vor einem unkritischem Einsatz, da Patienten mit COPD oder Herzerkrankungen ausgeschlossen wurden und sich 96% der behandelten Patienten in einem guten Allgemeinzustand befanden. Daher empfiehlt die Expertengruppe diese Kombinationstherapie nur bei wenig bis kaum erkrankten, älteren Patienten anzuwenden (Pallis et al. 2014).

Miller et al. sahen ebenfalls einen klaren Überlebensvorteil älterer Patienten (> 70 Jahre) im NSCLC Stadium III durch eine kombinierte RCT (OS 18,1 Monate vs. 12,2 Monate, $p<0,001$). Dabei war die sequentielle RCT mit einem 9% geringeren Sterberisiko verbunden als die simultane Gabe (HR = 0.91, 95% CI: 0.85–0.96, $p = 0.002$). Allerdings erhielten nur 13% der

Patienten eine sequentielle Gabe. Dieses Ergebnis sollte kritisch betrachtet werden (Miller et al. 2018). Die vielversprechende Überlegung einer sequentiellen Gabe an ältere Patienten sollte jedoch weiter untersucht werden.

5.5.3 Überleben und Alter

Die Patientengruppen weisen eine balancierte Altersstruktur auf (Abb. 1). Häufig wird das Alter als negativer Prognosefaktor beschrieben (Stinchcombe et al. 2017; Kim et al. 2016; Miller et al. 2018). Dieser Aspekt sollte kritisch betrachtet werden. Beispielsweise zeigten ältere Patienten in einer kanadischen Studie ein signifikant kürzeres Überleben. In dieser wurden Patienten unter 65 Jahren mit Patienten von 66-75 Jahre und über 75-Jährigen verglichen. Allerdings wurde nicht der Unterschied zwischen den beiden älteren Gruppen analysiert. Deren Überlebenskurven waren aber ähnlich. Außerdem hatten über 65-Jährige Patienten einen signifikant schlechteren KPS, mehr Komorbiditäten und eine palliative Therapie erhalten (Coate et al. 2011). Das führt vor Augen, dass neben dem chronologischen Alter unbedingt andere Faktoren berücksichtigt werden müssen. Innerhalb unseres Patientenkollektivs konnte kein Unterschied zwischen den Altersgruppen im Bezug zum Überleben nachgewiesen werden. Übereinstimmend mit anderen Studien, in denen sich das Alter auch als nicht negativer Faktor repräsentierte (Dielemann et al. 2018; Davidhoff et al. 2011; Pallis et al. 2014), sollte das Alter allein kein Ausschlusskriterium für eine kombinierte Radiochemotherapie sein.

Demnach gilt es vor allem Komorbiditäten bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen. Wider Erwartend blieb ein oft in der Literatur beschriebener Zusammenhang zwischen hohen ACCI/CCI und schlechterem Gesamtüberleben aus (Grose et al. 2011; Yang et al. 2018). Hierbei muss jedoch der geringe Stichprobenumfang der vorliegenden Untersuchung hervorgehoben werden. Die Rolle der Komorbidität wird im Kapitel 5.7 diskutiert.

5.5.4 Überleben und Tumorcharakteristika

Die vorliegende Arbeit identifizierte das T4-Stadium im Trend als negativen Prognosefaktor. In mehreren anderen Studien konnte das Stadium des Primärtumors im Hinblick auf das Gesamtüberleben als prognostischer Faktor bestätigt werden (Basaki et al. 2006; Alexander et al. 2011; Ball et al. 2013; Kim et al. 2016; Werner-Wasik et al. 2008). Eine japanische Untersuchung mit ähnlichem Studienumfang, aber jüngerer Studienpopulation (Altersmedian 67 Jahre), stellte ein längeres medianes Überleben bei kleineren, im Vergleich zu größeren Tumorstadien fest (19 vs. 10 Monate) (Basaki et al. 2006). Korrespondierend dazu wiesen

unsere Patienten mit kleinerem Tumorstadium ein kürzeres medianes Überleben mit 13,3 Monaten auf. Dies ist wahrscheinlich dem höheren Alter unserer Patientenkohorte geschuldet (Median 74 Jahre). Während in der Studie von Basaki et al. das Tumorstadium als Prognosefaktor für das Gesamtüberleben bestätigt wurde, ließ sich das Lymphknotenvolumen nicht als solcher identifizieren. Die in vorangegangenen Studien beschriebene Assoziation zwischen Lymphknotenbeteiligung und schlechteren Gesamtüberleben (Alexander et al. 2011; Ball et al. 2013; Ostheimer et al. 2016; Russell et al. 2014) konnte auch in der vorliegenden Analyse nicht bestätigt werden. Allerdings wurde bei einigen dieser Studien eher das Lymphknotenvolumen oder die Anzahl befallener Lymphknoten beschrieben. Das N-Stadium der 7. Auflage der TNM-Klassifikation gibt nicht die Anzahl, sondern lediglich die Lokalisation der befallenen Lymphknoten an (Harms et al. 2017). Die Beurteilung der tatsächlichen Tumormasse mit Hilfe des Bruttotumorvolumens (Volumen des Primärtumors plus Lymphknoten) könnte aussagekräftigere Ergebnisse liefern (Dehing-Oberije et al. 2008).

5.5.5 Überleben und Behandlungskonzept

Ein kurativer Therapieansatz zeigte in der vorliegenden Arbeit einen statistischen Trend für ein längeres Überleben. Der überwiegende Anteil (74%), vor allem der jüngeren Patienten mit gutem Allgemeinzustand ($KPS \geq 70\%$), wurde kurativ behandelt. Auch eine niederländische Studie, welche die kurative Behandlung von Patienten über 74 Jahren im Lungenkrebsstadium III untersuchte, sprach sich für eine radikale Behandlung geeigneter älterer Patienten aus. Dort erreichte eine kurative gegenüber einer palliativen Behandlung ein längeres medianes Überleben (14 Monate vs. 5,2 Monate) und eine bessere 5-JÜR (20% vs. 12,1%). Zudem zeigten Patienten, die zusätzlich zur Bestrahlung eine Chemotherapie erhielten, ein längeres medianes Überleben (18 Monate vs. 11,1 Monate), aber eine schlechtere 5-JÜR (14,9% vs. 20,3%). Wie auch in unserer Untersuchung wurden hier ältere Patienten überwiegend mit einer hochdosierten alleinigen Radiotherapie behandelt (Wanders et al. 2011).

In dieser Arbeit ließ sich auch der KPS mit einem statistischen Trend als Prognosefaktor bestätigen. Der erwartete Zusammenhang zwischen hohem ACCI und schlechterem Outcome blieb aus. Es gelten die herkömmlichen Prognosefaktoren wie Allgemeinzustand oder Größe des Primärtumors ($> 5 \text{ cm}$) (Leitlinienprogramm Onkologie 2018).

5.6 Progressionsfreies Überleben

Das mediane PFS betrug in der untersuchten Studienpopulation 7,57 Monate (95% KI 4,83–10,32 Monate). Sowohl ein geringeres Tumorstadium, als auch ein kurativer Behandlungsansatz korrelierten in der Kaplan-Meier-Analyse mit einem signifikant längeren, progressionsfreien Überleben (Tab. 16). Das T-Stadium zeigte sich auch in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse als unabhängiger Prognosefaktor. Vor dem Hintergrund, dass großvolumige Tumore mehr Tumorzellen besitzen, sprechen kleinere Tumore besser auf eine Strahlentherapie an. Bei größeren Tumoren besteht die Gefahr, dass nicht alle Tumorzellen zerstört werden und es somit zu einer erneuten Progression kommt (Basaki et al. 2006). Knoten- und Tumolvolumen sind mit lokaler Kontrolle assoziiert (Alexander BM, Othus M, Caglar HB, Allen AM 2011). So wiesen unsere Patienten mit kleineren Tumoren ein PFS von 13,3 Monaten auf und Patienten mit großen Tumoren 5,9 Monate. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine amerikanische Studie, die den Einfluss des Tumolvolumens auf das PFS untersuchte (GTV \leq 45 cm³: 15,8 Monate vs. GTV $>$ 45 cm³: 8,3 Monate). Wie auch in der vorliegenden Arbeit, hatte eine Erhöhung der Strahlendosis in dieser Studie keinen Einfluss auf das PFS (Werner-Wasik et al. 2008).

Die Überlegung eines positiven Effekts von Hochdosisstrahlentherapie auf das progressionsfreie Überleben, wird durch die Untersuchung von Bradley et al. widerlegt. Das mediane PFS bei Patienten, die mit der Standarddosis von 60 Gy bestrahlt wurden, betrug 11,8 Monate. Patienten die mit einer Hochdosisstrahlentherapie behandelt wurden hatten ein kürzeres medianes PFS von 9,8 Monaten. Demnach brachte eine Hochdosisstrahlentherapie keinen Vorteil für das PFS (Bradley et al. 2015). In einem 2016 erschienenen Review, führten Behandlungen mit RCT zu günstigen Ergebnissen im Hinblick auf das PFS (HR 0,67, 95% CI 0,53–0,85) (Dawe et al. 2016). Jedoch konnte in dieser Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiemodalitäten festgestellt werden. Vergleichbar mit einer 2017 erschienenen, amerikanischen Studie, die ebenfalls nach abgeschlossener Radiochemotherapie das OS, PFS und die aufgetretenen Therapietoxizitäten zwischen jüngeren ($<$ 70 Jahren) und älteren (\geq 70 Jahren) Patienten untersuchten, fanden sich auch in der vorliegenden Arbeit keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen und dem PFS (Stinchcombe et al. 2017).

Ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben konnte in dieser Untersuchung für kurativ behandelte Patienten festgestellt werden. Die divergente zeitliche Verlaufsform beider Kurven bei der Betrachtung des PFS in Abhängigkeit vom Behandlungskonzept weist auf ein deutlich schlechteres Outcome palliativ behandelter Patienten hin. Demnach scheinen palliativ behandelte Patienten eher zu versterben oder einen Progress zu erleiden. Dieser Effekt könnte

dadurch entstanden sein, dass überwiegend ältere Patienten im reduzierten Allgemeinzustand dieses Behandlungskonzept erhielten.

Ein in der Studie von Lee et al. beschriebener Vorteil im PFS für das UICC- Stadium IIIA im Vergleich zum UICC Stadium IIIB sowie für ein geringes N-Stadium (N0-2 vs. N3) konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden (Lee et al. 2016).

Bezüglich der Stratifizierung des Behandlungskonzeptes, des Allgemeinzustandes sowie der Komorbiditäten, waren aufgrund mangelnder Datenlage in der Literatur keine Vergleiche möglich. In der vorliegenden Dissertation wurde ein kuratives Behandlungskonzept in der Kaplan-Meier-Analyse mit einem längeren PFS assoziiert. Bei den anderen Faktoren wurden keine Unterschiede festgestellt.

5.7 Die Rolle der Komorbidität

Da viele Lungenkrebspatienten (ehemalige) Raucher sind, leiden sie auch häufig unter tabakbedingten Begleiterkrankungen, wie Atemwegs- oder kardiovaskulären Erkrankungen. Andere häufig in der Allgemeinbevölkerung vorkommende Begleiterkrankungen sind Diabetes mellitus und seine Folgeschäden (Leduc et al. 2017). So litt auch mehr als die Hälfte (n=40) der untersuchten Patienten an einer chronischen Lungenerkrankung und 44% an kardiovaskulären Erkrankungen. Das Zusammenspiel von Alter und Komorbidität gewinnt im Hinblick auf die Lebenserwartung immer mehr an Bedeutung (Hall et al. 2004). In dieser Studie nutzen wir das MS Exel CCI Makro als Tool, um den ACCI unserer Patienten zu berechnen und so das Komorbiditätsprofil messbar zu machen. Zum genaueren Vergleich zogen wir ebenso den klassischen CCI hinzu.

Zwar war der ACCI für die Therapieentscheidung im Uniklinikum Halle von entscheidender Bedeutung, aber der erwartete Zusammenhang zwischen hohem ACCI und schlechtem Outcome blieb aus. Ursache für dieses Ergebnis könnte der geringe Stichprobenumfang sein. Bei genauerer Betrachtung der Überlebenskurven scheinen diese nach zwei und drei Jahren auseinander zu gehen. Spekulativ könnte bei einer größeren Studienkohorte ein positiver Effekt erwartet werden.

In einem größeren Studienumfang (n=4508) wurde in Taiwan der Einfluss auf das Überleben unter der Verwendung des altersadjustierten Charlson-Komorbiditätsindex, des klassischen Charlson-Komorbiditätsindex sowie den Elixhauser-Komorbiditätsindex (ECI) untersucht. Höhere Werte des ACCI und CCI korrelierten mit einem erhöhten 3-Jahres-Mortalitätsrisiko. Dabei handelte es sich allerdings um operierte Lungenkrebspatienten (Yang et al. 2018). Einschränkungen des CCI begründen sich auf der Erfassung von nur 19 Erkrankungen. Nicht-

maligne hämatologischen Erkrankungen wie Anämie, werden ausgeschlossen (Hall et al. 2004). Ein weiterer Schwachpunkt des CCI besteht darin, dass er nur die Anzahl bestimmter Erkrankungen im Bereich von 0-2 erfasst, aber nicht in vollem Umfang den Schweregrad der Erkrankung widerspiegelt (Grose et al. 2011). Aus diesem Kontext erschließt sich das In-Betracht-ziehen weiterer Tools, die dem CCI überlegen sind.

Derzeit gibt es nur ein Tool, den Simplified Comorbidity Score (SCS), welches speziell 2005 für Lungenkrebspatienten entwickelt wurde. Alle anderen Komorbiditätsindices wurden bedarfsweise für das Bronchialkarzinom angepasst (Grose et al. 2011).

Über diesen vereinfachten Komorbiditätsscore als Prognosefaktor für NSCLC erschien 2005 im British Journal of Cancer ein Artikel. In diesem verglichen die Autoren den SCS mit dem CCI und kamen zu dem Schluss, dass der SCS aussagekräftiger als der CCI sei. Der SCS wurde für eine große, nicht selektierte NSCLC-Population entwickelt und berücksichtigt, neben kardiovaskulären, respiratorischen und neoplastischen Erkrankungen, Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus, auch Alkoholismus sowie Tabakkonsum. Ein SCS > 9 wurde als unabhängiger prognostischer Faktor für ein schlechtes Ergebnis identifiziert (Colinet et al. 2005). Ebenfalls zeigte sich in einer 2012 veröffentlichten Untersuchung ein SCS ≥ 10 bei älteren Patienten ≥ 75 Jahre als negativer Prognosefaktor für das progressionsfreie Überleben, jedoch nicht für das Gesamtüberleben (Lee et al. 2012). Der SCS berücksichtigt allerdings nur sieben Variablen mit einer hohen Gewichtung des Raucherstatus. Eine australischen Studie, die 633 Patienten einschloss, stellte keinen Einfluss eines SCS > 9 auf das Gesamtüberleben fest. Sie erklärten die Effekte des kontinuierlichen SCS anhand des Raucherstatus (Alexander et al. 2016).

Ein weiterhin wichtiger Aspekt scheint die genaue Betrachtung des Komorbiditätsprofils der Patienten zu sein. Daher sollte genau überprüft werden, welche Nebenerkrankungen einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben (Murawski et al. 2019). Semrau et al. untersuchten das Langzeitüberleben sowie die Therapieerträglichkeit zwischen zwei Altersgruppen (60-69 vs. 70-77 Jahre) nach einer simultanen RCT. Zwischen den beiden Altersgruppen gab es keinen Unterschied im Langzeitüberleben. Die Therapietoxizitäten waren ähnlich, allerdings waren in der älteren Patientengruppe pulmonale und kardiale Begleiterkrankungen sowie Diabetes mellitus mit einem kürzeren Überleben assoziiert (Semrau et al. 2014). Auch Sieber sprach sich für die "Priorisierung bei Multimorbidität" aus, die sich in einem multidisziplinären Team abspielen sollte (Sieber 2007). Zukünftige Verbesserungen sind durch einen genau auf das Bronchialkarzinom zugeschnittenen Komorbiditätsindex mit spezieller Gewichtung der Begleiterkrankungen vorstellbar. Weitere Untersuchungen dahingehend wären erstrebenswert.

5.8 Individualisierung der Therapiewahl älterer Patienten

Den Therapieempfehlungen des Expertengremiums von 2013 wird das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv nur zum Teil gerecht. Zwar erhielten ältere Patienten im guten Allgemeinzustand und mit geringen Komorbiditäten überwiegend eine kombinierte Radiochemotherapie, jedoch war die Chemotherapie eher Cisplatin-basiert. Prospektive Studien unterstützten aufgrund geringerer Nebenwirkungen allerdings die Verwendung einer carboplatinhaltigen Kombinationschemotherapie (Pallis et al. 2014). Diese wurde in der vorliegenden Arbeit nur bei 10% der Patienten eingesetzt. Weniger gesunden Patienten wurde eine Monotherapie mit Gemcitabin, Vinorebelin oder Taxanen empfohlen. Vor dem Hintergrund, dass eine Kombinationschemotherapie ein besseres OS und PFS aufweist, erhielt keiner unserer Patienten eine Monotherapie. Unter diesen Aspekten könnte in Erwägung gezogen werden, die Chemotherapie in der Klinik für Strahlentherapie am UKH von Cisplatin auf Carboplatin umzustellen und älteren, weniger gesunden Patienten eine Monotherapie zukommen zu lassen. Wie von der Expertengruppe empfohlen, spielten für die Therapieentscheidung dieser Studie der Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Lebenserwartung und Patientenwünsche eine übergeordnete Rolle. Ein weiterer Rat galt dem Einsatz eines multidimensionalen, multidisziplinären, geriatrischen Assessments, um eine für den Patienten geeignete Behandlung zu finden. Dabei sollten unbedingt die Lebenserwartung, Komorbiditäten sowie der funktionelle, kognitive und emotionalen Status des Patienten mit einbezogen werden (Pallis et al. 2014). In dieser Arbeit wurde kein geriatrisches Assessment verwendet.

Unter der Annahme, ein umfassendes geriatrisches Assessment sei im klinischen Alltag nicht zu integrieren, zeigte die PIVOG-Studie für eine heterogene Gruppe älterer Krebspatienten die Durchführbarkeit und mögliche Vorteile des CGA. Als Ergänzung zur Standardbewertung wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) erfasst und eine von Krankenschwestern geführten Nachsorge etabliert. Ein CGA beinhaltet die körperliche Funktion, Mobilität, Sturzrisiko, kognitive Funktion, Stimmung des Patienten, sein Ernährungszustand sowie die soziale Unterstützung. Es wurde ein eindeutiger Nutzen des CGA in Bezug auf die Vorhersage von Mortalität und Behandlungstoxizität gezeigt (Schmidt et al. 2017). Zwar konnte in der Untersuchung von Corre et al. kein Einfluss auf das Gesamtüberleben festgestellt werden, aber die Therapienebenwirkungen jener Patienten, deren Therapieentscheidung auf Grundlage des CGA getroffen wurde, waren geringer (Corre et al. 2016). Schon 2007 erfolgten Überlegungen, ein geriatrisches Assessment für die Therapieentscheidung hinzuzuziehen (Honecker et al. 2007). Patienten, die älter als 70 Jahre sind, sollten ein umfangreiches geriatrisches Assessment erhalten (Schmidt et al. 2017).

Führende Krebsfachgesellschaften, darunter die DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.), empfehlen derzeit nach definitiver Radiochemotherapie die zeitnahe Gabe von Durvalumab (nur bei Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$, ohne Pneumonitis oder Krankheitsprogress) als unterstützende Immuntherapie (Onkopedia 2019). Im Rahmen der PACIFIC-Studie wurde etwa zwölf Monate lang Durvalumab gegen Placebo getestet und erlangte vielversprechende Ergebnisse. Obwohl zum Zeitpunkt der Analyse noch keine Daten zum Gesamtüberleben dokumentiert werden konnten, zeigte sich der klinische Nutzen von Durvalumab in einer Verbesserung aller sekundären Endpunkte. Patienten mit zusätzlicher Immuntherapie hatten beispielsweise ein besseres PFS, bessere Ansprechraten sowie geringere Fernmetastaseraten. Die Toxizität zwischen den Gruppen war ähnlich. Vor dem Hintergrund, dass die häufigste Nebenwirkung unter Immuntherapie Pneumonitis war, sollen nur Patienten ohne Lungenentzündung Durvalumab erhalten (Antonia et al. 2017). Ausgehend von dieser Studie wurden 2018 neue Ergebnisse veröffentlicht, die einen signifikanten Überlebensvorteil von Durvalumab gegenüber Placebo beschrieben (Antonia et al. 2018).

Ob die Immuntherapie auch bei älteren Patienten einen Vorteil bringen könnte, sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden. In der PACIFIC-Studie lag der Altersmedian bei 64 Jahren. Es wurden nur Patienten im guten AZ (WHO PS 0-1) eingeschlossen. Unter den Patienten, die Durvalumab erhielten, waren 45,2% 65 Jahre und älter. Auch die älteren Patienten zeigten Vorteile bei der Behandlung (Antonia et al. 2017), jedoch könnte zukünftig innerhalb dieser älteren Altersgruppe eine nochmalige Gruppierung vorgenommen werden. Die Wahl der Behandlung bedarf eines risikoadaptierten Vorgehens. Faktoren wie Art und Anzahl der Begleiterkrankungen, die Organfunktion und der Allgemeinzustand des Patienten sollten Rücksicht finden.

5.9 Ausblick/ Fazit

In der vorliegenden Dissertation wurde ein selektiertes Patientenkollektiv untersucht, welches noch selten im Mittelpunkt der Forschung steht. Ältere Patienten werden zukünftig eine immer größere Rolle in der radioonkologischen Behandlung spielen. Die in der Klinik für Strahlentherapie Halle angewandten Therapiekonzepte waren überwiegend leitliniengerecht. Abweichungen fanden sich meist aufgrund einer individuell an den Patienten angepassten Therapie. Neben dem Alter wurden vor allem Komorbiditäten und der Allgemeinzustand der Patienten für die Therapieentscheidung mit berücksichtigt. Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation zeigen, dass auch bei älteren Patienten eine kombinierte RCT durchführbar ist. Der größte Überlebensvorteil zeigte sich bei einer Gesamtstrahlendosis von ≥ 62 Gy. Bei geeigneten Patienten sollte daher die Radiotherapie mit 60-66 Gy weiterhin angestrebt werden. Das Studienkollektiv erhielt überwiegend eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie. Die vor allem bei Patienten mit zusätzlicher Chemotherapie stärker ausgeprägten Therapie Nebenwirkungen waren insgesamt tolerabel. Eine weitere denkbare Untersuchung wäre, ob ältere Patienten eher von einer carboplatin-basierten Kombinationstherapie profitieren würden und weniger gesunde Patienten bevorzugt eine Monotherapie erhalten sollten.

Die Annahme, dass die Anzahl der Begleiterkrankungen einen Einfluss auf das Überleben hat, konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Dennoch könnte zukünftig das Komorbiditätsprofil der Patienten genauer betrachtet und einzelne Erkrankungen im Hinblick auf das Gesamtüberleben überprüft werden. Verbesserungen sind durch einen genau auf das Bronchialkarzinom zugeschnittenen Komorbiditätsindex mit spezieller Gewichtung der Begleiterkrankungen vorstellbar. Weitere Untersuchungen dahingehend wären wünschenswert. Weiterhin wäre die Etablierung eines umfassenden geriatrischen Assessment zur Therapieentscheidung mit Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Verlauf sowie anschließender Nachsorge geschulter, onkologischer Krankenschwestern eine Optimierungsmöglichkeit. Für eine korrekte Therapieüberwachung wäre die Entwicklung standardisierter Behandlungsprotokolle denkbar, indem alle Therapiebestandteile interdisziplinär dokumentiert werden können (Chemo- und Strahlentherapie, Gründe für Dosisreduktion/Therapieabbruch, NW mit CTCAE-Klassifikation, KPS, BMI, GFR, Blutbild CGA). Neue Therapiekonzepte mit Immuncheckpoint-Inhibitoren scheinen vielversprechende neue Therapieansätze zu sein. Dahingehend sollten auch Studien mit Einschluss älterer Patienten durchgeführt werden. Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass die Therapieentscheidung nicht allein durch das Alter, sondern vielmehr durch das Komorbiditätsprofil und anhand des Allgemeinzustands des Patienten getroffen werden sollte. Es gilt ein geeignetes Tool zu finden, mit dessen Hilfe die Wahl der Therapiemodalität bei älteren Patienten erfolgt.

5.10 Limitationen

Retrospektive Analysen haben eine geringere Qualität und weisen eine recht hohe Fehlerquote auf, da die vollständige Datenerhebung aufgrund fehlender Daten in Patientenakten meist nicht möglich ist. So fehlten gelegentlich relevante Parameter wie Laborwerte, Angabe von pack years, die genaue Erfassung von Therapie Nebenwirkungen, Therapieverlauf oder Todesursache.

Zwar gestattet eine retrospektive Analyse die Aufstellung von Hypothesen, legt aber keine handfesten wissenschaftlichen Beweise dar. Ausgehend von vermuteten Einflussfaktoren werden lediglich die beobachteten Ergebnisse untersucht. Um verlässliche Aussagen treffen zu können, benötigt es eine hohe Fallzahl, die in unserer Studie (n=77) nicht in ausreichendem Maße gegeben war. Die Beurteilung des Allgemeinzustandes der Patienten wurde durch einen Arzt anhand des Karnofsky-Index erhoben und ist daher wahrscheinlich zum Teil subjektiv geprägt. Ebenso wurden die Komorbiditäten anhand der niedergeschriebenen Diagnosen erfasst. Es darf nicht davon ausgegangen werden, dass die Begleiterkrankungen daher in vollem Umfang zusammengetragen wurden. Die durch die Krankheit typische, ungleiche Verteilung der Anzahl von Männern und Frauen ließ keinen Schluss über geschlechtsspezifische Merkmale zu. Dass mit RCT behandelte Patienten früher ein Rezidiv oder Fernmetastasierung aufwiesen, beruht auf einem Selektionseffekt: Alte und unfitte Patienten erhielten eher eine alleinige RT und sterben wahrscheinlich vor dem Progress.

Der Erfassungsbogen umfasste eine große Anzahl von Variablen. Die teils unübersichtliche Datenmenge könnte eine Fehlerquelle für den Datengewinn und deren Auswertung sein. Für aussagekräftigere Ergebnisse wäre eine größere Patientenzahl mit weniger Variablen besser. Allerdings mussten alle eventuellen Einflussfaktoren in Betracht gezogen werden, um eine Ergebnisverzerrung zu vermeiden. Somit war eine Reduktion kaum möglich.

Eine große Anzahl von Patienten wurde ambulant im Universitätsklinikum Halle bestrahlt und danach in ihrem Heimatkrankenhaus weiterbehandelt. Nur ein geringer Teil der Patienten erschien in regelmäßigen Abständen oder überhaupt zu den Nachsorgeuntersuchungen. Daher unterlag diese Studie einem Informationsverlust, weil sich der Verlauf der patientenindividuellen Erkrankung nicht im vergleichbaren Umfang nachverfolgen ließ. Möglicherweise wechselten die Patienten aufgrund der Entfernung zu niedergelassenen Ärzten. Es wäre wünschenswert, dass die Patienten in regelmäßigen Abständen die Nachuntersuchungen in der klinikeigenen Ambulanz wahrnehmen oder der weiterbehandelnde Arzt die Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchung der Klinik für Strahlentherapie Halle zukommen lassen könnte. Die Kooperation mit dem Martha-Maria-Krankenhaus Halle-Dörlau funktionierte sehr gut.

In dieser Arbeit wurden nur ausgewählte Toxizitäten untersucht und diese zum Teil diskontinuierlich erfasst. Die Unterscheidung zwischen tumor- oder therapieassoziierten Nebenwirkungen stellt sich in solchen Fragestellungen immer als komplex heraus. So konnte nicht in vollem Umfang nachvollzogen werden, ob beispielsweise eine auftretende Dyspnoe tumorbedingt oder therapieassoziiert war. Die Nebenwirkungen wurden aus den Akten gelesen und subjektiv nach CTCAE klassifiziert. Demnach waren die Toxizitäten nicht genau definiert. Zukünftig könnten Nebenwirkungen standardmäßig mit Hilfe der CTCAE-Klassifikation genauer definiert und dokumentiert werden.

Aufgrund verschiedener konkurrierender Ereignisse spiegelt die Überlebenszeitanalyse nur das beobachtete und nicht das krankheitsspezifische Überleben wieder. Andere Erkrankungen müssen als Confounder berücksichtigt werden, da diese ebenfalls Auswirkungen auf die Überlebenskurven haben. Multimorbide Patienten haben ein höheres Risiko früher zu versterben. Anschließende Behandlungen nach Ende der RT oder RCT haben auch Einfluss auf das Überleben, die nicht alle Patienten gleichermaßen erhalten (Zwiener et al. 2011).

6 Zusammenfassung

Die alternde Gesellschaft stellt zukünftig weitere Herausforderungen für die Therapieentscheidung älterer Krebspatienten dar. Insbesondere bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium III ist die Indikation einer kombinierten RCT unscharf definiert. Neben dem Alter sollten auch andere Faktoren, vor allem Komorbiditäten und Allgemeinzustand berücksichtigt werden. In der vorliegenden Dissertation wird die Durchführbarkeit einer RCT bei älteren Patienten im NSCLC Stadium III überprüft und die Aussagekraft des ACCI für die Therapieentscheidung untersucht. Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der im Universitätsklinikum für Strahlentherapie Halle eingesetzten Therapiekonzepte dieser Patienten und ihrer Bewertung hinsichtlich des Komorbiditätsprofils, der Therapieverträglichkeit, des Gesamtüberlebens (OS) sowie des progressionsfreien Überlebens (PFS).

Dazu wurden 77 \geq 65-jährige Patienten, die im Zeitraum von 2011 bis 2015 im UKH bestrahlt wurden, retrospektiv analysiert. Der Altersmedian lag bei 74 Jahren. In den Überlebenszeitanalysen zeigten sich ein medianes OS von 12 Monaten und ein medianes PFS von 7,57 Monaten. Für die Identifikation von Prognosefaktoren wurden uni- und multivariate Analysen durchgeführt. Für ein längeres OS, stellten sich eine Gesamtstrahlendosis \geq 62 Gy und für ein längeres PFS ein niedriges T-Stadium im multivariaten Modell heraus. Zwischen den Behandlungsgruppen RCT vs. RT gab es keinen signifikanten Unterschied im OS ($p=0,223$) und PFS ($p=0,331$). Wider Erwarten schien der ACCI in Bezug auf das Gesamtüberleben keinen Einfluss zu haben. Als häufigste Therapietoxizität war eine Grad 2 Dysphagie (68,8%) zu verzeichnen, die signifikant häufiger in der RCT-Gruppe (43,2%) auftrat ($p=0,032$). Zwischen den Altersgruppen konnte kein Unterschied im Hinblick aufgetretener Nebenwirkungen festgestellt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation zeigen die Durchführbarkeit einer kombinierten RCT bei älteren Patienten, die allerdings eine individuelle Adaptation für die Therapieentscheidung bedingen. Komorbiditäten und Allgemeinzustand des Patienten sollten neben dem Alter unbedingt berücksichtigt werden. Es gilt ein speziell für das NSCLC, zugeschnittenes Tool zur Erfassung der Komorbiditäten zu entwickeln. Für die Wahl einer patientengerechten, altersadaptierten Behandlung könnte zukünftig auch die Durchführung eines CGA an Bedeutung gewinnen.

7 Literatur

Aktories K, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 11.Auflage, Urban & Fischer in Elsevier, München, 2013, S. 902

Alexander M, Evans SM, Stirling RG, et al. (2016) The Influence of Comorbidity and the Simplified Comorbidity Score on Overall Survival in Non-Small Cell Lung Cancer-A Prospective Cohort Study. *J Thorac Oncol.* 11:748–757

Alexander BM, Othus M, Caglar HB, Allen AM. (2011) Tumor volume is a prognostic factor in non-small-cell lung cancer treated with chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 79:1381–1387

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. (2017) Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 377(20):1919-1929.

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. (2018) Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 379(24):2342-2350.

Arastéh, K, Innere Medizin, 4. Auflage, Thieme, Stuttgart, 2018, S. 435-436

Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. (2015) The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 10(12):1675-1684.

Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, et al. (2012) Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol.* 13(7):671-678.

Ball DL, Fisher RJ, Burmeister BH, et al. (2013) The complex relationship between lung tumor volume and survival in patients with non-small cell lung cancer treated by definitive radiotherapy: a prospective, observational prognostic factor study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG 99.05). *Radiother Oncol.* 106(3):305-311.

Basaki K, Abe Y, Aoki M, et al. (2006) Prognostic factors for survival in stage III non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy: impact of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 64(2):449-454.

Beckmann GK, Kölbl O, Krieger T, et al. (2004) How can we further improve radiotherapy for stage-III non-small-cell lung cancer?. *Lung Cancer.* 45 Suppl 2:S125-S132.

Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. (2015) Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 16(2):187-199.

Brower JV, Amini A, Chen S, et al. (2016) Improved survival with dose-escalated radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of the National Cancer Database. *Ann Oncol.* 27(10):1887-1894.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 40(5):373-383.

Coate LE, Massey C, Hope A, et al. (2011) Treatment of the elderly when cure is the goal: the influence of age on treatment selection and efficacy for stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 6(3):537-544.

Colinet B, Jacot W, Bertrand D, et al. (2005) A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non-small-cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson's index. *Br J Cancer.* 93(10):1098-1105.

Corre R, Greillier L, Le Caër H, et al. (2016) Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study. *J Clin Oncol.* 34(13):1476-1483.

Davidoff AJ, Gardner JF, Seal B, et al. (2011) Population-based estimates of survival benefit associated with combined modality therapy in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 6(5):934-941.

Dawe DE, Christiansen D, Swaminath A, et al. (2016) Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in elderly patients with stage III non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer.* 99:180-185.

Dehing-Oberije C, De Ruyscher D, van der Weide H, et al. (2008) Tumor volume combined with number of positive lymph node stations is a more important prognostic factor than TNM stage for survival of non-small-cell lung cancer patients treated with (chemo)radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 70(4):1039-1044.

Dieleman EMT, Uitterhoeve ALJ, van Hoek MW, et al. (2018) Concurrent Daily Cisplatin and High-Dose Radiation Therapy in Patients With Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 102(3):543-551.

Driessen EJ, Bootsma GP, Hendriks LE, et al. (2016) Stage III Non-Small Cell Lung Cancer in the elderly: Patient characteristics predictive for tolerance and survival of chemoradiation in daily clinical practice. *Radiother Oncol.* 121(1):26-31.

Extermann M. (2000) Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer.* 36(4):453-471.

Firat S, Byhardt RW, Gore E (2002) Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis

of patients treated on four RTOG studies. Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 54(2):357-364.

Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, et al. (2010) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Interdisziplinäre S3- Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft, Pneumologie 64:e1-e164

Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. (2016) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 11(1):39-51.

Grose D, Devereux G, Milroy R (2011) Comorbidity in lung cancer: important but neglected. a review of the current literature. Clin Lung Cancer. 12(4):207-211.

Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, et al. (2004) An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. BMC Cancer. 4:94.

Harms A.; Kriegsmann M.; Fink L, et al. (2017) Die neue TNM-Klassifikation für Lungentumoren. Pathologe 38: 11-20.

Herold G, Innere Medizin 2019, Herold Gerd, Köln, 2018, Seite 400-405

Honecker F, Thoem I, Branscheid D, et al. (2007) Bronchialkarzinom. Onkologe 13:823-830.

Kale MS, Mhango G, Gomez JE, et al. (2017) Treatment Toxicity in Elderly Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Am J Clin Oncol. 40(5):470-476.

Kim YH, Ahn SJ, Kim YC, et al. (2016) Predictive factors for survival and correlation to toxicity in advanced Stage III non-small cell lung cancer patients with concurrent chemoradiation. Jpn J Clin Oncol. 46(2):144-151.

Krentz H, Statistische Analysen und Datenverwaltung mit SPSS in der Medizin. Shaker, Aachen, 2002, S. 382-383

Leduc C, Antoni D, Charloux A (2017) Comorbidities in the management of patients with lung cancer. Eur Respir J. 49(3):1601721.

Lee JH, Wu HG, Kim HJ, et al. (2012) Influence of Comorbidities on the Efficacy of Radiotherapy with or without Chemotherapy in Elderly Stage III Non-small Cell Lung Cancer Patients. Cancer Res Treat. 44(4):242-250.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html> (Zugriff am: 12.12.2019)

Miller ED, Fisher JL, Haglund KE, et al. (2018) The Addition of Chemotherapy to Radiation Therapy Improves Survival in Elderly Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 13(3):426-435.

Movsas B, Scott C, Sause W, et al. (1999) The benefit of treatment intensification is age and histology-dependent in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a quality-adjusted survival analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) chemoradiation studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 45(5):1143-1149.

Murawski M, Walter J, Schwarzkopf L (2019) Assessing the lung cancer comorbidity: An analysis of German claims data. *Lung Cancer* 127:122-129.

National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, U.S. department of health and human services, USA, 2009, S. 35, 46, 56, 167, 173

Nieder C. (2017) Einfluss von Dosis und Fraktionierung auf die kurativ intendierte Strahlentherapie nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome. *Strahlenther Onkol.* 193(3):240-242.

Onkopedia, Lungenkarzinom nicht-kleinzellig (NSCLC), 2019, <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nslc/@@guideline/html/index.html> (Zugriff am 20.01.2020)

Ostheimer C, Schweyer F, Reese T (2016) The relationship between tumor volume changes and serial plasma osteopontin detection during radical radiotherapy of non-small-cell lung cancer. *Oncol Lett.* 12(5):3449-3456.

Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, et al. (2014) Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann Oncol.* 25(7):1270-1283.

Ramroth J, Cutter DJ, Darby SC, et al. (2016) Dose and Fractionation in Radiation Therapy of Curative Intent for Non-Small Cell Lung Cancer: Meta-Analysis of Randomized Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 96(4):736-747.

Rengan R, Rosenzweig KE, Venkatraman E, et al. (2004) Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 60(3):741-747.

Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Ausgabe, Robert Koch-Institut, Berlin, 2019, S. 60-63

Russell K, Healy B, Pantarotto J, et al. (2014) Prognostic factors in the radical nonsurgical treatment of stage IIIB non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 15(3):237-243.

Sauer R, Strahlentherapie und Onkologie, Elsevier Urban & Fischer, 5. Auflage, München 2010 S. 30-31,129,160- 163

Schild SE, Hillman SL, Tan AD, et al. (2017) Long-Term Results of a Trial of Concurrent Chemotherapy and Escalating Doses of Radiation for Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer: NCCTG N0028 (Alliance). *J Thorac Oncol.* 12(4):697-703.

Schmidt H, Boese S, Lampe K, et al. (2017) Trans sectoral care of geriatric cancer patients based on comprehensive geriatric assessment and patient-reported quality of life - Results of a multicenter study to develop and pilot test a patient-centered interdisciplinary care concept for geriatric oncology patients (PIVOG). *J Geriatr Oncol.* 8(4):262-270.

Semrau S, Zettl H, Hildebrandt G, et al. (2014) Older patients with inoperable non-small cell lung cancer: long-term survival after concurrent chemoradiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 190(12):1125-1132.

Sieber CC (2007) Der ältere Patient-wer ist das? *Der Internist* 48:1190,1192-4.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2020) Cancer Statistics, 2020. *CA CANCER J CLIN* 70:7–30.

Statistisches Bundesamt, Todesursachen: Sterbefälle 2015 nach ausgewählten Todesursachen, Altersgruppen und Geschlecht. 2017: Fachserie 12, Reihe 4, S-1-4

Steins MB, Vordermark D (2015) Lungenkarzinom. *Onkologie* 21:478–485.

Stinchcombe TE, Fried D, Morris DE, Socinski MA. (2006) Combined modality therapy for stage III non-small cell lung cancer. *Oncologist.* 11(7):809-823.

Stinchcombe TE, Zhang Y, Vokes EE, et al. (2017) Pooled Analysis of Individual Patient Data on Concurrent Chemoradiotherapy for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer in Elderly Patients Compared With Younger Patients Who Participated in US National Cancer Institute Cooperative Group Studies. *J Clin Oncol.* 35(25):2885-2892.

Walter J, Tufman A, Holle R, Schwarzkopf L (2019) "Age matters"-German claims data indicate disparities in lung cancer care between elderly and young patients. *PLoS One.* 14(6):e0217434.

Wanders R, Steevens J, Botterweck A, et al. (2011) Treatment with curative intent of stage III non-small cell lung cancer patients of 75 years: a prospective population-based study. *Eur J Cancer* 47(18):2691-2697.

Wannenmacher M (Hrsg.), Strahlentherapie, 2. Aufl. Springer Berlin, Heidelberg, 2013, S. 289-302

Werner-Wasik M, Swann RS, Bradley J, et al. (2008) Increasing tumor volume is predictive of poor overall and progression-free survival: secondary analysis of the Radiation Therapy Oncology Group 93-11 phase I-II radiation dose-escalation study in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 70(2):385-390.

Yang CC, Fong Y, Lin LC, et al. (2018) The age-adjusted Charlson comorbidity index is a better predictor of survival in operated lung cancer patients than the Charlson and Elixhauser comorbidity indices. *Eur J Cardiothorac Surg.* 53(1):235-240.

Zwiener I, Blettner M, Hommel G. (2011) Survival Analysis. *Dtsch Arztebl Int.* 108(10): 163-169.

8 Thesen

1. Im Rahmen dieser Dissertation wurden die Therapiemodalitäten bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), ihr Komorbiditätsprofil sowie deren Outcome untersucht. Der Altersmedian des untersuchten Kollektivs lag bei 74 Jahren. Das Alter hatte weder Einfluss auf das Überleben, noch auf die Ausprägung der Therapienebenwirkungen.
2. Die Tumorgröße war bei der Mehrheit schon fortgeschritten (T3, 4: 76,6% vs. T1, 2: 23,4%). Ein T4-Stadium zeigte sich als unabhängiger Prognosefaktor für ein kürzeres lokoregionäres progressionsfreies Überleben (PFS) ($p=0,018$).
3. Im Komorbiditätsprofil traten überwiegend chronische Lungenerkrankungen (52%), Herzerkrankungen (49,4%) sowie mäßig-schwere Nierenerkrankungen (29,9%) auf.
4. Der mediane altersadjustierte Charlson Comorbidity Index (ACCI) lag bei 6 und der mediane Charlson Comorbidity Index (CCI) bei 3. Beide Komorbiditätsscores hatten keinen Einfluss auf die Überlebenszeit (OS).
5. Für die Therapieentscheidung spielten vor allem der ACCI, gefolgt von Alter, KPS und CCI eine entscheidende Rolle.
6. Innerhalb des alten Patientenkollektivs wurde der überwiegende Anteil in kurativer Therapieintention behandelt (74% vs. 26% palliativ).
7. Trotz hohem ACCI bekamen die meisten Patienten eine kurative Therapie.
8. Eine kombinierte Radiochemotherapie (RCT) bei älteren Patienten ist durchführbar, führt aber nicht zu einem signifikant besserem OS oder PFS.
9. Das mediane OS im Gesamtkollektiv lag bei 12 Monaten. Der größte Unterschied im Überleben zeigte sich sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse bei der Höhe der Gesamtstrahlendosis < 62 Gy vs. ≥ 62 Gy (7,6 Monate vs. 16,5 Monate).
10. Die Therapietoxizität war erwartungsgemäß in der RCT-Gruppe höher. Signifikant häufiger waren unter RCT Blutbildveränderungen, Übelkeit und Erbrechen, Fatigue und Dysphagie zu verzeichnen. Insgesamt waren die Nebenwirkungen handhabbar. Am häufigsten trat eine Grad-2-Dysphagie auf.

9 Anhang

Checkliste älterer Patienten NSCLC-Stadium III

Patientendaten:

Laufende Nr.:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

Nikotinabusus: ja: nein:

Allgemeinzustand/Karnofsky-Index:

Anzahl Medikamente:

Altersadjustierter Charlson Comorbidity-Index

Alter	Bewertung	Punkte
50-60	2	
61-70	3	
80-89	4	
Erkrankung		
Herzinfarkt	1	
Herzinsuffizienz	1	
PAVK	1	
cerebrovaskuläre Erkrankung	1	
Demenz	1	
Chronische Lungenerkrankung	1	
Kollagenose	1	
Ulkuskrankheit	1	
Leichte Leberkrankung	1	
Diabetes mellitus (ohne Endothelschäden)	1	
Hemiplegie	2	
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	2	
Diabetes mellitus mit Endothelschäden	2	
Tumorerkrankung	2	
Leukämie	2	
Lymphom	2	
Mäßig und schwere Lebererkrankungen	3	
Metastasierter solider Tumor	6	
AIDS	6	
Summe:		

Diagnostik zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Strahlentherapie:

	Datum	Befund
Rö Thorax		
CT Thorax		
Bronchoskopie		
PET		
Skelett-Szinti		
MRT Schädel		
CT Schädel		
Sono Abdomen		
CT Abdomen		

Tumorlage:

TNM-Klassifikation:

Behandlungskonzept kurativ

palliativ

Alleinige Strahlentherapie		simultane Radiochemotherapie:
postoperative Strahlentherapie		sequentielle Radiochemotherapie

Strahlentherapie

Hauptserie

Planungs-CT Datum :

PTV in ml:

Beginn RT:

Einzelndosis:

Gesamtdosis:

Boostserie

Planungs-CT Datum :

PTV in ml:

Einzelndosis:

Gesamtdosis

Ende:

Simultane Chemotherapie:

Datum:

	Cisplatin/Navelbine			Carboplatin Mono
	Carboplatin/ Taxol			Sonstige

Schema:

Anzahl/ Zyklen:

Dosisreduktion : ja nein

Abbruch Chemo: ja nein

Nebenwirkungen (CTCAE):

Adverse Event	1	2	3	4	5	none
Pneumonitis	asymptomatisch ; nur Beobachtung, keine Intervention indiziert	symptomatisch, Intervention indiziert, begrenzte instrumentelle Alltagsaktivitäten	schwere Sympt., eingeschränkte Selbstpflege und Alltagsaktivitäten, Sauerstofftherapie indiziert	dringend Tracheotomie oder Intubation indiziert, lebensbedrohliche Atemwegsbeschwerden	Tod	
Dysphagie	symptomatisch, in der Lage zu essen, regelmäßige Ernährung	symptomatisch, verändertes Essen / Schlucken	stark verändertes Essen / Schlucken; Sondenernährung, TPN oder Hospitalisierung indiziert	lebensbedrohliche Folgen, dringend Intervention indiziert	Tod	
Fatigue	Besserung bei Ruhe	keine Besserung durch Ruhe, limiting instrumental ADL	keine Besserung durch Ruhe, limiting self care ADL	-	-	
Übelkeit und Erbrechen	Appetitsverlust, ohne Änderung der Essgewohnheiten	Verringerung oraler Einnahme ohne erheblichen Gewichtsverlust, Dehydration, Unterern.	unzureichende Kalorien- u. Flüssigkeitszufuhr, Sondenernährung, TPN oder Hospitalisierung	-	-	

Tiefstwert (Nadir): Hb:

Leukozyten:

Thrombozyten:

Verlauf nach Therapie:

	Datum+ Befund	Datum+ Befund	Datum+ Befund	Datum+ Befund	Datum+ Befund
Rö Thorax					
CT Thorax					
Bronchoskopie					
PET					
Skelett-Szinti					
MRT Schädel					
CT Schädel					
Sono Abdomen					
CT Abdomen					

Lokoregionäres Rezidiv: Ja: Datum: nein: Datum:
Lokalisation:

Fernmetastasierung ja: Datum: nein: Datum:
Lokalisation:

Ergebnisse:

Patient lebt: ja Datum:
 nein (Sterbedatum):

Zuletzt gesehen:

Tod tumorbedingt: ja (lokal) ja (Fernmetastasen) nein
 unbekannt

Selbstständigkeitserklärung

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. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet (Amtsblatt der MLU Nr. 5, 02.07.09).

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Isabell Richter

Halle (Saale), den 01.03.2021

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Isabell Richter

Halle (Saale), den 01.03.2021

Danksagung

Als allererstes gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Vordermark für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas, für die zahlreichen Konsultationen und Korrekturen.

Ich bedanke mich bei dem gesamten Team der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Halle (Saale) für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und ihrer Hilfe bei der Patientenrekrutierung und der Datenerhebung.

Bei Frau Wolf bedanke ich mich recht herzlich für Ihre Hilfe bei der Suche und Bereitstellung der Patientenakten aus dem Archiv.

Herrn CA Dr. Schütte aus dem Martha-Maria Krankenhaus Dölau danke ich für die unkomplizierte Kooperation.

Dr. med. Ostheimer danke ich für die Konsultation der Statistik.

Ich danke meinen lieben Freunden, die mir mit liebevollen, aufbauenden, motivierenden Worten immer zur Seite standen. Vor allem möchte ich mich bei Maria Hänsel, Sarah Nocke, Christian Stern und Martin Posselt für Ihre Zeit und Arbeit der Korrekturlesung bedanken.

Ich danke meiner Familie aus ganzem Herzen, die mir durch Ihre Geduld, Ihr Verständnis und Ihre Unterstützung die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglichten.