

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Halle
(Saale) der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(lt. Uni Amtsblatt Nr. 10.07.2011)

Direktor: Prof. Dr. med. habil. D. Vordermark

**Strahlentherapie des sehr alten Tumorpatienten:
Indikationen, klinische Ergebnisse und Lebensqualität**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Anne Kaufmann

geboren am 18.10.1989 in Karl-Marx-Stadt (jetzt: Chemnitz)

Gutachter/Gutachterin: 1. Herr Prof. Dr. med. Vordermark

2. Frau Prof. Dr. med. Jordan

3. Herr Prof. Dr. med. Kölbl (Regensburg)

16.02.2016

09.08.2016

Referat

Die demographische Entwicklung führt zu einer rasanten Zunahme an Krebsneuerkrankungen und stellt damit eine Zukunftsaufgabe für Wissenschaft und Medizin dar. In hohem Alter gewinnt die Lebensqualität (LQ) gegenüber Lebenslänge zunehmend an Bedeutung. Sehr alte Tumorpatienten sind in Studien unterrepräsentiert, ebenso bestand lange ein Mangel an Lebensqualitätsdaten und spezifischen Messinstrumenten.

Gegenstand der vorliegenden Dissertation ist die Erfassung von Indikationsstellungen, Therapiecharakteristika, Überlebenszeitanalysen, sowie der LQ in einem sehr alten Patientenkollektiv unter Radiotherapie (RT). Es wurden 115 \geq 80-jährige Patienten, die zwischen 2008 und 2009 in der Universitätsklinik für Strahlentherapie Halle (Saale) aufgrund verschiedener Tumorerkrankungen behandelt wurden, retrospektiv analysiert. Es zeigte sich, dass die RT auch in dieser Altersgruppe sowohl in palliativer, als auch kurativer Intention durchführbar ist. Vorrangig wurde die RT bei fortgeschrittenen Malignomen angewandt und häufig kamen hypofraktionierte Konzepte zum Einsatz. In Überlebenszeitanalysen lag das mediane Gesamtüberleben bei 7,9 Monaten, jedoch war in dem Kollektiv noch ein Langzeitüberleben möglich, insbesondere bei kurativer Intention und lokalen Tumorstadien. Uni- und multivariate Analysen wurden durchgeführt, um Prognosefaktoren zu identifizieren und den Einfluss von Komorbidität zu erfassen. In der multivariaten Analyse waren das Erkrankungsstadium, der Performance-Status (PS), die Gesamtdosis und das Geschlecht mit dem Gesamtüberleben assoziiert.

Schwerpunkt dieser Arbeit war die prospektive Erfassung der HRQOL. Zu diesem Zweck wurde die LQ unter Anwendung des neuen, validierten „Elderly“-Moduls in einem weiteren Kollektiv (n = 50), ebenfalls \geq 80-jähriger RT-Patienten zu Beginn, am Ende der RT und nach sechs Monaten erhoben und damit erste Daten zur altersspezifischen LQ generiert. Fatigue, Schmerz, Appetit- und Schlaflosigkeit waren die überwiegenden Symptome in dieser Altersgruppe. Wichtige Erkenntnisse waren, dass die LQ unter RT konstant blieb, jedoch nach sechs Monaten eine drastische Verschlechterungen in den Domänen körperliche Funktion, Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30) eintrat, sowie die Zunahme von Zukunftsängsten, erhöhte Belastung durch die Erkrankung und weniger familiäre Unterstützung (EORTC QLQ-ELD 14). Diese Erkenntnisse suggerieren einen dringenden Interventionsbedarf bei diesen Patienten speziell für den Zeitraum nach RT.

Kaufmann, Anne: Strahlentherapie des sehr alten Tumorpatienten: Indikation, klinische Ergebnisse und Lebensqualität
Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2016

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Alternde Gesellschaft	1
1.2 Altersklassifizierung	3
1.3 Unterrepräsentation älterer Patienten in klinischen Studien	3
1.4 Lebensqualität	5
1.4.1 Definition der Begriffe Lebensqualität und „gesundheitsbezogene Lebensqualität“	5
1.4.2 Lebensqualität des alten Tumorpatienten in der Strahlentherapie	5
1.4.3 Das Messen von gesundheitsbezogener Lebensqualität	6
1.4.4 Das neue Instrument: „Elderly“- Modul EORTC-QLQ-ELD 14	6
1.5 Besonderheiten der Strahlentherapie des alten Tumorpatienten.....	7
1.5.1 Vulnerabilität und Toxizität im Alter.....	7
1.5.2 Therapiekonzepte und Untertherapie	8
1.5.3 Komorbidität	9
2 Zielstellung	10
3 Patienten und Methoden	12
3.1 Retrospektive Analyse	12
3.1.1 Studienpopulation retrospektiv.....	12
3.1.2 Datenerhebung.....	12
3.2 Prospektive Lebensqualitätsstudie.....	14
3.2.1 Patientenkollektiv	14
3.2.2 Durchführung.....	14
3.2.3 Fragebögen	15
3.3 Statistische Methoden.....	18
4 Ergebnisse	21
4.1. Retrospektive Analyse eines sehr alten Patientenkollektivs in der Strahlentherapie...21	
4.1.1 Patientencharakteristika	21
4.1.2 Indikationen und Therapiekonzepte	21
4.1.3 Überlebensanalysen des Gesamtkollektivs, der Subgruppen und Prognosefaktoren	24
4.2 Prospektive Lebensqualitätsstudie.....	30
4.2.1 Das Studienkollektiv	30
4.2.2 Klinischer Verlauf und Therapietoleranz/Toxizität	32
4.2.3 Überlebenszeitanalyse	33

4.2.4 Fragebogen-Rücklaufzeiten	34
4.2.5 Lebensqualität zu Beginn der Radiotherapie	35
4.2.6 Analyse der Lebensqualität in Subgruppen	39
4.2.7 Lebensqualität im zeitlichen Verlauf	41
5 Diskussion	46
5.1 Strahlentherapie im hohen Alter	46
5.1.1 Indikationen und Therapiekonzepte	46
5.1.2 Überlebensanalysen und Prognosefaktoren	50
5.2 Lebensqualität	52
5.2.1 Durchführbarkeit/Compliance	53
5.2.2 Interpretation der Ausgangswerte und Vergleich mit Referenzdaten	53
5.2.3 Lebensqualität in Subgruppen	56
5.2.4 Longitudinale Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	57
5.3 Limitationen	60
5.4 Schlussfolgerungen und Ausblick	61
6 Zusammenfassung.....	62
7 Literaturverzeichnis	63
8 Thesen.....	74
9 Anhang.....	75

Abkürzungsverzeichnis

Abbildung (Abb.)

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Einwohnermeldeamt (EWMA)

EORTC- QLQ (European Organisation of Research and Treatment of Cancer- Quality of life Questionnaire)

Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO)

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität/ Health Related Quality Of Life (HRQOL)

Hazard Ratio (HR)

Jahresüberlebensrate (JÜR)

Komorbiditätsindex: Carlson-Comorbidity-Index (CCI)

Konfidenzintervall (KI)

Lebensqualität (LQ)

Mittelwert (MW)

Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom/ non-small cell lung cancer (NSCLC)

Performance-Status (PS)

Radiochemotherapie (RCT)

Radiotherapie (RT)

Robert-Koch-Institut (RKI)

Standardfehler der Mittelwerte (SFM/SEM)

Tabelle (Tab.)

Tumor Nodes (Lymphknoten) Metastasen-Klassifikation (TNM)

Unerwünschte Wirkungen (UEW)

Union internationale contre le cancer (UICC)

World Health Organisation Quality Of Life (WHO QOL)

Zeit (t): t1-Beginn Therapie ; t2-EndeTherapie, t3-nach 6 Monaten

1 Einleitung

Der demographische Wandel stellt für die Medizin eine zunehmende Herausforderung dar. Die stetig steigende Krebsinzidenz und krebsbedingte Mortalität betrifft hierbei überproportional die ältere Gesellschaft (RKI, GEKID, 2013; Edwards BK et al., 2002). Im Kontrast zu der Brisanz des Themas besteht jedoch bei sehr alten Tumorpatienten noch inadäquates Wissen bezüglich optimaler onkologischer Behandlungen und deren klinischer Ergebnisse. Die Strahlentherapie stellt insbesondere in diesem Kollektiv eine wichtige Säule der Tumorthherapie dar.

1.1 Alternde Gesellschaft

Rückläufige Geburtenraten und die unter anderem durch medizinischen Fortschritt erreichte höhere Lebenserwartung bedingen entscheidende Veränderungen der demographischen Bevölkerungsentwicklung mit einem steigenden Anteil älterer Menschen.

Laut der Modellrechnungen zu den Generationssterbetafeln wird die Lebenserwartung eines Kindes nach Geburt im Jahr 2009 mit 83,07 Jahre für Männer und 88,28 Jahre für Frauen angegeben. Die ferne Lebenserwartung eines beispielsweise 80-Jährigen (Geburtsjahrgang 1929) wird für Männer auf noch 8,03 Jahre und 9,26 Jahre für Frauen geschätzt (Angaben nach Variante 1, Statistisches Bundesamt 2011). Der Anteil der über 80-Jährigen wird sich in Deutschland von 2014 mit 4,5 Mio. (6% der Gesamtbevölkerung) auf knapp 9 Mio. (12% der Bevölkerung) innerhalb von 30 Jahren verdoppeln (Abb.1, Statistisches Bundesamt, 2015).

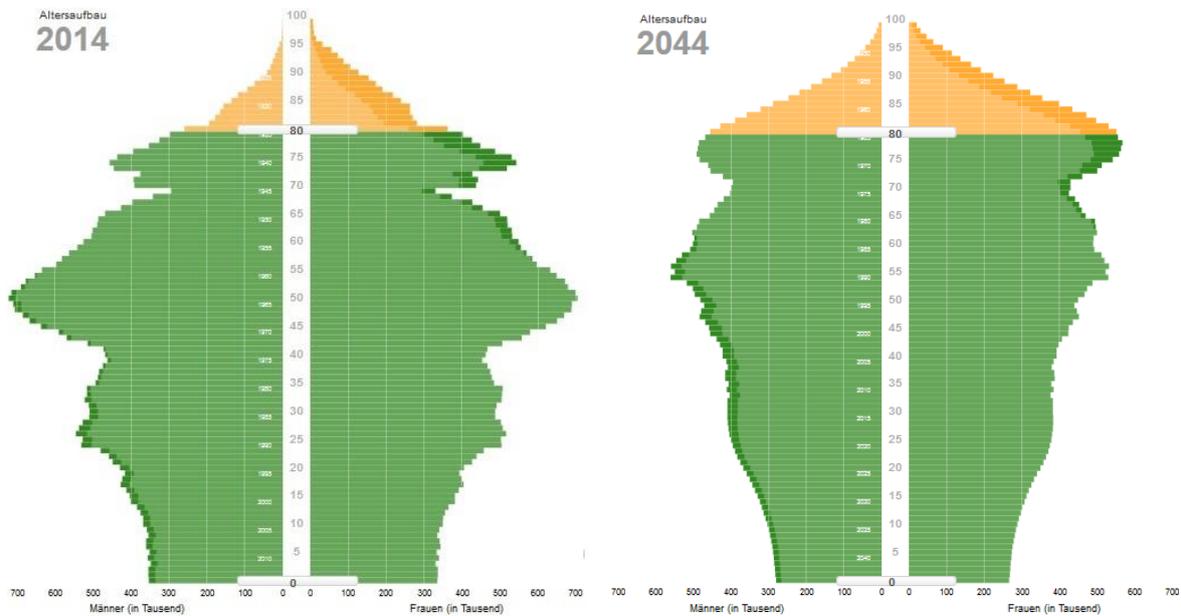


Abb. 1: Altersstruktur der Bevölkerung auf Grundlage des Zensus, anteilig für Männer (links) und Frauen (rechts), gelb \geq 80-Jährige (Quelle: <https://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>; Statistisches Bundesamt, 2015)

Die veränderte Altersstruktur stellt eine große Herausforderung für viele Fachdisziplinen der Medizin dar.

Epidemiologische Analysen zu „Krebs in Deutschland“ zeigten, dass die Anzahl neu aufgetretener Krebserkrankungen in Deutschland zugenommen hat - zwischen 2000-2010 bei Männern um 21 Prozent, bei Frauen um 14 Prozent. Die mit höherem Alter steigende Rate von malignen Tumorerkrankungen trägt zu dieser Entwicklung bei (RKI, GEKID, 2013). Yancik R (1997) konstatierte in seinem epidemiologischen und demographischen Überblick eine 11-fach erhöhte Krebsinzidenz von über 60-Jährigen im Vergleich zu Jüngeren. Vor dem Hintergrund, dass die bösartigen Neubildungen, nach den Kreislauferkrankungen, mit 25 % aller Todesfälle zu den führenden Todesursachen in Deutschland zählen, ist die optimale Tumorthherapie speziell des alten Krebspatienten von besonderer Bedeutung (Statistisches Bundesamt, 2014).

Das mittlere Alter bei Krebsdiagnose in Deutschland liegt zurzeit bei 69 Jahren (RKI, GEKID, 2013). Aufgrund der Tatsache, dass gerade bei älteren Krebspatienten die Strahlentherapie häufig eine wichtige Therapiealternative zur Operation darstellt (Vulto AJ et al., 2006), ist anzunehmen, dass hier das durchschnittliche Alter der Strahlentherapiepatienten weit höher liegt.

Ein weiteres in diesem Zusammenhang aufkommendes Problem stellt die Individualisierung und Singularisierung dar (Tesch-Römer C et al., 2006; Schnurr S, 2011). Vermehrte

Einzelhaushalte (Statistische Ämter des Bundes und der Länder, 2011) und teilweise fehlende Familiennetze erschweren die Versorgung und Begleitung der Patienten durch Angehörige während der Therapie, wie auch poststationär. Fehlender familiärer Rückhalt oder auch finanzielle Sorgen („Altersarmut“) und Abnahme der Selbstversorgungsfähigkeit stellen zusätzlich zu medizinischen auch soziale Aspekte des demographischen Wandels dar (Vogel C, Motel-Klingebiel A, 2013).

1.2 Altersklassifizierung

In der Literatur existierten keine allgemein akzeptierten, einheitlichen Schwellenwerte von Lebensjahren, um einen Menschen als „alt“ zu definieren, weshalb in Studien bislang die Einschlusskriterien willkürlich festgelegt wurden (Pallis AG et al., 2010b). Ein in onkologischen Studien häufig gewählter Grenzwert zur Definition des älteren Patienten („the Elderly“) lag bei ≥ 65 Jahren (Yancik R 1997; Hutchins LF et al., 1999; Lewis JH et al., 2003; Yee KW et al., 2003; Kumar A et al., 2007). Hingegen befürworteten die Internationale Gesellschaft für Geriatrische Onkologie und die „Elderly Task Force“ ein Alter von 70 Jahren als Referenzpunkt zur Definition und zum Einschluss älterer Patienten in klinischen Studien, ohne oberes Alterslimit (Pallis AG et al., 2010b, 2011). Patienten mit einem Alter von ≥ 75 oder $\geq 80/85$ Jahren (unterschiedliche Angaben) werden in der Literatur auch als „oldest old“, „octogenarian“ oder „very elderly“ bezeichnet, dementsprechend als „youngest old“ mit einem Alter von 65 oder 70 Jahren (Fitzsimmons D et al., 2009). Da das Altern ein von Mensch zu Mensch sehr individueller und heterogener Prozess ist, wäre ebenso eine Einteilung nach medizinischen Kriterien oder beispielsweise anhand einer geriatrischen Beurteilung denkbar (Pallis AG et al., 2010a, b, 2011). Doch aufgrund der besseren Praktikabilität wird hauptsächlich das chronologische Alter zur Begriffsdefinition „alt“ und als Einschlusskriterium herangezogen.

1.3 Unterrepräsentation älterer Patienten in klinischen Studien

Obwohl der Anteil der älteren Bevölkerung steigt und die Krebsinzidenz im Alter zunimmt, zeigten mehrere Untersuchungen eine mit zunehmendem Alter geringere und nur unzureichende Abbildung dieser Patientengruppe in klinischen Studien (Trimble EL et al., 1994; Hutchins LF et al., 1999; Lewis JH et al. 2003; Yee KW et al., 2003; Talarico L et al., 2004). Hutchins LF et al. (1999) demonstrierten in ihrer Arbeit eine bedeutende Unterrepräsentation der ≥ 60 -Jährigen Tumorpatienten in klinisch-onkologischen Studien. Analysiert wurden hierfür Daten von 16.396 Patienten, die von der „Southwest Oncology

Group“ in Therapiestudien eingeschlossen und mit dem korrespondierenden Anteil an Krebspatienten der U.S. (United States) Allgemeinbevölkerung verglichen wurden (Abb.2). Dabei wurde gezeigt, dass eine erhebliche Diskrepanz zwischen dem hohen Anteil der letztgenannten Altersgruppe an Tumorerkrankungen und der im Gegensatz dazu geringen Repräsentanz in klinischen Studien besteht.

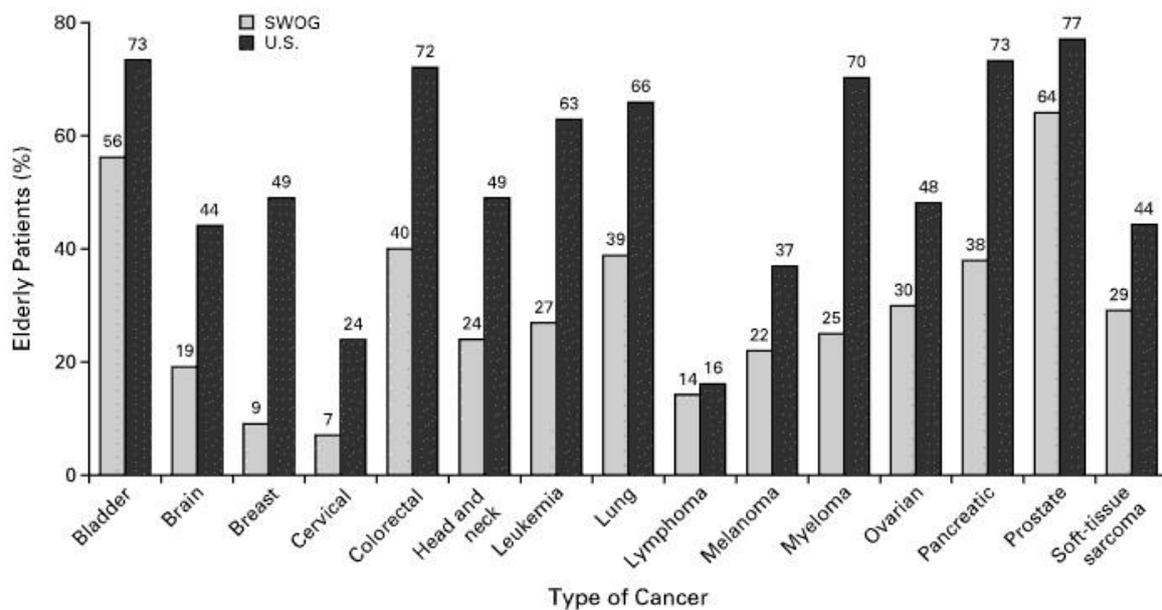


Abb. 2: Anteil der älteren Krebspatienten (≥ 65 Jahren), die in Studien der Southwest Oncology Group (SWOG, grau) berücksichtigt wurden, im Vergleich zum Anteil der Krebspatienten der Gesamtbevölkerung der U.S. (schwarz), in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (für alle Unterschiede galt $p < 0,01$, außer für Lymphome); Quelle: Hutchins LF et al., 1999

Insgesamt zeigten sich Einschussraten in klinischen Studien von 25 % bei ≥ 60 -Jährigen (vs. 63 % der U.S. Bevölkerung mit Krebs) und nur 13 % bei ≥ 70 jährigen Patienten (vs. 47%). Talarico L et al. (2004) bestätigten in einer nachfolgenden Untersuchung von 28.766 Krebspatienten, dass Patienten mit einem Alter $\geq 70/75$ Jahre bisher am wenigsten in Studien berücksichtigt wurden. Eine entscheidende Ursache der Unterrepräsentation ist, dass einige Studien limitiert waren auf ein Alter bis 65 oder 70 Jahren, bzw. nur prämenopausale Patientinnen einschlossen (Hutchins LF et al., 1999). Zusätzlich zu den in Studien festgelegten oberen Alterslimits sind auch Ausschlusskriterien wie Organdysfunktionen, Einschränkungen des Funktionsstatus und Komorbidität mit deutlich geringerer Teilnahme in Studien assoziiert (Lewis JF et al., 2003). Ebenso identifizierten Townsly CA et al. (2005) in Ihrem systematischen Review das Alter als eine signifikante Barriere zum Einschluss in Studien. Dementsprechend werden die Ergebnisse durch Einschluss nur der "gesunden Elderly" durch Selektionsbias überlagert (Horiot JC, 2007;

Pallis AG et al., 2010 a, b, 2011.). Lewis JH et al. (2003) schätzten, dass eine Lockerung der genannten Ausschlusskriterien die Teilnahme der „Elderly“ um fast 30 % steigern könnte. Aufgrund der beschriebenen Problematik war und ist es schwierig, Patienten höheren Alters spezifische und evidenzbasierte Tumortherapien anzubieten.

Folglich wurden diese Patienten zum einen lange Zeit häufig nur nach Standardprotokollen, ohne oder nur mit geringen Anpassungen behandelt, bzw. nur palliativ therapiert. Obwohl in den letzten Jahren verstärkt auf diesem Gebiet geforscht wurde, existiert immer noch ein Mangel an Level-I-Evidenzempfehlungen in der Radioonkologie älterer Patienten, die allerdings eine wichtige Zielgruppe darstellen (Kunkler IH et al., 2014).

1.4 Lebensqualität

1.4.1 Definition der Begriffe Lebensqualität und „gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Obwohl es für den Begriff „Lebensqualität“ (LQ) ein intuitives Verständnis gibt, fällt eine klare Definition schwer. Die World Health Organisation Quality of Life Group (WHOQOL, 1997) definierte die Lebensqualität als „subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“. Davon zu differenzieren ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality Of Life – HRQOL). Diese wird als „[...] multidimensionales Konstrukt aus physischen, psychischen und sozialen Dimensionen [...]“ angesehen und umfasst nicht nur den „[...] individuellen Gesundheitszustand.“ (Robert-Koch-Institut, 2011). Gerade in der Onkologie ist die LQ ein wichtiges Anliegen der Patienten. Die HRQOL kann durch krankheitsbedingte Symptome und therapieassoziierte Toxizität stark beeinflusst werden (Pallis AG et al., 2010 b).

1.4.2 Lebensqualität des alten Tumorpatienten in der Strahlentherapie

Die LQ ist ein sehr wichtiger und heutzutage etablierter Endpunkt der Onkologie respektive Radiotherapie (RT), um den Erfolg von Therapiemodalitäten und radiotherapeutischen unerwünschten Wirkungen (UEW) durch Schädigung normalen Gewebes als Patientenberichtete Symptome (sogenannte „patient-reported outcomes“) zu beurteilen. Die LQ-Forschung wird nun seit vielen Jahren angewandt und neue Instrumente zur Messung der LQ bei Tumorpatienten wurden entwickelt. Der Effekt der Tumortherapie auf die LQ ist in Anbetracht der limitierten Lebenserwartung, auch im Falle einer Kuration, und der häufig großen Anzahl an Komorbiditäten, sowie funktionellen Einschränkungen bei Tumorpatienten

im hohen Alter von besonderer Bedeutung. Nicht zu vernachlässigen ist außerdem, dass die RT oftmals mit sehr langer Therapiedauer einhergeht, sodass auch eine Beurteilung der LQ über den Verlauf, auch in Hinblick auf Erfassung von Toxizität, von besonderer Wichtigkeit ist.

1.4.3 Das Messen von gesundheitsbezogener Lebensqualität

LQ ist eine subjektive Einschätzung, die dennoch wissenschaftlich erfasst werden kann. Es existieren mehrere Verfahren zur Objektivierung und damit zur Messung der LQ, in der Regel mittels Fragebögen. Der in der Onkologie am häufigsten eingesetzte und von Patienten gut akzeptierte Fragebogen ist der EORTC QLQ-C30 (European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire), gefolgt von FACT-G (Functional assessment of cancer therapy-general) und FLIC (Functional living index-cancer) in absteigender Reihenfolge (Pijls-Johannesma MC et al., 2005; Wedding U et al., 2007 a; Fitzsimmons D et al., 2009).

Fitzsimmons et al. (2009) veröffentlichten ein systematisches Review über die Anwendung von Instrumenten zur Erfassung der HRQOL. Im Zeitraum von 1995-2007 wurden zahlreiche Studien, welche die LQ als primären oder sekundären Endpunkt bei ≥ 60 -jährigen Krebspatienten deklarierten, publiziert. Hierbei wurde ein beträchtlicher Mangel an Informationen zur LQ sehr alter Tumorpatienten aufgedeckt. In nur sieben der insgesamt einunddreißig Studien wurde diese Altersgruppe, mit meist nur geringen Fallzahlen berücksichtigt, einbezogen. Weitere entscheidende Erkenntnisse waren ein Mangel an Nachbeobachtungsergebnissen sowie das Fehlen altersspezifischer Instrumente. Keine der Studien verwendete ein Instrument zur Erfassung altersrelevanter Bedürfnisse und Besorgnisse (Wedding U et al., 2007; Fitzsimmons D et al. 2009).

1.4.4 Das neue Instrument: „Elderly“- Modul EORTC-QLQ-ELD 14

Obwohl bekannt ist, dass es altersabhängige Unterschiede im Antwortverhalten bei der LQ-Erfassung gibt, war lange Zeit kein spezifisches Instrument für ältere Krebspatienten verfügbar. Vor diesem Hintergrund wurde 2010 ein neues „Elderly“-Modul speziell für ältere Tumorpatienten (≥ 70 -Jahre) von der EORTC entwickelt (Johnson C et al., 2010). Dieses bestand initial aus 15 Items (EORTC QLQ-ELD 15) und wurde kürzlich in einer finalen 14-Item Version (EORTC QLQ-ELD 14, 2014) validiert (Wheelwright S et al., 2013).

1.5 Besonderheiten der Strahlentherapie des alten Tumorpatienten

1.5.1 Vulnerabilität und Toxizität im Alter

Wie bereits zuvor erwähnt, fehlt es an modernen und wissenschaftlich belegten Therapieempfehlungen für ältere Patienten. Dabei sind nihilistische Denkansätze, dass geriatrische Patienten eine radikale Strahlentherapie nicht tolerieren würden, nicht mehr aktuell. Horiot JC (2007) diskutierte in einem Review die Anwendbarkeit der RT bei geriatrischen Patienten.

Innovative Techniken, wie 3D-konformale RT, intensitätsmodulierte RT (IMRT), stereotaktische RT und Brachytherapie mit optimierter Dosisverteilung ermöglichen eine deutlich verbesserte Toleranz der Behandlung. Durch einen hohen Dosisgradienten zwischen Zielvolumen und gesundem Gewebe, der durch neue Technologien erreicht werden kann, treten weniger unerwünschte Wirkungen (UEW), wie beispielsweise Haut- und Schleimhautreaktionen auf. Davon profitieren in besonderem Maß ältere Patienten und dies rechtfertigt prinzipiell auch eine kurative Dosisapplikation im hohen Alter (Horiot JC, 2007).

Altersbedingte physiologische Veränderungen und Begleiterkrankungen lassen höhere Vulnerabilität für Früh- und Spättoxizität und evtl. verstärkte Sensibilität auf eine Bestrahlung annehmen. Gomez-Millan J (2009) untersuchte den Zusammenhang zwischen erhöhter Toxizität und dem Alter in einem Review. Sowohl verschiedene Tiermodelle als auch Zellversuche (Masuda K et al., 1986; Landuyt W und van der Schueren E, 1991, Rudat V et al., 1997) konnten bislang keine sicheren Beweise für eine erhöhte Toxizität im Alter liefern. Desweiteren wurden erhöhte Raten an radiotherapieinduzierten UEW in klinischen Studien für verschiedene Tumorarten diskutiert. Zusammenfassend war festzustellen, dass in der Regel keine erhöhten lokalen Toxizitäten bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Altersgruppen bestehen und die Gesamtüberlebensraten vieler Tumorarten im Vergleich zu alleiniger Supportivtherapie durch die RT signifikant verbessert wurden (Horiot JC, 2007; Gomez-Millan J, 2009).

Hingegen gibt es Hinweise darauf, dass allgemeine Symptome wie Fatigue, Schmerzen, Depression im Alter verstärkt unter Therapie auftreten und mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes einhergehen. Dabei ist eine suffiziente Supportivtherapie entscheidend (Rao A und Cohen HJ, 2004). Generell kritischer wird die kombinierte Radiochemotherapie (RCT) betrachtet. Für mehrere Tumorentitäten sind erhöhte Inzidenzen für lokale und hämatologische UEW beschrieben, die den Benefit zusätzlicher Chemotherapie im Alter schmälern (Langer CJ, et al., 1998; Schild SE et al., 2003; Bourhis J et al., 2006; Muss HB et al., 2007). Laurent M et al. (2014) untersuchten in einer prospektiven Arbeit die Durchführbarkeit von Therapiemodalitäten bei älteren Patienten mit soliden Tumoren. Die RT konnte verglichen mit Chemotherapie sowohl bei metastasierten (100 % vs. 59 %), als auch

nicht metastasierten soliden Tumoren (96,4 % und 72,4 %) häufiger realisiert werden. Damit stellt die RT gerade bei älteren multimorbiden Patienten mit hohem Risiko für operative/chemotherapeutische Komplikationen bzw. Kontraindikationen eine wertvolle Therapiealternative dar (Vulto AJ et al., 2006). Um geeignete Patienten für aggressive Therapien zu identifizieren, wurden in der Literatur verschiedene prätherapeutische Evaluationsmöglichkeiten (Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), Performance-Status (PS), Charlson-Comorbidity-Index (CCI) ect.) zur Selektion erörtert (Hall WH et al., 2004; Extermann M et al., 2005; Hurria A, 2006; Muss HB et al., 2007; Pallis AG et al., 2010 a, b)

1.5.2 Therapiekonzepte und Untertherapie

Die erläuterten Bedenken über kompromittierte Therapietoleranz im Alter haben zur Folge, dass dieses Patientenkollektiv häufig nach nicht kurativen Schemata/Indikationen (z.B. geringere Gesamtdosis, hypofraktioniertes Konzept) behandelt bzw. auf adjuvante Therapien verzichtet wurde. Damit wird zwar eine bessere Verträglichkeit erreicht, aber auch geringere Tumorkontrolle riskiert (Janssen-Heijnen ML et al., 2005; Vulto AJ et al., 2006). Zahlreiche Studien bestätigen eine immer noch bestehende, signifikante Untertherapie alter Tumorpatienten im Vergleich zu Krebspatienten niedrigeren Alters. Beispielsweise erhielten nur 40,4 % der Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom (Stadium III) und einem Alter ≥ 75 Jahre eine adjuvante Chemotherapie, verglichen mit 90,5 % bei < 75 Jährigen. Auch die RT und kurative Operation wurden signifikant seltener durchgeführt (Quipourt V et al., 2011). Erkenntnisse einer Analyse von 33.369 Patienten von Vulto AJ et al. (2006) waren, dass zum einen ältere und/oder komorbide Patienten deutlich häufiger eine definitive, d.h. alleinige RT als Alternative zur Operation und/oder Chemotherapie erhielten (z.B. NSCLC) oder andererseits auf (neo)adjuvante RT verzichtet wurde (beispielsweise prä- oder postoperative RT bei Rektumkarzinom, adjuvante Radiatio nach brusterhaltender Therapie bei Mammakarzinom). In einer großen bevölkerungsbezogenen Studie aus den Niederlanden (n = 43.111) wurde festgestellt, dass > 80 -Jährige (vs. 60 Jährige) signifikant seltener kurativ radiotherapiert wurden, bspw. Prostatakarzinom: 5% vs. 30 % (Janssen-Heijnen ML et al., 2005). Diese Altersungleichheit wurde auch für die Anwendung von palliativer RT beschrieben (Wong J et al., 2014). Mehrere Arbeiten zur unterschiedlichen Tumorentitäten zeigten, dass suboptimale Therapien sich in kürzerem Überleben bzw. niedrigerem Therapieerfolg widerspiegeln (Pignon T und Scalliet P, 1998; Schwartz KL et al., 2003; Ardizzoni A et al., 2005; Mangiola A et al., 2006; Hennequin C und Quéro L, 2009;

Naito Y et al., 2010; Ortholan C et al., 2011; Van Leeuwen BL et al., 2011, Serra-Rexach JA et al., 2012; Stornes T, et al., 2014).

Eine Analyse von 57 über 90 jährigen Krebspatienten, die trotz des sehr hohen Alters radikal radiotherapiert wurden, ergab, dass die Strahlentherapie prinzipiell auch bei sehr alten Patienten durchführbar ist (Ikeda H et al., 1999).

Derzeitig werden neue, modifizierte strahlentherapeutische Konzepte für ältere Tumorpatienten entwickelt und die Anwendung leitliniengerechter Therapien neu evaluiert. (Chen et al., 2014; Turgeon GA et al., 2014)

1.5.3 Komorbidität

Der Begriff Komorbidität umfasst das Vorhandensein physischer oder psychischer Erkrankungen zusätzlich zur Krebsdiagnose, die Auswirkungen auf die Therapietoleranz haben, sowie durch Confounding Aussagen klinischer Ergebnisse verzerren können (Hall WH et al., 2004). Die zu erwartende steigende Inzidenz und Prävalenz an Begleiterkrankungen mit zunehmendem Alter (Abb. 2) wurde in mehreren Studien wissenschaftlich belegt (Satariano WA und Ragland DR, 1994; Extermann M, 2000; Vulto AJ et al., 2006).

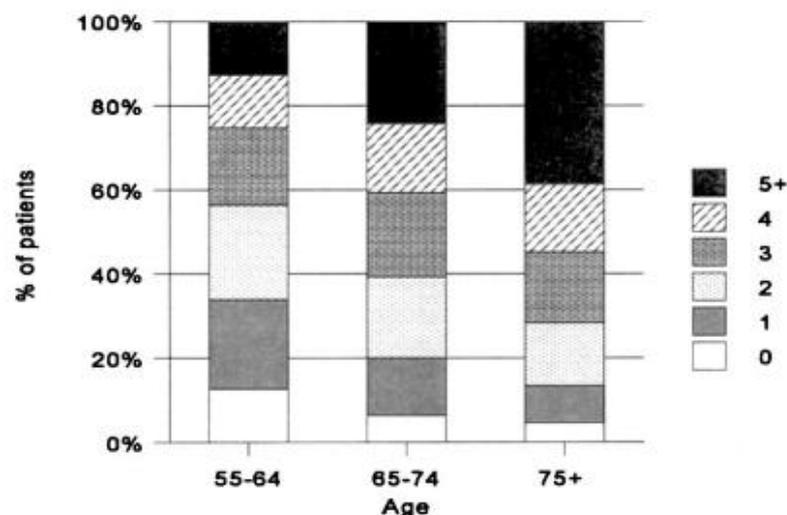


Abb. 3: Anzahl an Nebendiagnosen in Abhängigkeit vom Alter ; Quelle: Extermann M, 2000

Um daher die oben genannte Problematik kalkulierbar zu machen, stehen mehrere Optionen zur Verfügung. Ein ausgiebig validiertes und praktikables Verfahren zur Berechnung bietet der „Charlson-Comorbidity-Index“ (Extermann M, 2000; de Groot V et al., 2003; Hall WH et al., 2004).

2 Zielstellung

Die Zunahme des Altersdurchschnittes impliziert den Bedarf an Demographie-orientierter Forschung in der Medizin, schwerpunktmäßig im Land Sachsen-Anhalt, dem Bundesland mit dem zweithöchsten prozentualen Anteil (24,3 %) an Seniorinnen/Senioren (vs. Gesamtdurchschnitt Deutschlands von 20,6 %, Statistische Ämter des Bundes und der Länder, 2014).

Die mit steigendem Alter zunehmende Inzidenz altersbedingter Veränderungen und Komorbidität stellen potentielle Risikofaktoren für erhöhte therapieinduzierte Toxizität dar (Pallis AG et al., 2010 b). Eine gewisse Altersschwelle für kurative Therapieoptionen (z.B. kurative Operationen, adjuvante Chemotherapien, Hochdosisradiotherapie) wird im klinischen Alltag häufig bei ca. 80 Jahren gesehen.

Demnach soll sich die hier geplante Untersuchung auf den sehr alten Tumorpatienten, definiert durch ein Alter von ≥ 80 Jahre, fokussieren.

Trotz der Kenntnisse über die Unterrepräsentation (Hutchins LF et al., 1999) und sich nur langsam verbessernden Datenlage zu älteren Patienten (Bernardi D et al., 2006; Quaglia A et al., 2009), wurde den sehr alten Tumorpatienten bisher vergleichsweise wenig Aufmerksamkeit geschenkt.

Im Bereich der Lebensqualitätsforschung gibt es nur einzelne Studien, die diese Altersgruppe integrierten. Allen Arbeiten war gemeinsam, dass bislang keine spezifischen, altersrelevanten Belange erfasst wurden. (Wedding U et al., 2007 a; Fitzsimmons D et al., 2009). Die Erkenntnis, dass viele ältere Patienten nicht bereit sind Einschränkungen der LQ zugunsten eines längeren Überlebens zu tolerieren, hebt die Relevanz dieses Endpunktes zur Evaluation von Therapiekonzepten hervor (Yellen SB et al., 1994). Auch Beurteilungen der LQ im Verlauf und nach Ende der Therapie sind rar (Wedding U et al., 2007 a; Fitzsimmons D et al., 2009). Bisher existieren, außer der Validierungsstudie des altersspezifischen Moduls EORTC-QLQ-ELD 14 (Wheelwright S et al., 2013), keine Vergleichsdaten zur spezifischen Betrachtung der LQ dieser Patientengruppe. In Anbetracht der klinischen Bedeutung sind neue Untersuchungen notwendig, die diese Lücke an Informationen füllen.

Da die RT in dem sehr alten Kollektiv einerseits häufig als Alternative zu anderen Behandlungsoptionen fungiert, andererseits als adjuvante Therapie angewandt wird (Vulto AJ et al., 2006), sind aktuelle Studien klinischer Konzepte und deren Ergebnisse von Bedeutung.

Vor dem Hintergrund der genannten Überlegungen soll das Ziel dieser Dissertation die Erfassung von aktuellen Informationen bezüglich Indikationsstellungen, Überleben und LQ sehr alter Tumorpatienten in der Strahlentherapie sein.

Gegenstand der vorliegenden Dissertation sind retrospektive und prospektive Untersuchungen innerhalb des speziellen Patientenkollektivs an der Universitätsklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität (MLU) Halle-Wittenberg.

Um die LQ im Kontext der Behandlung von sehr alten Krebspatienten (≥ 80 Jahre) in der Strahlentherapie zu erheben, wurden zuerst Patientencharakteristika, Therapiekonzepte, Tumorentitäten, Überleben und Prognosefaktoren in einem größeren retrospektiven Kollektiv ermittelt.

Die LQ unter und nach der RT wurde nachfolgend in einem zweiten Kollektiv von 50 konsekutiven Patienten ≥ 80 Jahren unter zusätzlicher Anwendung des neuen Moduls EORTC QLQ-ELD 14 prospektiv erfasst.

Daraus leiten sich folgende Fragestellungen der Arbeit ab:

Retrospektive Studie:

- Mit welchen Indikationsstellungen/Tumorarten und Therapiekonzepten wurden Patienten ≥ 80 Jahre an der Universitätsklinik für Strahlentherapie der MLU in einem definierten Zeitraum (2008-2009) behandelt?
- Wie sind die klinischen Ergebnisse (Überlebenszeitanalyse)?
- Kann anhand von Komorbiditäten (Einsatz des Charlson-Comorbidity-Index) das Gesamtüberleben und somit die eventuelle Intention der Therapie (kurativ vs. palliativ) abgeschätzt werden?

Prospektive Studie:

- Gibt es Unterschiede der LQ innerhalb des Kollektivs und im Vergleich mit Referenzdaten der Normalbevölkerung Deutschlands?
- Welche Veränderungen der „allgemeinen“ HRQOL (EORTC QLQ-C30) und insbesondere der „altersspezifischen“ HRQOL, unter Verwendung des neuen Moduls EORTC-ELD 14, weisen Patienten während und nach der Strahlentherapie auf?

3 Patienten und Methoden

3.1 Retrospektive Analyse

3.1.1 Studienpopulation retrospektiv

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einem Alter von 80 Jahren oder älter (kein oberes Alterslimit), die im Zeitraum von Januar 2008 - Dezember 2009 an der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Halle/Saale ambulant oder stationär aufgrund einer klinisch, histologisch oder radiologisch diagnostizierten malignen Tumorerkrankung (jedes Tumorstadium, jede Tumorentität) therapiert wurden.

3.1.2 Datenerhebung

Zunächst wurden alle Patienten mit einem Alter ≥ 80 Jahre, die sich aufgrund maligner Tumorerkrankung von 2008-2009 in der Strahlenklinik in Behandlung befanden, über die klinikinterne elektronische Datenbank „Lantis“ identifiziert ($n = 115$), sodass eine Patientenliste erstellt werden konnte. Damit war es in einem nächsten Schritt möglich die entsprechenden Akten aus dem Klinikarchiv zu suchen.

Im Vorfeld wurde eine „Checkliste“ (siehe Anhang) mit relevanten, zu erfassenden Parametern ausgearbeitet, mittels der Informationen notiert und anschließend in elektronischer Form übertragen. Folgende Daten wurden erhoben:

- Soziodemographische Daten (Alter, Geschlecht, Familienstand, Lebenssituation)
- Erkrankungsdetails (Primärtumor, TNM/UICC Klassifikation, Grading, Überlebensstatus)
- Therapie (Datum Beginn/Ende der Therapie, Therapiesetting (ambulant/stationär), primäre Tumorthherapie (operative Resektion, Chemotherapie, Radiatio), strahlentherapeutisches Behandlungskonzept, Therapieintention, Zytostatika, Gesamtdosis, Boostbestrahlung, Toleranz/Abbruch der Therapie)
- Komorbidität (erfasst mittels „Charlson-Comorbidity-Index“ (CCI)/ Performance-Status (nach WHO-Klassifikation (ECOG))

Die Einteilung in lokales (I,II)/fortgeschrittenes (III,IV) Erkrankungsstadium erfolgte bei soliden Tumoren nach der Tumor Nodes (Lymphknoten) Metastasen- (TNM)/Union internationale contre le cancer (UICC) Klassifikation; Ausnahme bilden hierbei Hirntumoren,

deren Einteilung nach World Health Organisation (WHO-Klassifikation Grad I-IV); gynäkologische Tumoren nach Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO Grad I-IV). Lymphome wurden gemäß Ann Arbor (Stadium I-IV) klassifiziert.

Der CCI wurde anhand der bekannten Nebendiagnosen mittels eines elektronischen Datensystems berechnet (Hall WH et al., 2004). Die nichtaltersadjustierte Punktzahl ermittelte sich aus den in Tabelle 1 aufgelisteten, gewichteten Nebendiagnosen. In den Untersuchungen wurde die zu behandelnde Tumorerkrankung (in dem Fall als Hauptdiagnose) entsprechend nicht im Index einberechnet.

Tab. 1: Berechnung des „Charlson-Comorbidity-Index“ (Quelle: Hall WH et al., 2004)

Komorbiditäten			
1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Myokardinfarkt	Hemiplegie	mittlere/schwere Lebererkrankung	metastasierender solider Tumor
Herzinsuffizienz	mittlere/schwere Nierenerkrankung		AIDS
periphere Gefäßerkrankung	Diabetes mit Organdestruktion		
zerebrovaskuläre Erkrankung	Tumorerkrankung (innerhalb der letzten 5 Jahre)		
Demenz	Lymphom		
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	Leukämie		
Kollagenose			
peptisches Ulkus			
leichte Lebererkrankung			
Diabetes			

Informationen zum Überlebensstatus der Patienten, sowie im eingetretenen Fall das Sterbedatum, wurden über die postalische Abfrage der jeweils zuständigen Einwohnermeldeämter (EWMA) eingeholt (Abfrage am Studienende: Mai 2012). Dieses Datum wurde gewählt, um eine suffiziente Nachbeobachtungszeit für überlebende Patienten zu gewährleisten.

3.2 Prospektive Lebensqualitätsstudie

3.2.1 Patientenkollektiv

Hierbei galten die gleichen Einschlusskriterien, die bereits für das retrospektive Kollektiv festgelegt wurden (Alter \geq 80 Jahre, maligne Tumorerkrankung). Die Patienten wurden im Zeitraum von 11/2011-01/2013 rekrutiert.

Die intellektuelle Fähigkeit zur schriftlichen Einwilligung und das Verständnis der Sprache der Fragebögen (Deutsch) waren Voraussetzungen zum Einschluss in die Studie. Patienten, die entweder aufgrund schwerer psychischer oder physischer Erkrankungen nicht in der Lage waren selbst den HRQOL-Fragebogen auszufüllen, an einem strukturierten Interview teilzunehmen, oder einer Teilnahme nicht zustimmten, wurden nicht einbezogen.

Die Studie erhielt vorab ein positives Votum von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der MLU und alle Patienten gaben nach Erläuterung der Zielstellungen und Ablauf der Studie eine informierte schriftliche Einwilligung vor Beginn des ersten Befragungszeitpunktes ab.

3.2.2 Durchführung

Angewandt wurde die derzeitige aktuelle Version des standardisierten EORTC QLQ-C30 Fragebogens (Version 3.0), sowie das altersspezifische Modul EORTC QLQ-ELD 14 jeweils in deutscher Übersetzung (siehe Anhang), entwickelt von der EORTC.

Zu drei Zeitpunkten, Beginn (t1), am Ende der Therapie (t2) und nach sechs Monaten (t3), wurde die LQ erhoben. Zu den Zeiten t1 und t2 wurden die Fragebögen in der Klinik ausgehändigt und bei stationären Patienten in der Klinik, bzw. auch im häuslichen Milieu bei ambulanten Patienten ausgefüllt. In dem sehr alten Kollektiv war ein alleiniges Ausfüllen der Fragebögen aufgrund diverser Funktionseinschränkungen, wie beispielsweise zitterige Hände, Sehschwäche, Lähmungen der Schreibhand durch einen Schlaganfall, oftmals nicht möglich. In einem solchen Fall erfolgte die Beantwortung der Fragen, analog den Empfehlungen der EORTC (Johnson C und Fitzsimmons D, 2009), im strukturierten Interview (exaktes Vorlesen der Fragen, wie sie schriftlich formuliert waren, Erfassen der Antwortkategorie, ggf. zusätzliche Hilfe, wie erneutes Vorlesen, Hilfe beim Verständnis der Frage). Sechs Monate (t3) nach Abschluss der RT wurde ein dritter Fragebogen auf postalischem Weg an die Privatadresse der Patienten versandt. Die Patienten erhielten einen frankierten Briefumschlag, der eine kostenlose Rücksendung gewährleistete.

Soziodemographische/klinische Parameter wurden den jeweiligen Patientenakten entnommen. Der Überlebensstatus wurde auf gleiche Weise, wie im retrospektiven Teil

beschrieben, durch Abfrage der zuständigen EWMÄ ermittelt (letzte Aktualisierung Mai 2014).

3.2.3 Fragebögen

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen, eines der am weitesten verbreiteten Instrumente zur Erfassung der HRQOL (Cocks K et al., 2011), ist ein multidimensional strukturierter Fragebogen, der zur Messung physischer, psychischer und sozialer Funktionen in der Onkologie entwickelt wurde (Aaronson NK et al., 1993). Er stellt ein reliables und valides Messverfahren zur generellen Erfassung der LQ bei Tumorpatienten dar (Cull AM, 1997).

Dieser selbst auszufüllende Fragebogen umfasst 30 Fragen (Items), wobei jeweils bei 28 Fragen die vier Antwortmöglichkeiten „Überhaupt nicht“ (1), „Wenig“ (2), „Mäßig“ (3) oder „Sehr“ (4) zur Auswahl stehen. Von dem Schema abweichend, wurden der Gesundheitszustand (Item 29) und die LQ (Item 30), reichend von sehr schlecht bis ausgezeichnet, mittels einer sieben Punkte Skala (lineare Analogskala) eingeschätzt (Johnson C und Fitzsimmons D, 2009).

Die bereits erwähnten 30 Items werden zu Skalen zusammengefasst. Dabei wird zwischen „Multi“- und „Single-Item“ Skalen unterschieden. Insgesamt gibt es neun Skalen, bei denen mehrere Fragen (Items) einer Skala zugeordnet werden, wobei ein Item niemals zwei Bereichen angehören kann, sowie sechs einzelne Fragen.

Der Fragebogen setzt sich zusammen aus fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale, kognitive und soziale Funktion), drei Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen und Schmerz), sowie den einzelnen, Symptom-messenden Items (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe), sowie einem Item zu finanziellen Schwierigkeiten.

In die Erfassung der „globalen“ LQ gehen zwei allgemeine Fragen zur Einschätzung des Gesundheitszustands und der LQ ein (Tab. 2).

Tab. 2: EORTC QLQ-C30

	Abkürzung	Anzahl der Einzelfragen	Nummer im Fragebogen
Funktionsskalen			
Körperliche Funktion	PF	5	1-5
Rollenfunktion	RF	2	6,7
Emotionale Funktion	EF	4	21-24
Kognitive Funktion	CF	2	20,25
Soziale Funktion	SF	2	26,27
Symptomskalen			
Fatigue	FA	3	10,12,18
Übelkeit/ Erbrechen	NV	2	14,15
Schmerz	PA	2	9,19
Dyspnoe	DY	1	8
Schlaflosigkeit	SL	1	11
Appetitlosigkeit	AP	1	13
Obstipation	CO	1	16
Diarrhoe	DI	1	17
Finanzielle Schwierigkeiten	FI	1	28
Globaler Gesundheitszustand/ Lebensqualität			
globale Lebensqualität	QoL	2	29, 30

Die Berechnung der Scores der Skalen erfolgte anhand der vorgegebenen Scoring-Anleitung der EORTC. Alle Skalen und einzelne Items wurden linear transformiert mit dem Ergebnis eines Scores, der sich von 0 bis 100 erstreckt. Ein hoher Score entspricht einer hohen Antwortkategorie.

Daraus resultierend, repräsentiert ein hoher Score in einer Funktionsskala ein hohes, „gesundes“ Level an Funktion, ein hoher Score in „globaler Lebensqualität“ eine hohe LQ, während ein hoher Symptom-Score einem hohen Maß an Symptomen (niedrige LQ) entspricht.

EORTC QLQ-ELD 14

Es stehen zahlreiche Instrumente zur Messung der LQ bei Tumorpatienten zur Verfügung. Allerdings existierte bisher kein geeignetes altersspezifisches Verfahren zur LQ-Erfassung für alte Krebspatienten.

Vor diesem Hintergrund wurde ein spezielles Fragebogenmodul, adressiert an Patienten größer 70 Jahre, als Ergänzung zu dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen in drei Phasen entwickelt. In einem systematischen Review, Interviews mit älteren Tumorpatienten und Expertenmeinungen wurden 75 potentiell relevante Themen erörtert. Die erarbeiteten Themen wurden so selektiert, dass eine reduzierte Liste mit 45 Items in Phase 2 entstand. Dieses aus 45 Items bestehende provisorische Modul fand Anwendung in zwei Altersgruppen. Um altersrelevante Bedürfnisse herauszufinden wurden die Ergebnisse der 50-69 jährigen mit > 70-jährigen Tumorpatienten verglichen und ein aus 15 Items bestehendes Modul (EORTC QLQ-ELD 15) entwickelt (Johnson C et al., 2010). Das neue „Elderly“ Modul wurde in unserer prospektiven Studie in Ergänzung zu dem QLQ-C30 Fragebogen bei ≥ 80 -Jährigen Tumorpatienten in der Strahlentherapie der MLU eingesetzt. Nach internationaler Validierung des neuen Instrumentes (Wheelwright S et al., 2013) wurde nachträglich ein Item (Fragennummer 35) entfernt und die Skalierung überarbeitet, sodass die finale Version (EORTC QLQ-ELD 14) 14 Items, mit jeweils vier Antwortkategorien, umfasst. Die daraus resultierenden altersspezifischen fünf „multi-Item“ Skalen und zwei „single-Items“ sind: Mobilität, Sorgen um Andere, Zukunftsängste, erhaltende Autonomie und Ziele, Belastung durch die Erkrankung, sowie Gelenksteifigkeit und familiäre Unterstützung (Tab.3). Bei initial noch nicht abgeschlossener Validierungsstudie wendeten wir die ursprüngliche QLQ-ELD 15 Version an. Nachträglich wurde dann ein Item (Frage Nr. 35) aus den Berechnungen entfernt und die Skalierung entsprechend der neuen Scoring-Anleitungen der EORTC (Wheelwright S) angepasst. Die Skalen und Single Items wurden analog zu dem QLQ-C30 Fragebogen linear transformiert,

sodass die berechneten Scores von 0 bis 100 reichen (Berechnung entsprechend der Symptomskalen). Hohe Scores sind definiert durch schlechte Mobilität, ein hohes Maß an Sorgen um Andere, sowie Zukunftsängste, hohe Gelenksteifigkeit und Belastung durch die Erkrankung, aber auch gute familiäre Unterstützung und erhaltene Selbstständigkeit.

Tab. 3: EORTC QLQ-ELD 14

Skalen	Abkürzung	Anzahl der Einzelfragen	Nummer im Fragebogen	Interpretation hoher Scores
Mobilität	MO	3	31, 33, 34	schlechte Mobilität
Sorgen um Andere	WAO	2	37, 38	große Sorgen
Zukunftsängste	FW	3	39-41	große Ängste
Erhaltene Autonomie und Ziele	MAP	2	42-43	gute Autonomie, erhaltene Ziele
Belastung durch die Erkrankung	BI	2	44-45	hohe Belastung
Gelenksteifigkeit	JS	1	32	hohe Gelenksteifigkeit
Familiäre Unterstützung	FS	1	36	gute familiäre Unterstützung

3.3 Statistische Methoden

Erhobene Daten wurden zunächst in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft Office Excel 2007) eingegeben. Für das Datenmanagement und die weitere statistische Auswertung wurde zusätzlich die Statistiksoftware „SPSS Statistics“ (Version 19) verwendet. Allgemeine Patientendaten wurden mittels deskriptiver Verfahren ausgewertet. Es erfolgte die Angabe von absoluten und relativen Häufigkeiten für nominal/kategorial skalierte Daten, weiterhin wurden der Mittelwert, Standardfehler des Mittelwert oder Median, Minimum und Maximum für metrische Daten angegeben.

Für Überlebenszeitanalysen wurde das Gesamtüberleben (Tod infolge jeder Todesursache) als primärer Endpunkt definiert. Die Berechnung des Zeitintervalls erfolgte vom Datum bei Beginn der Strahlentherapie an bis zum Eintritt des Ereignisses (Sterbedatum) oder bis zum letzten Datum, an dem man wusste, dass der Patient am Leben war (Datum der letzten Abfrage des EWMA betrachtet. Patienten, bei denen das Ereignis (Tod) bis Studienende nicht eintrat, galten als zensiert. Das mediane Gesamtüberleben wurde nach der Kaplan-Meier Methode ermittelt. Im univariaten Modell wurde die prognostische Relevanz einzelner,

potentiell relevanter Einflussfaktoren geprüft. Hierbei erfolgte die Auswahl entsprechender Variablen nach klinisch relevanten Überlegungen. Die Dichotomisierung in Subgruppen erfolgte im Vorfeld, in den meisten Fällen gemäß klinisch üblicher Einteilungen. Zudem wurde der Median metrischer Daten (Alter, CCI, Gesamtdosis) verwendet, um Gruppen zu bilden. Der Log-Rank-Test diente dem Vergleich der Überlebenszeitkurven zweier Patientengruppen. Uni- und multivariate Analysen wurden eingesetzt, um potentielle Prognosefaktoren zu identifizieren. Der Einfluss der verschiedenen Faktoren wurde mit Hilfe des Cox-Regressionsmodells erfasst. Um mögliche Interaktionseffekte zu berücksichtigen wurde das multivariate Cox-Regressionsmodell angewandt. Eingeschlossen wurden Faktoren, die in univariater Analyse einen signifikanten Einfluss zeigten. Dabei wurde die „schrittweise vorwärts Selektion“ vorgenommen. Die Signifikanz (p-Wert), die Hazard Ratio und das 95 % Konfidenzintervall der Hazard Ratio wurden angegeben. Für Überlebenszeitanalysen wurde ein p-Wert $< 0,05$ als Indikator für statistische Signifikanz festgelegt.

Die Berechnung der Scores der verschiedenen LQ-Dimensionen wurden, wie zuvor beschrieben, gemäß der Anleitung der EORTC für QLQ-C30 und QLQ-ELD 14 durchgeführt. Als deskriptives Maß der entsprechenden Domänen/Skalen der LQ beider Fragebögen wurden die Mittelwerte der Skalen und Standardfehler der Mittelwerte angegeben.

Mit einzelnen unvollständig ausgefüllten Fragebögen wurden nach den Empfehlungen der EORTC verfahren. Bei Fehlen einzelner Items einer multi-Item Skala wurde eine Methode des Einsetzens angewandt. Voraussetzung ist, dass mindestens die Hälfte der Items einer Skala zugehörend, beantwortet sein müssen, um einen fehlenden Wert ersetzen zu können. Die Methode basiert auf der Annahme, dass der Wert des fehlenden Items in etwa dem Durchschnitt der Werte der anderen Items entspricht. So wurde der Mittelwert der zusammengehörenden Items einer Skala für den fehlenden Wert derselben Skala ersetzt. Fehlende Single-Item Werte konnten nicht ersetzt werden (Fayers PM et al., 2001).

Nicht-parametrische Tests wurden angewandt, um Änderungen der LQ in den einzelnen Bereichen festzustellen. Änderungen der LQ im zeitlichen Verlauf (Follow-up vs. Baseline) wurden mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test analysiert, Unterscheide zwischen Subgruppe mit dem Mann-Whitney U-Test. Unter Berücksichtigung des multiplen Testens wurde für Veränderungen/Unterschiede in der LQ ein konservativerer Grenzwert für statistische Signifikanz definiert (p-Wert $< 0,01$). Da allerdings für Lebensqualitätsanalysen bekannt ist, dass ein statistisch signifikanter Unterschied nicht unbedingt klinische oder praktische Relevanz impliziert, wurde in der vorliegenden Arbeit ebenso die klinische Bedeutung von LQ-Unterschieden fokussiert (Cocks K et al., 2011; Osoba D et al., 1998). Klinisch relevante Unterschiede für longitudinale LQ-Veränderungen wurden für den Fragenbogen EORTC QLQ-C30 entsprechend der kürzlich veröffentlichten Arbeit von Cocks

K et al. (2011) beurteilt. Basierend auf dem Wissen, dass gemessene LQ-Veränderungen mittels QLQ-C30 Fragebögen meist geringen Effektes sind, wurden mit Hilfe von Analysen publizierter LQ-Daten, Expertenmeinungen und Metaanalysen evidenzbasierten Leitlinien zur Interpretation von Veränderungen der LQ verfasst. Diese Empfehlungen zur Interpretation von Cocks K et al. (2011) umfassen für jede Skala spezifische Grenzwerte für kleine, mittlere und große Verbesserung oder Verschlechterungen der LQ im zeitlichen Verlauf.

Da diese Leitlinien bisher nicht für QLQ-ELD 14 verfügbar sind, wurde die klinische Signifikanz von LQ-Unterschieden für das neue Modul gemäß der älteren Empfehlung von Osoba D et al. (1998) klassifiziert. Hierbei wurden Unterschiede von 5-10 als klein, 10-20 als mittel und > 20 Punkte als groß definiert. Der Median ausgewählte Parameter wurde verwendet, um Subgruppen zu definieren. Zum Vergleich unserer LQ-Werte mit den neuen Daten der Normalbevölkerung Deutschlands (Waldmann A et al., 2013) mit dem Alter ≥ 80 Jahre wurde jeweils die Differenz (d) der Skalenmittelwerte betrachtet und nach Osoba interpretiert. Da aus mehreren großen LQ-Studien bekannt ist, dass Alter und Geschlecht Einfluss auf die LQ nehmen, wurden die Referenzwerte an die Verteilung von Männern und Frauen in unserem Kollektiv gewichtet (Hjermstad MJ et al., 1998 b; Schwarz R und Hinz A, 2001; Quaglia et al., 2009, Waldmann A et al., 2013; Hinz A et al., 2014).

4 Ergebnisse

4.1. Retrospektive Analyse eines sehr alten Patientenkollektivs in der Strahlentherapie

4.1.1 Patientencharakteristika

Innerhalb der betrachteten Patientengruppe (n = 115) reichte das Alter von 80 bis 96 Jahren, mit einem medianen Alter von 83 Jahren. Weibliche Patientinnen waren darunter prozentual stärker vertreten als männliche Patienten (60,9 % vs. 39,1 %). Den Patientenakten war zu entnehmen, dass mehr als die Hälfte aller Patienten ohne Partner (ledig/verwitwet) lebten (61 %) und 49 % mit Partner. Nur ein geringer Anteil der sehr alten Tumorpatienten kam ohne Hilfe zuhause zurecht. Die Meisten (82,7 %) beanspruchten private Hilfe oder Unterstützung durch ambulante Pflegedienste. Weiterhin waren 16 % der Patienten in Pflegeeinrichtungen untergebracht. Nach erfolgter Radiotherapie benötigten 33,8 % die Versorgung in Einrichtungen.

Desweiteren wurden zur Einschätzung krankheitsbezogener/symptombbezogener Einschränkung der Alltagsaktivität/Selbstständigkeit der Karnofsky-Index/ECOG Skala, sowie auch die Komorbiditäten notiert. Bei 14,8 % der Patienten waren nur geringe Symptome (ECOG 0) vorhanden, 55,7 % verzeichneten deutliche Symptome (ECOG 1), während 20,9 % auf Hilfe angewiesen waren (ECOG 2) und in 8,7 % qualifizierte Hilfe/Hospitalisierung (ECOG 3) notwendig wurde.

Bezüglich des CCI erstreckten sich die gewichteten Nebendiagnosen mit einer Spanne von Null bis maximalen sieben Punkten. Keine zur Berechnung des Scores relevanten Komorbiditäten wurden bei 26 Patienten (22,6 %) festgestellt, ein CCI von eins bei 29 Patienten (25,2 %), CCI zwei bei 27 (23,5 %), CCI drei bei 18 (15,7 %) und mehr als drei bei 15 Patienten (13,1 %). Der Median lag bei zwei Punkten. Es wurde kein Unterschied des CCI zwischen Patienten mit kurativer und palliativer Intention festgestellt ($p = 0,351$).

4.1.2 Indikationen und Therapiekonzepte

Verschiedene maligne Tumorarten erforderten in dem hohen Alter eine strahlentherapeutische Behandlung an der Universitätsklinik. Vorrangige Primärtumoren bei Männern waren Tumoren der Lunge, HNO-Tumoren und Darmkrebs, bei Frauen überwogen gynäkologische Karzinome (v.a. Endometriumkarzinom), gefolgt von Tumoren des Darms, der Brustdrüse und des HNO-Bereichs.

Abbildung 4 veranschaulicht die verschiedenen Entitäten des untersuchten Kollektivs, anteilig für Männer und Frauen.

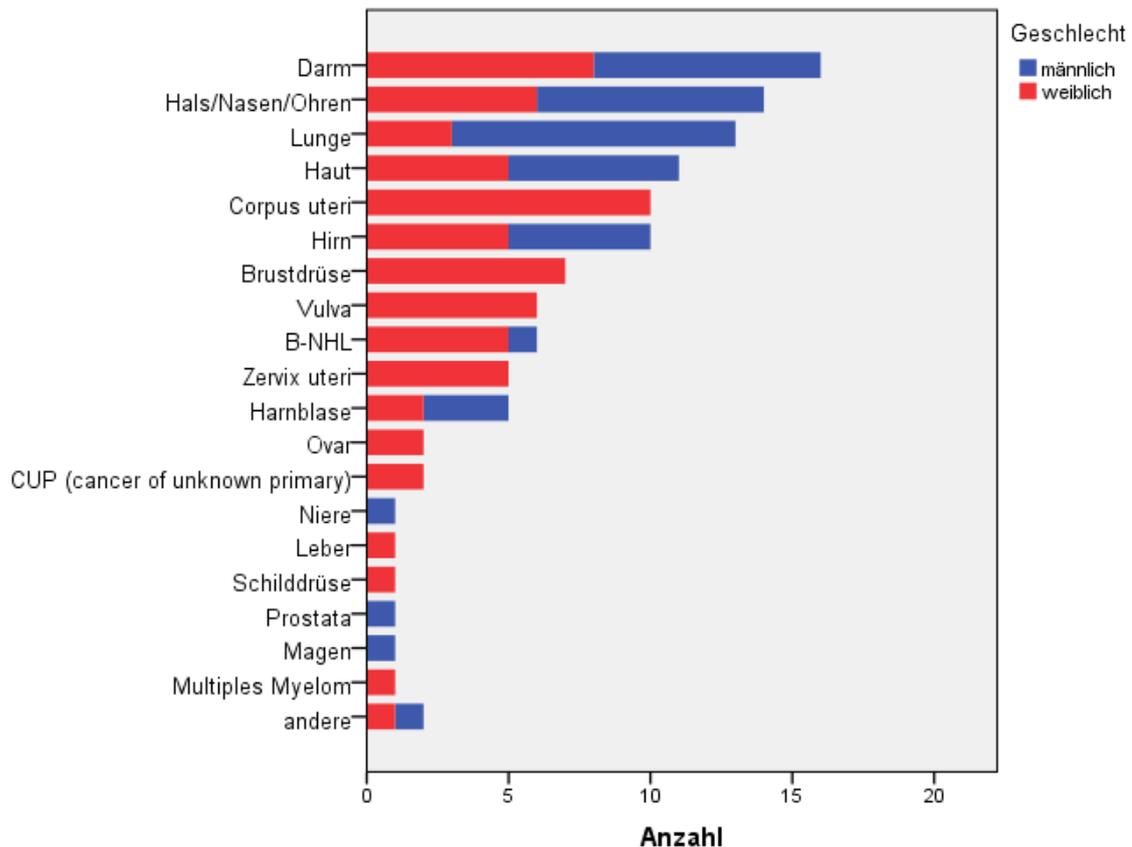


Abb. 4: Tumorentitäten des Gesamtkollektivs in absteigender Reihenfolge (n = 115), anteilig für Männer (blau) und Frauen (rot)

Es dominierten Patienten mit bereits fortgeschrittenen Tumorstadien UICC III, IV (75,5 % vs. 24,5 % lokales Stadium UICC I, II), demzufolge wurden auch über die Hälfte aller Patienten in palliativer therapeutischer Intention (54,8 % vs. 45,2 % kurativ) behandelt. In 10/115 Patienten wurde die strahlentherapeutische Behandlung aufgrund eines Rezidivtumors notwendig.

Trotz des hohen Alters konnte die Therapie häufig ambulant (64,9 %) durchgeführt werden, in 30,7 % stationär und in 4,4 % kombiniert ambulant-stationär (i.d.R. Hospitalisierung durch Zustandsverschlechterung). Je nach Therapiekonzept und -verlauf, erstreckte sich die Therapiedauer von wenigen Tagen bis ca. neun Wochen, im Mittel vier Wochen.

Obwohl die Tumorthherapie häufig auf verschiedenen Therapiemodalitäten basiert, wurde innerhalb des sehr alten Patientenkollektivs nur in 29,5 % eine chirurgische Tumorresektion (vor RT oder im Anschluss) realisiert. Die meisten Patienten erhielten eine alleinige (definitive) Radiotherapie (70,4 %). Hingegen wurden 21,7 % der Patienten adjuvant (ergänzend zu anderen Therapien)/ additiv (nach R1-Resektion) oder neoadjuvant (vor OP)

(7,8 %) strahlentherapiert. Kombinierte Radiochemotherapie wurde bei 17 von 115 Patienten (14,8 %) appliziert, wobei dieses Konzept von zwei Patienten aufgrund starker Verschlechterung des Allgemeinzustandes abgebrochen werden musste. Hierbei häufig verwendete Chemotherapeutika waren Platin-basierte Pharmaka, 5-Fluoruracil und Capecitabin.

Die verabreichte Dosis variierte zwischen 7 Gy (Einzeldosisbestrahlung) und 76 Gy (Median 45 Gy). Die Strahlenapplikation erfolgte in 85,2 % von extern (Teletherapie), in 8,7 % mittels Brachytherapie (gynäkologische Karzinome) und in 6,1 % wurden beide Techniken kombiniert angewandt. Hypofraktionierte Konzepte in kurativer Intention wurden vorwiegend bei gynäkologischen Tumoren (n = 5; vaginale Brachytherapie) eingesetzt, außerdem zur stereotaktischen Hirnbestrahlung (n = 2), sowie in Einzelfällen bei Rektumkarzinom (präoperative RT: 5 x 5 Gy) (n = 1), Basaliom (n = 3), NSCLC (n = 1), Zervixkarzinom (n = 1) und Nasennebenhöhlenkarzinom (n = 1).

In Tabelle 4 sind die Einzel- und Gesamtdosisapplikationen, sowie Fraktionierungsschemata und Therapiedauer in Abhängigkeit von der Indikationsstellung dargestellt. Palliative Therapieintention war mit signifikant höherer Einzeldosis, niedrigerer Gesamtdosis, weniger Fraktionen und kürzerer Therapiedauer assoziiert.

Tab. 4: Vergleich von kurativer und palliativer Intention hinsichtlich Einzeldosis, Gesamtdosis, Boostbestrahlung, Fraktionierung und Therapiedauer

		kurativ (n = 52)	palliativ (n = 63)	Signifikanz (p-Wert)	gesamt (n = 115)
ED	≤ 2,25 Gy	38	12	< 0,001	65
	> 2,25 Gy	14	51		50
	Median (Gy)	2	3		
GD	≤ 45 Gy	13	57	< 0,001	70
	> 45 Gy	6	39		45
	Median (Gy)	50,4	36		
Boost	ja	18	0	-	18
	nein	34	62		97
Fraktionen	0-10	9	16	< 0,001	25
	11-20	8	42		50
	> 20	35	4		39
	Median	28	13		1 (fehlend)
mittlere Therapiedauer in Wochen (Tage)		5,1 (35,9)	3 (21)	< 0,01	

ED- Einzeldosis, GD- Gesamtdosis, Gy- Gray, n- Anzahl

In der retrospektiven Analyse der 115 RT-Patienten der Uniklinik in Halle konnte die geplante Therapie in 91,3 % komplett durchgeführt werden, hingegen musste bei 10/115 Patienten (8,7 %) die Therapie aufgrund Verschlechterung des Allgemeinzustandes/Toxizität (n = 7), Versterben unter Therapie (n = 2), Ablehnung durch Patienten (n =1) abgebrochen werden.

4.1.3 Überlebensanalysen des Gesamtkollektivs, der Subgruppen und Prognosefaktoren

Das mediane Gesamtüberleben des untersuchten Patientenkollektiv ≥ 80 Jahre betrug 7,8 Monate (KI: 4,9-10,6 Monate), bei 20,9 % zensierten Daten und 79,1 % Todesfälle (Abb. 5). Die mittlere Beobachtungszeit betrug 40,9 Monate bei zuletzt noch lebenden Patienten und 9,2 Monate bei verstorbenen Patienten. Nach einem Jahr lebten noch 39,6 % aller Patienten, das Zweijahresüberleben lag bei 26,1 %.

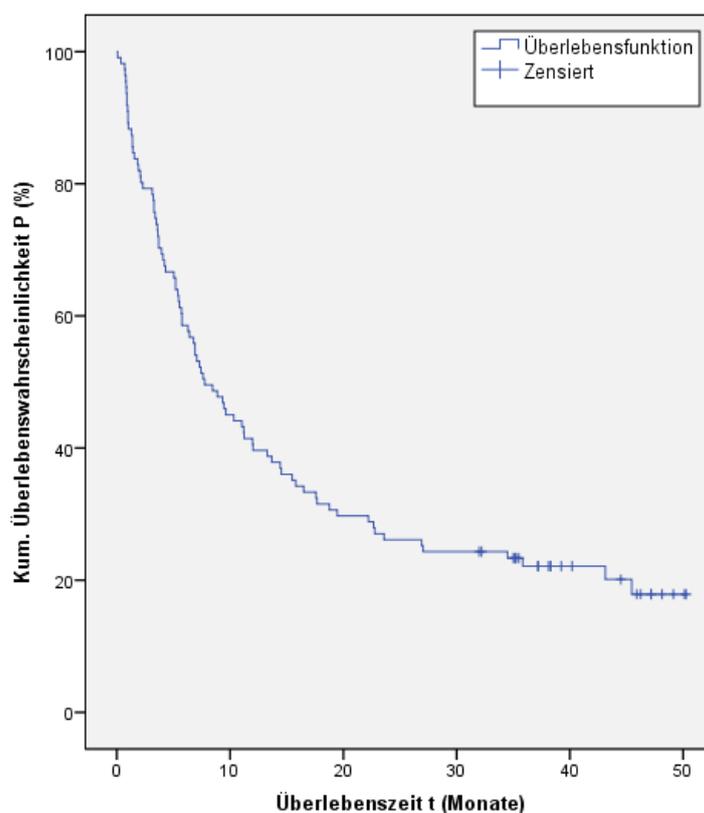


Abb.5: Gesamtüberlebens des Patientenkollektivs, Ein- und Zwei-Jahresüberlebensraten (JÜR): 39,6 % und 26,6 %

Weiterhin wurde der Einfluss der als potentiell relevant für das Überleben betrachteten klinischen Faktoren untersucht.

In den univariaten Analysen wurden die größten Unterschiede im Überleben zwischen Patienten mit kurativer und palliativer Therapieintention festgestellt (Abb. 6). Kurativ therapierte wiesen ein im Vergleich zu palliativ therapierten Patienten ein um 21,7 Monate längeres medianes Gesamtüberleben auf. Ebenso zeigten Patienten mit lokalem Tumorstadium ein deutlich längeres Überleben, verglichen mit fortgeschritten Erkrankten (Abb. 7). Desweiteren standen der Einfluss des ECOG-Status und der Komorbidität (CCI) auf das Überleben im Fokus. Hierbei konnte ein signifikant längeres Überleben bei Patienten mit ECOG-Status von 0 bis 1 im Vergleich zu ECOG 2 bis 3 festgestellt werden (Zwei-JÜR 35 % vs. 6,3 %, Abb. 8).

Der mediane CCI betrug 2. Patienten mit einem CCI ≤ 2 vs. > 2 zeigten eine Tendenz zu längerem Überleben ($p = 0,086$), hingegen implizierte ein CCI von ≥ 3 (vs. keine Komorbidität) eine signifikant kürzere Überlebenszeit. Deutliche Unterschiede zeigten sich insbesondere nach zwei Jahren im Sinne von 45,8 % (keine Komorbidität) beziehungsweise 18,8 % (CCI ≥ 3 , Abb. 9).

Innerhalb der sehr alten Population ergab sich kein Unterschied im Überleben zwischen der jüngeren und älteren Altersgruppe (80-83-Jahre vs. 84-96-Jahre, Abb. 10).

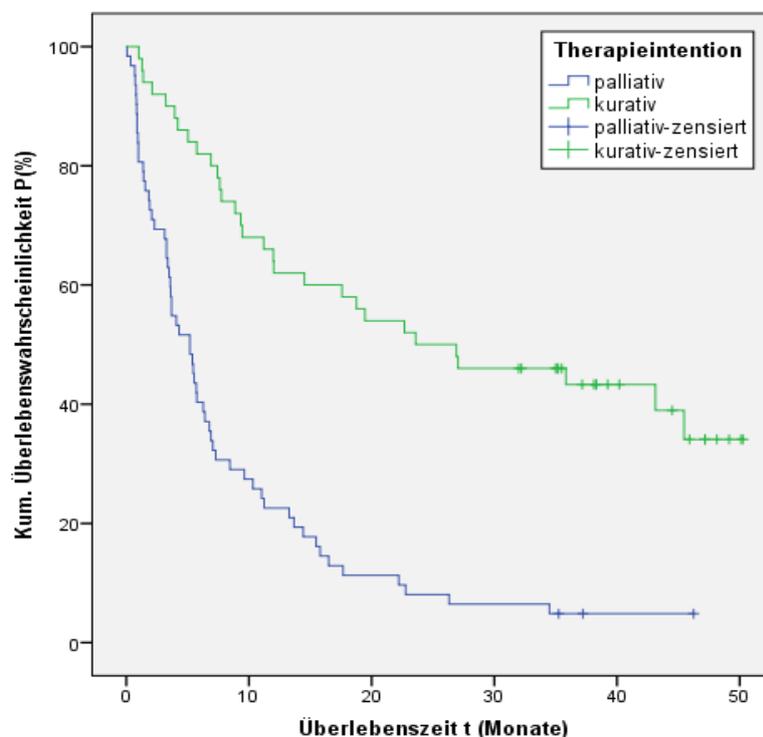


Abb.6: Therapieintention kurativ vs. palliativ: Ein-JÜR: 64,7 % vs. 21,3 % und Zwei-JÜR: 51,0 % vs. 6,6 %; jeweils p -Wert $< 0,001$

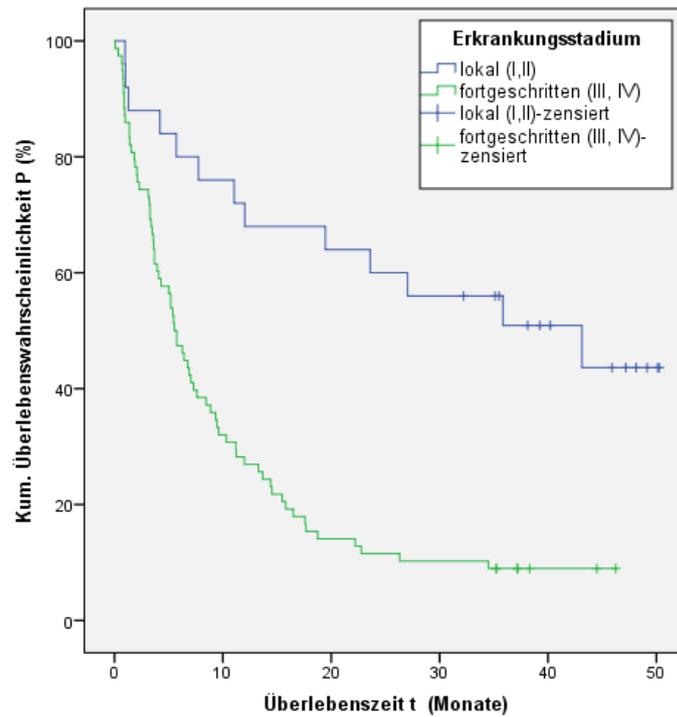


Abb.7: Erkrankungsstadium lokal vs. fortgeschritten, Ein-JÜR: 73,1 % vs. 26,0 % und Zwei-JÜR: 61,5 % vs. 10,4 %, jeweils p-Wert < 0,001

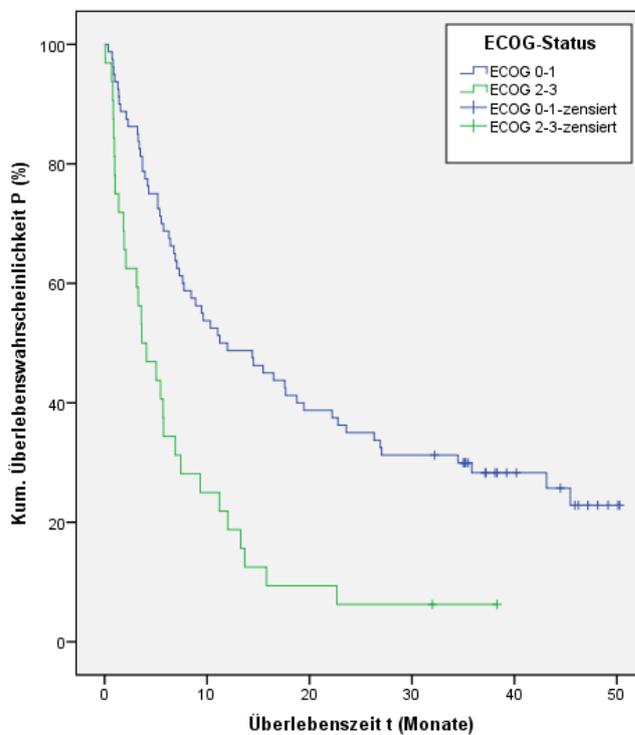


Abb.8: ECOG-Status < 2 vs. ≥ 2, Ein-JÜR: 48,8 % vs. 21,9 % und Zwei-JÜR: 35,0 vs. 6,3 %, jeweils p-Wert < 0,001

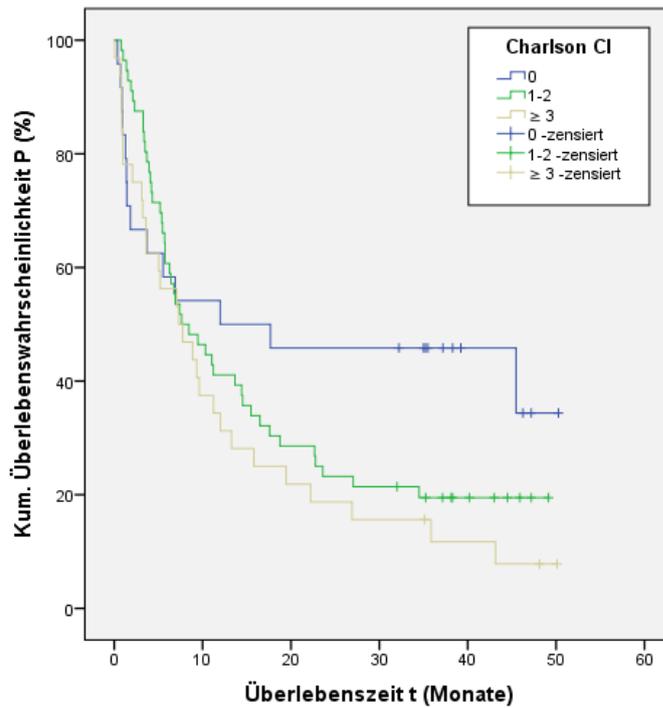


Abb.9: Charlson-Comorbidity-Index 0 vs. 1-2 vs. ≥ 3 Ein-JÜR: 50 % vs. 41,1 % vs. 34,4 % und Zwei-JÜR: 45,8 % vs. 23,2 % vs. 18,8 %, p-Wert 0,046 (≥ 3 vs. 0), paarweiser Vergleich über Schichten

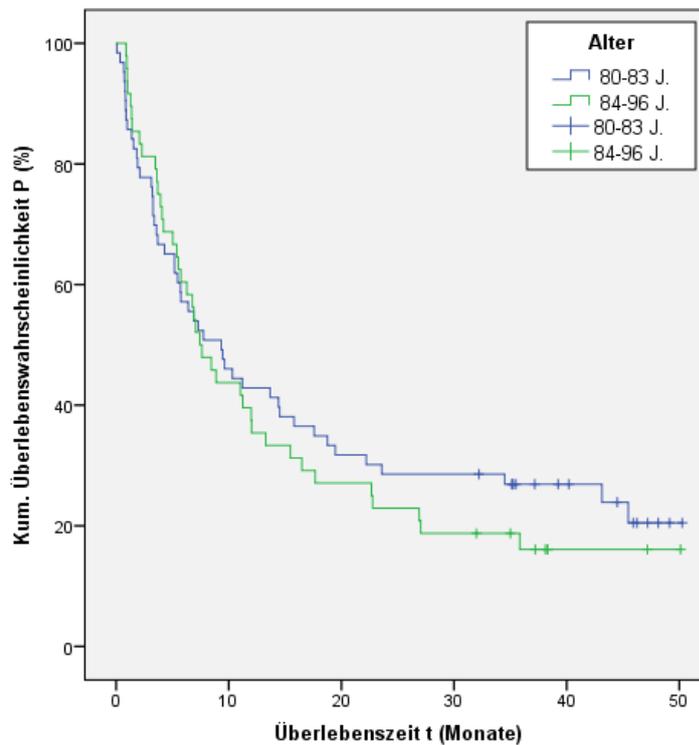


Abb.10: Alter ≤ 83 Jahre vs. > 83 Jahre, Ein- JÜR: 43,8 % vs. 37,5 % und Zwei-JÜR: 29,7 % vs. 22,9 %, p-Wert: 0,540

Tab. 5: Medianes Überleben der Subgruppen (retrospektives Kollektiv), Kaplan-Meier-Analyse

Einflussvariablen	Häufigkeit (%)	medianes Überleben (Monate)	Standardfehler	95 %-Konfidenzintervall	Log Rank Test/Signifikanz (p-Wert)
Gesamtkollektiv	100	7,8	1,438	4,9-10,6	
Geschlecht					
weiblich	60,9	12,0	2,658	6,8-17,2	0,002
männlich	39,1	5,5	1,422	2,7-8,2	
Alter					
≤ 83 Jahre	58,3	9,3	2,216	5,0-13,7	0,540
> 83 Jahre	41,7	7,4	1,214	5,0-9,8	
ECOG-Status					
0-1	70,4	11,2	3,261	4,8-17,6	< 0,001
2-3	29,6	3,6	1,231	1,2-6,0	
CCI					
≤ 2	71,3	8,4	2,204	4,1-12,7	0,086
>2	28,7	7,3	2,602	2,2-12,4	
Therapieintention					
palliativ	54,8	5,2	0,897	3,4-6,9	<0,001
kurativ	45,2	26,9	9,508	8,0-45,8	
Erkrankungsstadium					
lokal	24,5	43,1	14,411	15,0-71,4	<0,001
fortgeschritten	75,5	5,52	0,673	4,2-6,8	
Tumorresektion					
ja	29,5	11,2	2,625	6,1-16,4	0,041
nein	70,5	6,9	0,891	5,2-8,6	
Gesamtdosis					
≤ 45 Gy	60,9	5,5	0,916	3,7-7,2	< 0,001
> 45 Gy	39,1	19,5	5,625	8,4-30,5	

Gy-Gray, CCI- Charlson-Comorbidity-Index, dickgedruckt- statistisch signifikante Unterschiede

Zusammenfassend waren die Parameter weibliches Geschlecht, ECOG-Status < 2, ein Komorbiditäts-Index (CCI) ≥ 3 vs. 0, kurative Therapieintention, lokales Erkrankungsstadium, operative Tumorresektion, sowie höhere Gesamtdosis in der Kaplan-Meier-Statistik mit signifikant längerem Gesamtüberleben assoziiert. In Tabelle 5 ist die jeweilige mediane Überlebenszeit der Subgruppen abgebildet.

In der anschließenden multivariaten Cox-Regression (Tab. 6), unter Einschluss der signifikant getesteten Faktoren der univariaten Analyse (mit Ausnahme der Therapieintention, da dies lediglich eine Form der Therapiefestlegung ist und sich im Behandlungskonzept widerspiegelt), ergaben sich insgesamt 103 (89,6 %) gültige Fälle (12 Fälle/10,4 % mit fehlenden Werten), wovon in 83 Fällen (72,2 %) das Ereignis (Versterben) eingetreten und in 20 Fällen (17,4 %) zensiert war.

Zusammenfassend konnten mit dem multivariaten Cox-Regressionsmodells das Erkrankungsstadium, der ECOG-Performance Status, die radiotherapeutische Gesamtdosis und das Geschlecht als unabhängige Prognosefaktoren, die signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben haben, ermittelt werden. Somit war das Risiko zu versterben bei fortgeschrittenem Tumorstadium um 2,366, bei einem ECOG-Status 2-3 um 2,809, bei geringerer Gesamtdosis um 1,879 und bei männlichem Geschlecht um den Faktor 1,820 erhöht. Nicht mit in das Modell eingehend war der Einfluss der operativen Tumorresektion.

Tab. 6: Multivariates Cox-Regressionsmodell

	B	p-Wert	Exp (B)	95 %- KI
Erkrankungsstadium <i>(fortgeschritten vs. lokal)</i>	0,861	0,01	2,366	1,231-4,546
ECOG-Status <i>(2-3 vs. 0-1)</i>	1,033	<0,001	2,809	1,685-4,682
Gesamtdosis <i>(≤ 45 Gy vs. > 45 Gy)</i>	0,631	0,019	1,879	1,107-3,191
Geschlecht <i>(männlich vs. weiblich)</i>	0,599	0,009	1,820	1,158-2,861

B- Regressionskoeffizient , p- Signifikanz, Exp (B) - Hazard Ratio, KI- Konfidenzintervall, Gy-Gray, dickgedruckt- statistisch signifikante Unterschiede

4.2 Prospektive Lebensqualitätsstudie

4.2.1 Das Studienkollektiv

Im zuvor genannten Zeitraum wurden 50 konsekutive Patienten im Alter von 80-92-Jahren (Median 82 Jahre) in die prospektive LQ-Studie eingeschlossen. Der Anteil der Frauen überwog mit 62 % gegenüber dem der männlichen Patienten (38 %). Vor der Strahlentherapie lebten 86 % der Patienten Zuhause und 12 % in einer Einrichtung (z.B. Pflegeheim/betreutes Wohnen), bei einem Patienten fehlte diese Information. Nach erfolgter Behandlung kehrten 74 % in das häusliche Milieu zurück, während 22 % in einer Einrichtung untergebracht wurden (fehlende Information für n =2,4 %). Die Strahlentherapie wurde bei den meisten Patienten im stationären Setting (60 %) durchgeführt, 22 % wurden ambulant bestrahlt und bei 18 % wurde die RT zunächst stationär begonnen und dann ambulant fortgeführt bzw. ambulant begonnen und aufgrund von Toxizität im Verlauf hospitalisiert.

Es wurden Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten einbezogen. Die in dem Kollektiv häufigsten malignen Erkrankungen waren Tumoren der Lunge (32 %), Rektum-/Analkarzinome (14 %), Brustkrebs (8 %), sowie gynäkologische- (8 %) und HNO-Tumoren (8 %). Im überwiegenden Anteil der Fälle wurde die Indikation der RT bei Patienten mit bereits fortgeschrittenem/metastasiertem Stadium (UICC III/IV: 68 %) und bei 32 % im lokalen Tumorstadium (UICC I/II) gestellt. Aufgrund des fortgeschrittenen Tumorleidens oder klinischer Inoperabilität bzw. Verzicht auf aggressive RT/RCT aufgrund von Komorbiditäten bzw. reduziertem Allgemeinzustand wurde nur die Hälfte der Patienten in kurativer Therapieintensität behandelt. Kurative Radiatio allein wurde in 28 % der Patienten durchgeführt, neo(adjuvante) RT bzw. in Kombination mit konkomitierender Chemotherapie (Capecitabin oder Carboplatin) in geringerem Anteil. Wie Tabelle 7 außerdem dargestellt, wurden in dem heterogenen Kollektiv unterschiedliche Dosierungs- und Fraktionierungskonzepte, häufig hypofraktioniert, angewandt.

Tab. 7: Patienten- und Therapiecharakteristika des prospektiven Kollektivs (n = 50)

		n (%)
Tumorentitäten	Lunge Rektum/Anus Mamma Gynäkologisch Hals/Nasen/Ohren-Tumoren Haut Hirn Lymphom (zervikal, Extremität) Krebs unklaren Ursprungs andere	16 (32%) 7 (14%) 4 (8%) 4 (8%) 4 (8%) 3 (6%) 2 (4%) 2 (4%) 2 (4%) 3 (6%)
Geschlecht	männlich weiblich	19 (38 %) 31 (62 %)
Familienstatus	verheiratet/mit Partner alleinstehend	26 (52 %) 24 (48 %)
Ausbildung (Jahre)	0-10 11-13 14-16 > 16	10 (20 %) 22 (44 %) 8 (16 %) 10 (20 %)
ECOG Performance Status (zu Therapiebeginn)	0 1 2 3	6 (12 %) 27 (54 %) 16 (32 %) 1 (2 %)
CCI	0 1 2 3 > 3	9 (18 %) 10 (20 %) 13 (26 %) 5 (10 %) 13 (26 %)
Behandlungssetting	stationär ambulant ambulant + stationär	30 (60 %) 11 (22 %) 9 (18 %)
Erkrankungsstadium (UICC)	lokal (I, II) fortgeschritten/metastasiert (III, IV)	16 (32 %) 34 (68 %)
Therapieintention	kurativ palliativ	25 (50 %) 25 (50 %)
Therapiemodalität	alleinige kurative RT kurative (neo)adjuvante RT kurative RCT allein kurative (neo)adjuvante RCT palliative RT/ RCT	14 (28 %) 5 (10 %) 1 (2 %) 5 (10 %) 25 (50 %)
RCT, verwendete Zytostatika	Capecitabine (Rektum) Carboplatin (Lunge, unklarer Primärtumor)	5 (10 %) 3 (6 %)
Gesamtdosis (Gy)	≤ 30 > 30 - 40 > 40 - 50 > 50 - 60 > 60 - 70	7 (14 %) 15 (30 %) 12 (24 %) 8 (16 %) 8 (16 %)
Einzeldosis (Gy)	≤ 2 > 2 - 3 > 3 - 4 > 4	19 (38 %) 23 (46 %) 3 (6 %) 5 (10 %)
Therapieabschluss	wie geplant vorzeitig beendet Änderung des Konzepts	42 (84 %) 3 (6%) 5 (10%)

n-Anzahl, Gy-Gray, RCT-Radiochemotherapie, UICC- Union internationale contre le cancer, CCI-Charlson-Comorbidity-Index

4.2.2 Klinischer Verlauf und Therapietoleranz/Toxizität

Die Therapie konnte insgesamt in 84 % der Fälle wie zu Beginn geplant durchgeführt werden. In 6 % wurde die Strahlentherapie vorzeitig beendet und in 10 % wurde das Konzept aufgrund von Toxizität oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes während der Therapie geändert. Schweregrade toxischer Effekte, klassifiziert nach der internationalen 4-stufigen Einteilung nach Common Terminology Criteria for Adverse Events- CTCAE v 4.0 (US Department of Health and Human Services, 2009): Grad 0 keine, Grad 1 milde, Grad 2 moderate, Grad 3 schwerwiegende und Grad 4 lebensbedrohliche UEW, wurden der Dokumentation der Patientenakten entnommen. Demnach erfordern Toxizitäten Grad 3 eine Hospitalisierung, intensive medizinische und supportive Maßnahmen, sowie evtl. Dosismodifikation und Grad 4 intensivmedizinisches Vorgehen, ggf. Abbruch der Therapie. Die in der Patientenakte dokumentierten akuten UEW waren Grad 1 in 18 %, Grad 2 in 24 %, Grad 3 in 22 % und Grad 4 in 2 % der Fälle (keine in 34 %). Dabei traten am häufigsten lokale therapieassoziierte UEW der Haut und Schleimhäute auf, gefolgt von Verschlechterung des Allgemeinzustandes/Zunahme allgemeiner Symptome, wie z.B. Fatigue, Appetitlosigkeit in 24 % und hämatologische Veränderungen in 6 %. Bei Patienten mit Toxizität jeglichen Grades, verringerten sich die UEW nach 4 bis 6 Wochen in 52 %, blieben stabil in 12 % oder verschlechterten sich in 3 %. In 33 % der Patienten mit dokumentierten Toxizitäten war der weitere Verlauf nicht erfassbar (Tab. 8).

Tab. 8: Akute Toxizität während der Strahlentherapie, Verlaufskontrolle 4-6 Wochen nach Behandlung

akute Toxizität während RT		Entwicklung der UEW nach 4-6 Wochen (Anzahl)			
Grad der Toxizität (CTCAE)	Anzahl (%)	verbessert	verschlechtert	stabil	nicht erfassbar/verstorben
0	17 (34 %)			15	2
1	9 (18 %)	6	1	1	1
2	12 (24 %)	8		2	2
3	11 (22 %)	3		1	7
4	1 (2 %)				1

RT- Radiotherapie, UEW- unerwünschte Wirkungen, CTCAE- Common Terminology Criteria for Adverse Events

Klinische und/oder bildgebende Informationen bezüglich frühen Ansprechens auf die RT nach vier bis sechs Wochen waren von 38 der 50 Patienten (76 %) verfügbar. Diese wurden klassifiziert als partielle Remission in 46 %, stabiler Erkrankungsstatus in 20 % und fortschreitende Erkrankung in 10 %. Für 12 Patienten (24 %) waren diese Informationen aufgrund von frühzeitigem Versterben (8 %), Verlegung in Palliativstation/Hospiz (6 %), Ablehnung (2 %) und Nichterscheinen zur der strahlentherapeutischen Nachkontrollen aus unbekanntem Gründen (8 %) nicht erfassbar.

4.2.3 Überlebenszeitanalyse

Das mediane Gesamtüberleben des untersuchten Patientenkollektivs (n = 50) betrug seit Therapiebeginn 15 Monate (95 % KI 9,4-20,6), bei einer mittleren Beobachtungszeit von 22 Monaten für zensierte Fälle (30 %). Die Ein- und Zweijahresüberlebensraten (JÜR) lagen bei 56,5 % und 38,6 % (Abb. 11).

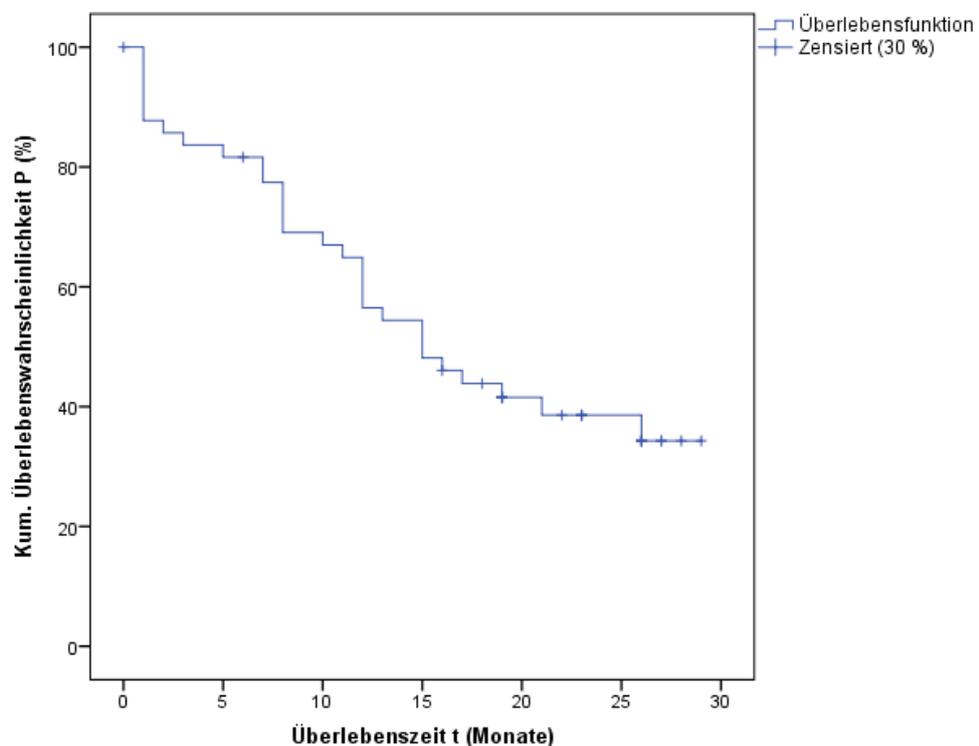


Abb. 11.: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens des prospektiven Kollektiv (n = 50) in Monaten

Desweiteren wurden die medianen Überlebenszeiten verschiedener Subgruppen berechnet und in Tabelle 9 aufgelistet. Folgende Charakteristika waren in univariater Analyse mit

längerem Gesamtüberleben assoziiert: ECOG Score < 2, CCI ≤ 2, kurative Therapieintention, lokales Tumorstadium UICC I, II und eine Gesamtdosis > 45 Gy.

Tab. 9: Medianes Überleben der Subgruppen (prospektives Kollektiv), Kaplan-Meier-Analyse

Charakteristika	Subgruppen	Anzahl (%)	medianes Überleben (Monate)	Log Rank-Test (p-Wert)
Geschlecht	Frauen	31 (62 %)	17	0,260
	Männer	19 (38 %)	13	
Alter	≤ 82 Jahre	28 (56 %)	26	0,1
	> 82 Jahre	22 (44 %)	12	
ECOG	0-1	33 (66 %)	26	0,001
	2-4	17 (34%)	8	
CCI	≤ 2	32 (64 %)	26	0,002
	>2	18 (36 %)	8	
Therapieintention	palliativ	25 (50 %)	8	< 0,001
	kurativ	25 (50 %)	nicht erreicht	
Tumorstadium (UICC)	lokal (I,II)	16 (32 %)	26	0,001
	fortgeschritten (III, IV)	34 (68 %)	12	
Gesamtdosis	≤ 45 Gy	31 (62 %)	10	< 0,001
	> 45 Gy	19 (38 %)	nicht erreicht	
CTCAE	mild (I-II°)	26 (54 %)	19	0,289
	schwer (III-IV°)	24 (46 %)	12	

UICC- Union internationale contre le cancer, CCI-Charlson-Comorbidity Index, CTCAE- Common Terminology Criteria for Adverse Events, dickgedruckt-statistisch signifikante Unterschiede

4.2.4 Fragebogen-Rücklaufzeiten

Zum ersten Befragungszeitpunkt (t1) wurden die Fragebögen von allen eingeschlossenen Patienten (50/50, 100 %) ausgefüllt. Nach der Therapie (t2) wurden 39/50 (78 %) der Fragebögen beantwortet, sechs Fragebögen fehlten aufgrund vorzeitiger/m Therapieänderung/-abbruch wegen Zustandsverschlechterung, drei Patienten verweigerten eine erneute Befragung und zwei konnten aus organisatorischen Gründen nicht erreicht werden. Sechs Monate nach RT (t3) vervollständigten 30 von 41 (73 %) überlebenden Patienten den Fragebogen (9 Todesfälle, 1 Anruf vom Pflegeheim: Patientin nicht in der Lage, den Fragebogen auszufüllen).

Die Abfrage der LQ innerhalb der Klinik erfolgte in 42 % in einem strukturierten Interview, 40 % füllten den Fragebogen selbstständig aus und 18 % benötigten zusätzliche Erklärungen.

4.2.5 Lebensqualität zu Beginn der Radiotherapie

Die Mittelwerte der einzelnen Skalen/Dimensionen der LQ von Beginn der RT (t1), sowie die der nachfolgenden Untersuchungszeitpunkte (t2, t3) sind in Tabelle 10 und den Abbildungen 12-14 und dargestellt.

Die führenden Symptome zum Behandlungsbeginn in dem sehr alten Patientenkollektiv waren Fatigue, (Mittelwert \pm SEM; $49,3 \pm 4,2$), Schmerz ($38,7 \pm 5,5$) und Appetitlosigkeit ($35,3 \pm 5,3$), gefolgt von Schlaflosigkeit ($34,7 \pm 5,2$) und Obstipation ($25,3 \pm 5,0$)

Im Vergleich der Scores der RT-Patienten zu Behandlungsbeginn zu den Referenzdaten der ≥ 80 -jährigen Normalbevölkerung von Teilen Deutschlands, wurden (> 10 Punkte) niedrigere Werte für Dyspnoe ($22,7 \pm 4,7$ vs. $35,3$) und finanzielle Schwierigkeiten ($7,3 \pm 2,7$ vs. $20,2$) im Kollektiv der Strahlentherapie, dafür mehr Appetitlosigkeit ($35,3 \pm 5,3$ vs. $16,0$) unter den Krebspatienten festgestellt. In den Funktionsskalen wurden nur geringe Differenzen zwischen unserem Kollektiv und der Normalbevölkerung detektiert.

In dem neuen QLQ-ELD 14-Modul betrug die Mittelwerte der Skalen, bei denen höhere Scores eine schlechtere LQ anzeigen, $57,1 \pm 4,6$ (Mobilität); $52 \pm 6,2$ (Gelenksteifigkeit); $52,7 \pm 5,1$ (Sorgen um Andere); $54,7 \pm 5,3$ (Zukunftsängste) und $63,7 \pm 3,7$ (Belastung durch die Erkrankung). Die Evaluation der beiden „Elderly“ Skalen, bei denen ein hoher Score eine bessere LQ reflektiert, zeigte eine vergleichsweise gute familiäre Unterstützung ($87,3 \pm 4,4$) zu Beginn, aber geringere Werte für erhaltene Unabhängigkeit ($53,7 \pm 4,7$)

Tab. 10: Mittelwerte/ Standardfehler der Mittelwerte der Lebensqualitätsdimensionen aller Patienten zu Beginn der Radiotherapie (t1), am Ende (t2) und nach 6 Monaten (t3) aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC-QLQ-ELD 14; Ergebnisse der Normalbevölkerung von Waldmann A et al., 2013, Hinz A et al., 2014

LQ- Skalen	t 1		t 2		t 3		Normalbevölkerung ≥ 80 Jahre, [n = 228] (Waldmann A et al., 2013)	Normalbevölkerung ≥ 70 Jahre, [n = 395] (Hinz A et al., 2014)
	MW	SFM	MW	SFM	MW	SFM		
EORTC QLQ-C30								
körperliche Funktion	59,3	3,7	61,0	3,9	51,6	5,0	60,1	78,6
Rollenfunktion	56,1	5,3	63,7	5,3	34,5	5,9	56,0	77,0
emotionale Funktion	63,6	3,9	62,2	4,1	52,9	5,9	69,2	80,5
kognitive Funktion	77,3	3,7	73,5	4,5	73,3	5,4	76,5	85,8
soziale Funktion	71,6	4,4	78,2	4,5	67,8	7,1	67,1	87,0
globaler Gesundheitsstatus/ LQ	48,5	2,6	51,5	2,8	51,7	4,9	51,82	61,0
Fatigue	49,3	4,2	46,2	4,7	54,4	5,9	46,9	28,2
Übelkeit/Erbrechen	14,3	3,7	9,8	3,2	9,4	4,6	5,5	3,7
Schmerz	38,7	5,5	32,9	5,3	36,7	6,9	46,6	31,9
Dyspnoe	22,7	4,7	18,8	5,0	33,3	6,4	35,3	18,8
Schlaflosigkeit	34,7	5,2	36,8	6,0	45,6	7,2	36,4	21,0
Appetitlosigkeit	35,3	5,2	36,8	6,6	38,9	7,2	16,0	7,0
Obstipation	25,3	5,0	20,5	4,5	27,4	6,9	19,4	4,6
Diarrhoe	7,3	2,6	6,8	3,0	16,1	5,4	9,5	3,1
Finanzielle Schwierigkeiten	7,3	2,7	5,1	2,6	16,7	5,0	20,2	9,6
EORTC QLQ-ELD 14								
Mobilität	57,1	4,6	56,4	5,0	57,0	5,9	-	-
Gelenksteifigkeit	52	6,2	52,1	6,9	58,9	6,3	-	-
Sorgen um Andere	52,7	5,1	51,7	5,8	53,4	6,6	-	-
Zukunftsängste	54,7	5,3	46,4	5,4	74,4	5,9	-	-
Belastung durch Erkrankung	63,7	3,7	66,2	3,6	74,4	5,2	-	-
familiäre Unterstützung	87,3	4,4	92,3	3,6	66,6	8,2	-	-
erhaltene Selbstständigkeit	53,7	4,7	58,5	4,1	51,1	4,6	-	-

MW- Mittelwert, SFM Standardfehler des Mittelwerts, dickgedruckt-statistisch signifikante Unterschiede

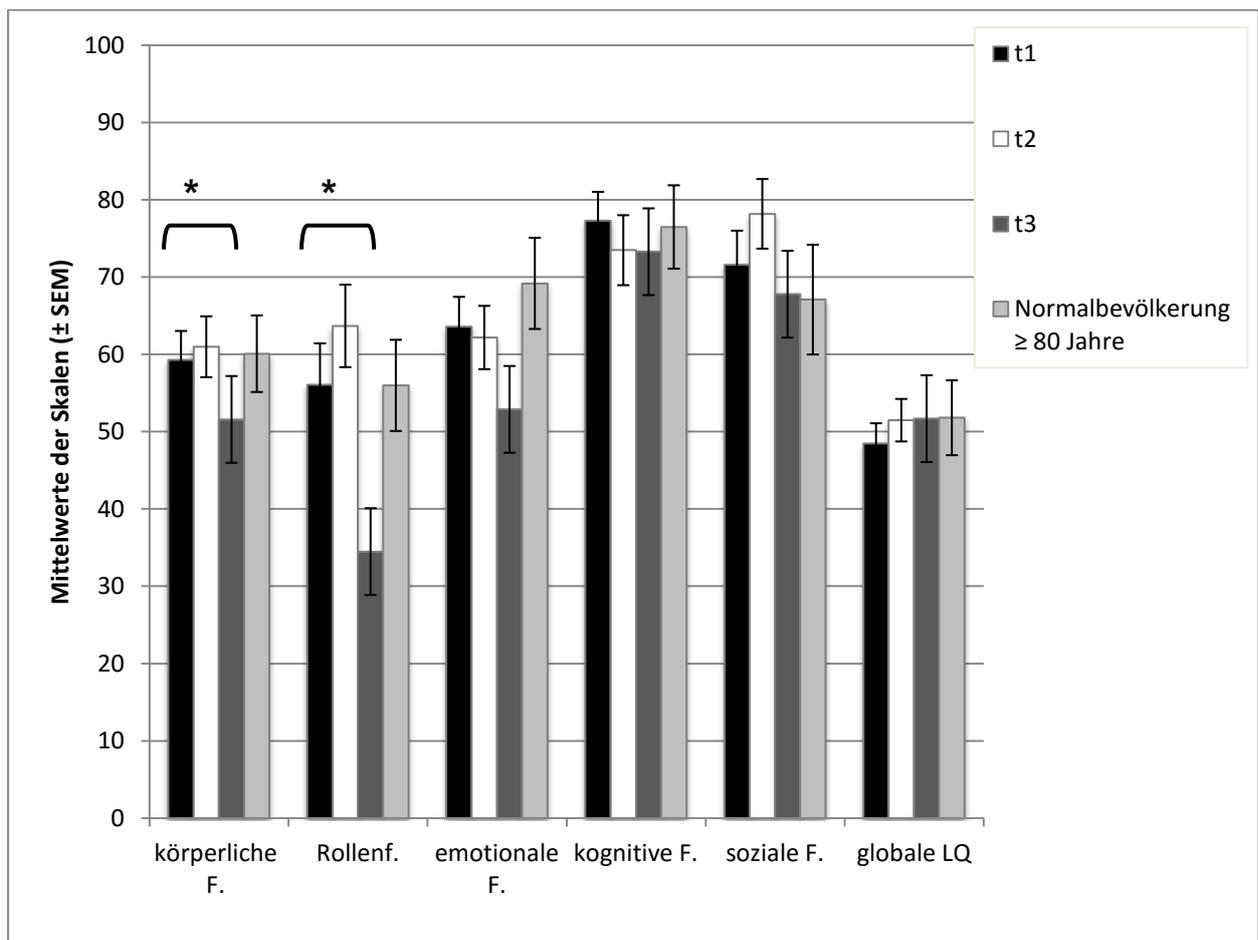


Abb. 12.: Zeitlicher Verlauf der **Funktionsskalen** (hoher Score = bessere LQ) zu den Zeitpunkten t1 (Beginn der RT), t2 (Ende RT), t3 (nach 6 Monaten) im Vergleich zu den veröffentlichten Werten der Normalbevölkerung, erfasst mittels EORTC QLQ-C30, dargestellt als Mittelwert der Skalen ± SFM (Standardfehler des Mittelwerts), statistisch signifikante Unterschiede zwischen t3 und t1 (* p < 0,001) sind mindestens von moderater klinischer Relevanz

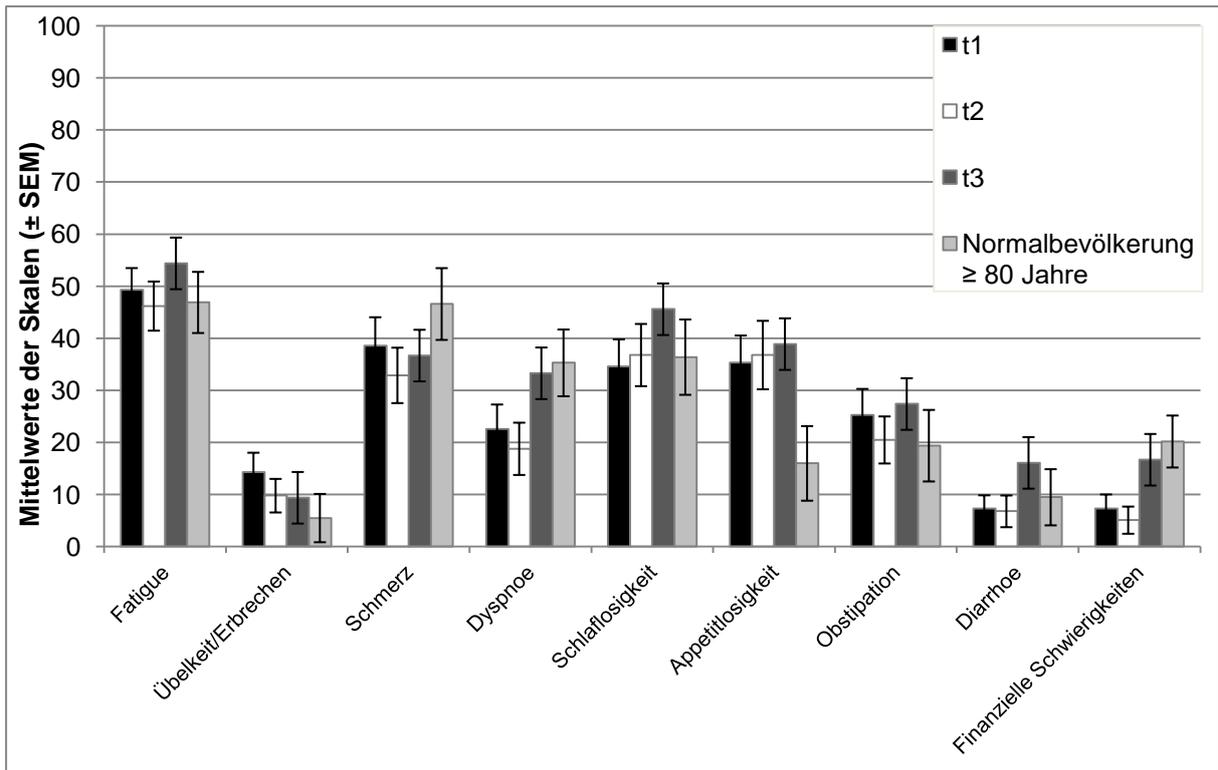


Abb. 13: Zeitlicher Verlauf der **Symptomskalen** (hoher Score = niedrigere LQ) zu den Zeitpunkten t1 (Beginn der RT), t2 (Ende RT), t3 (nach 6 Monaten) im Vergleich zu den veröffentlichten Werten der Normalbevölkerung, erfasst mittels EORTC QLQ-C30, dargestellt als Mittelwert der Skalen ± SFM, statistisch signifikante Unterschiede zwischen t3 und t1 (* $p < 0,001$) sind mindestens von moderater klinischer Relevanz

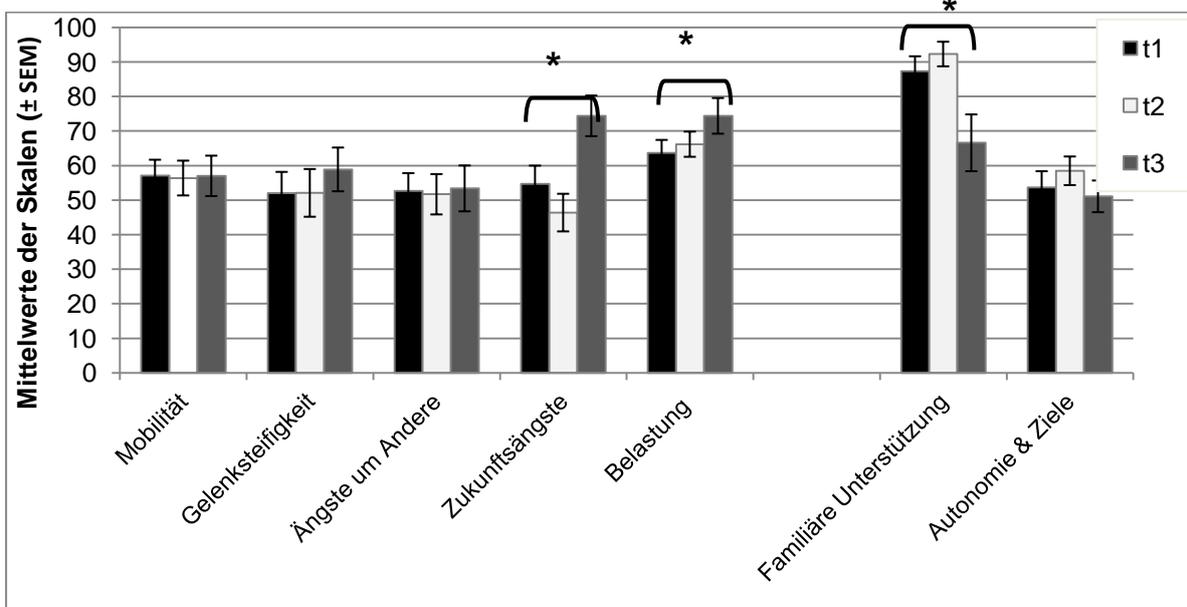


Abb. 14: Ergebnisse des „Elderly“-Moduls EORTC QLQ-ELD14 (linke Seite: hohe Mittelwerte = schlechter; rechte Seite: hohe Mittelwerte = besser) zu den Zeitpunkten t1 (Beginn der RT), t2 (Ende RT), t3 (nach 6 Monaten), dargestellt als Mittelwert der Skalen ± SFM, statistisch signifikante Unterschiede zwischen t3 und t1 (* $p < 0,001$) sind mindestens von moderater klinischer Relevanz

4.2.6 Analyse der Lebensqualität in Subgruppen

Unterschiede der HRQOL zwischen folgenden Subgruppen wurden betrachtet:

- Alter (80-82 Jahre vs. 83-93 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Therapieintention (kurativ vs. palliativ)
- Erkrankungsstadium (lokal [UICC I,II] vs. fortgeschritten/metastasiert [UICC III, IV])
- ECOG Status (ECOG 0-1 vs. 2-4)
- Charlson-Comorbidity-Index (CCI ≤ 6 vs. > 6)
- Toxizitätslevel (CTCAE 0-1° vs. 2-3°)
- Familienstatus (verheiratet/mit Partner vs. alleinstehend)
- Überlebensstatus (Überlebende vs. Nicht-Überlebende)

Die Grundlage der Untersuchungen liefern die LQ-Daten des gesamten Kollektivs zu Behandlungsbeginn. Hierbei erwiesen sich folgende Unterschiede der HRQOL innerhalb der Subgruppen als statistisch signifikant ($p < 0,01$) oder zeigten eine Tendenz ($p < 0,05$):

In dem Kollektiv war ein höheres Alter (83-92 vs. 80-82 Jahre) mit signifikant erhöhter Schlaflosigkeit ($p = 0,001$) und einer Tendenz zu reduzierter körperlicher Funktion ($p = 0,044$), Mobilität ($p = 0,028$) und kognitiver Funktion ($p = 0,032$), sowie vermehrter Müdigkeit, ($p = 0,029$) und Appetitlosigkeit ($p = 0,047$) assoziiert.

Beim Vergleich der Unterschiede zwischen den Geschlechtern berichteten Frauen, mit Ausnahme von Dyspnoe und Diarrhoe, durchweg über ein höheres Maß an Symptomen, während männliche Patienten höhere Scores in den Funktionsskalen und der globalen Lebensqualität zeigten. Männer wiesen signifikant bessere körperliche ($p = 0,005$), emotionale ($p = 0,002$) und kognitive Funktionen ($p = 0,01$) auf, Frauen vermehrt Fatigue ($p = 0,003$), sowie tendenziell mehr Übelkeit ($p = 0,044$) und Obstipation ($p = 0,022$). Im „Elderly“-Modul wurden bei Frauen eine signifikant schlechtere Mobilität ($p = 0,001$) und stärkere Zukunftsängste, mit einem deutlichen Unterschied der Scores zwischen Männern und Frauen von 20 Punkten, erhoben.

In palliativer Intention therapierte Patienten zeigten in allen Bereichen eine deutlich geringere LQ, verglichen mit Patienten kurativer Intention. Palliative Patienten beklagten reduzierte körperliche Funktion ($p = 0,039$) und Mobilität ($p = 0,026$) und litten verstärkt unter Symptomen (davon signifikant/Tendenz: Übelkeit/Erbrechen ($p = 0,005$), Schmerz ($p = 0,037$), Defäkationsbeschwerden (Diarrhoe ($p = 0,020$); Obstipation ($p = 0,031$)).

Desweiteren fielen die deutlich reduzierte erhaltene Autonomie ($p = 0,001$) und erhöhte Belastung durch die Erkrankung ($p = 0,014$) im „Elderly“-Modul auf.

Ebenso zeigten Patienten in fortgeschrittenem Tumorstadium im Mittel höhere Scores aller Symptomskalen, mit Ausnahme von Obstipation. Diese Unterschiede erwiesen sich allerdings nicht als statistisch signifikant.

Patienten mit einem ECOG PS > 2 verzeichneten eine statistisch signifikant schlechtere körperliche Funktion ($p = 0,003$) und Mobilität ($p = 0,001$), eine niedrigere globale LQ ($p = 0,006$) und geringere erhaltene Selbstständigkeit ($p = 0,008$), wie auch höhere Belastung durch die Erkrankung ($p = 0,002$).

Einen Zusammenhang zwischen Toxizität unter RT (keine/milde vs. schwere UEW) und LQ konnte nicht sicher gezeigt werden. Eine Tendenz zu höherer Appetitlosigkeit nach RT ($p = 0,035$) und verstärkter Belastung nach sechs Monaten ($p = 0,048$) wurde gesehen.

Der CCI, ebenso wie der Familienstatus zeigten allerdings keinen statistisch relevanten Einfluss auf die LQ.

Weiterhin wurde untersucht, ob Unterschiede in der Einschätzung der LQ im neuen „Elderly“-Modul zwischen Überlebenden (EWMA-Status: gemeldet) und Nicht-Überlebenden (nach letzter Aktualisierung der Abfrage des Überlebensstatus im Mai 2014) bestehen und somit evtl. Rückschlüsse auf potentielle Vorhersageparameter gezogen werden können.

Dabei wiesen Nicht-Überlebende eine schlechtere Mobilität, höhere Belastung durch die Erkrankung, wie auch geringere familiäre Unterstützung und geringere erhaltene Autonomie im Vergleich zu noch gemeldeten Patienten auf (siehe Abb. 12). Die genannten Unterschiede erwiesen sich allerdings als nicht statistisch signifikant.

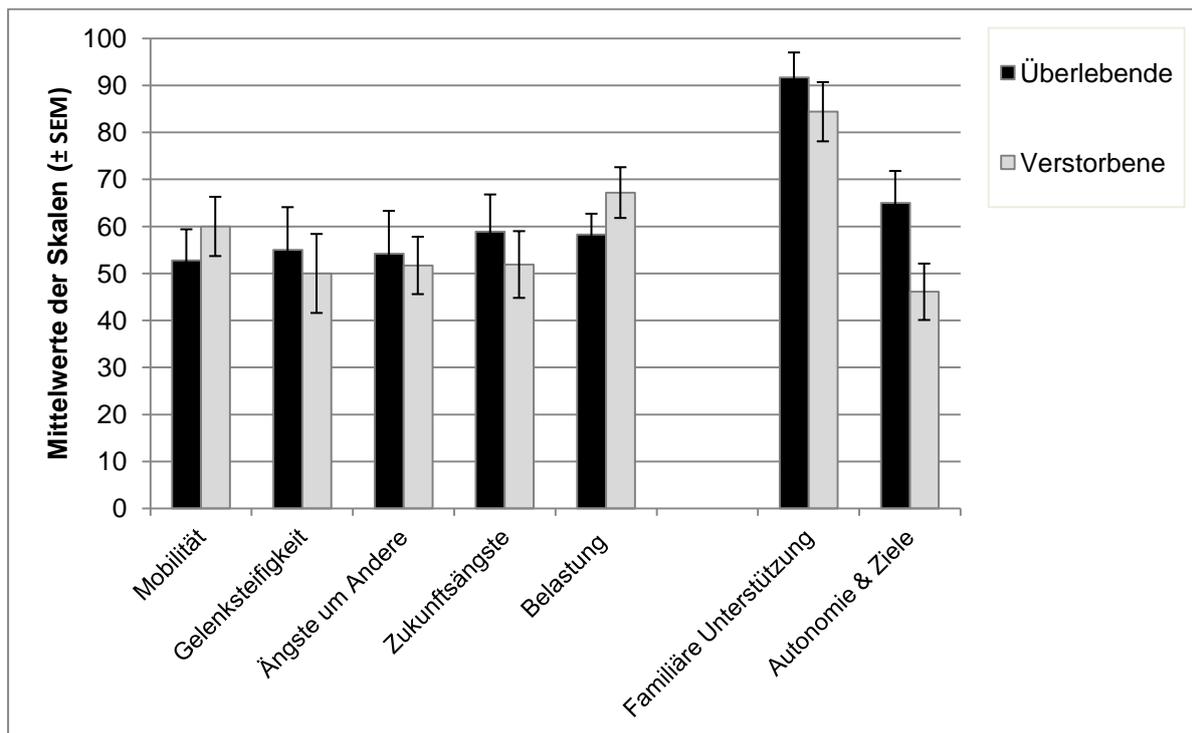


Abb. 15: Vergleich der Lebensqualität der Baseline-Scores (EORTC-ELD 14 Modul) von Überlebenden (n = 20) und bis Studienende verstorbenen Patienten (n = 30), linke Seite: höherer Score = schlechtere LQ, rechte Seite: höherer Score = bessere LQ

4.2.7 Lebensqualität im zeitlichen Verlauf

Der zeitliche Verlauf der LQ von Beginn, Ende der RT und nach 6 Monaten wurden in Tabelle 10 und Abbildungen 12-14 graphisch dargestellt, statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) gegenüber der LQ zum Behandlungsbeginn wurden gekennzeichnet. Die exakten p-Werte aller Vergleiche (t2 vs. t1 und t3 vs. t1), sowie die klinischen Signifikanzen aller Unterschiede, gemäß der Erläuterungen im Methodenteil, wurden in Tabelle 11 aufgelistet.

Zwischen Beginn und Ende der RT wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in irgendeiner HRQOL Domäne beobachtet, obwohl kleine klinisch relevante Unterschiede (meist Verbesserungen der LQ) in dem Zeitraum in einigen Bereichen von QLQ-C30 und QLQ-ELD 14 gesehen wurden. Geringe, klinisch signifikante Verbesserungen nach der Therapie im Vergleich zu davor wurden insbesondere in den Symptomskalen detektiert. So zeigten sich nach der RT Verbesserungen von Übelkeit/Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe und Obstipation. Auch in Bereichen des „Elderly“-Moduls waren leicht abnehmende Zukunftsängste und bessere familiäre Unterstützung festzustellen.

Im QLQ-C30 Fragebogen wurden statistisch signifikante Verschlechterungen der körperlichen- und Rollenfunktion nach sechs Monaten, verglichen mit Therapiebeginn,

identifiziert. Diese Unterschiede waren immerhin von kleiner bis mittlerer klinischer Bedeutung. Eine weitere Veränderung von moderater klinischer Signifikanz in QLQ-C30, allerdings nicht statistisch signifikant, wurde in der Zunahme der Schlaflosigkeit gesehen. Ebenso wurde eine Verschlechterung der LQ nach sechs Monaten im QLQ-ELD 14 Modul gesehen. Hier fiel eine statistisch signifikante Zunahme an Zukunftsängsten und Belastung durch die Erkrankung, sowie eine Abnahme der familiären Unterstützung auf. Die Score-Unterschiede entsprechen einer hohen klinischen Relevanz für familiäre Unterstützung und einer moderaten klinischen Bedeutung für die beiden anderen genannten Bereiche (Abb. 16).

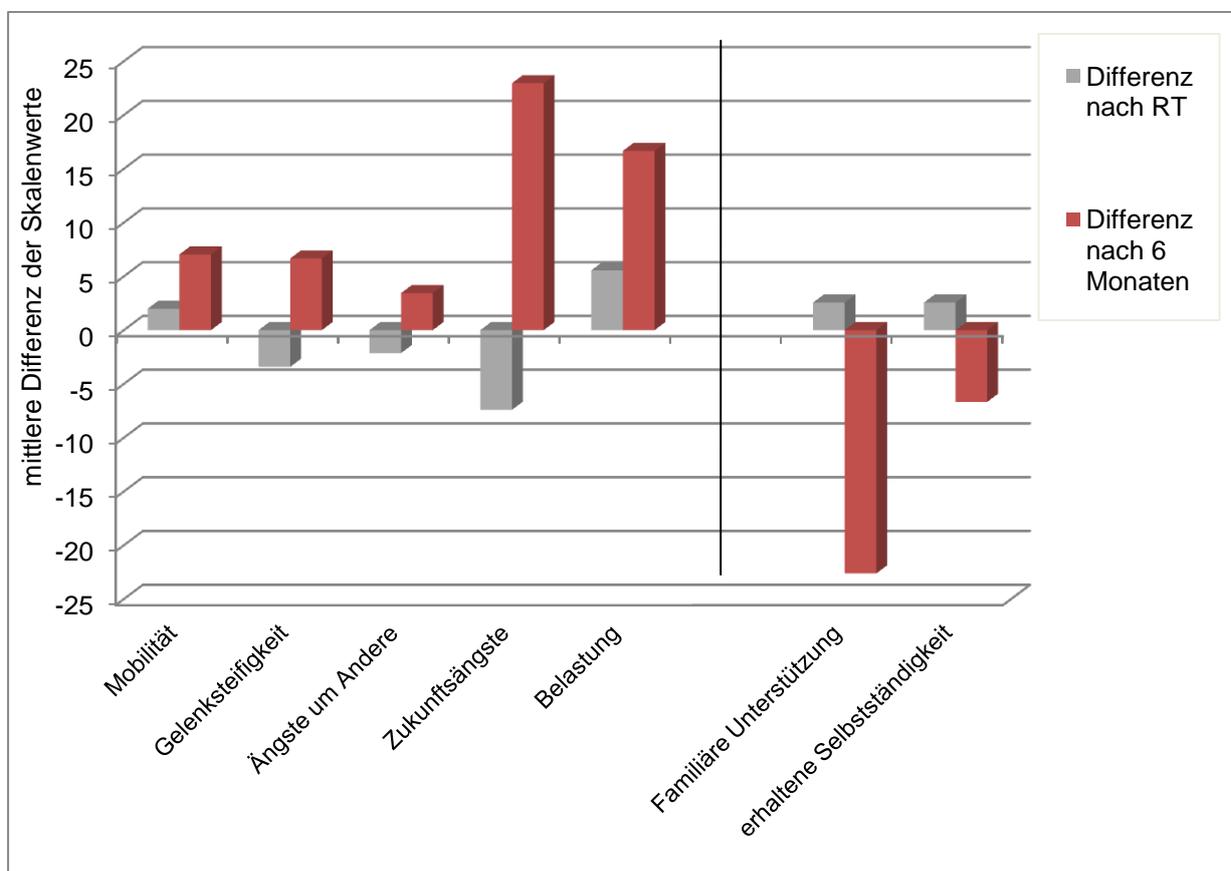


Abb. 16: Mittlere Differenz der LQ direkt nach RT (grau) und 6 Monaten (rot) zu den Ausgangswerten für das Modul EORTC-QLQ-ELD 14; linke Seite: positive Werte = Verschlechterung der LQ; rechte Seite: negative Werte = Verschlechterung der LQ

Tab. 11: Statistisch und klinisch relevante longitudinale Veränderungen der HRQOL der allgemeinen (EORTC QLQ-C30) und altersspezifischen (EORTC QLQ-ELD 14) Lebensqualität

LQ-Skalen	Veränderung t1-t2			Veränderung t1-t3		
	p	klinisch relevante Verbesserung	klinisch relevante Verschlechterung	p	klinisch relevante Verbesserung	klinisch relevante Verschlechterung
EORTC QLQ-C30						
Körperliche Funktion	0,333			0,001		
Rollenfunktion	0,647	+		0,008		++
Emotionale Funktion	0,750			0,074		+
Kognitive Funktion	0,274		+	0,299		+
Soziale Funktion	0,445	+		0,955		
Globale LQ	0,492			0,988		
Fatigue	0,515			0,269		+
Übelkeit/Erbrechen	0,480	+		0,811	+	
Schmerz	0,499	+		0,557		
Dyspnoe	0,509	+		0,096		+
Insomnie	0,620		+	0,019		++
Appetitlosigkeit	0,930			0,264		+
Obstipation	0,159	+		0,441		
Diarrhoe	1,000			0,161		+
Finanzielle Sorgen	0,739			0,059		+
EORTC QLQ-ELD14						
Mobilität	0,695			0,475		
Gelenksteifigkeit	0,435			0,673		+
Ängste um Andere	0,606			0,984		
Zukunftsängste	0,241	+		0,002		++
Belastung	0,331			0,001		++
Familiäre Hilfe	0,608	+		0,008		+++
Autonomie/Ziele	0,971			0,173		

p-p-Wert/Signifikanz, t1-vor Radiotherapie, t2-nach Therapie, t3-nach 6 Monaten

Ein in LQ-Studien bekanntes Phänomen ist die Verzerrung der longitudinalen Ergebnisse durch das Ausscheiden von Probanden infolge von Versterben im Studienzeitraum, sodass gegen Studienende die mittlere Lebensqualität des Kollektivs fälschlicherweise höher/besser gemessen wird. Um Selektionseffekte auszuschließen, wurden zusätzliche Untersuchungen, die die LQ separat nur von Patienten, welche die Fragebögen zu jedem Zeitpunkt (t1 bis t3) vervollständigten (n = 25), durchgeführt.

Demnach zeigten sich ebenfalls zwischen Beginn und Ende der RT keine statistisch signifikanten Unterschiede. Ähnlich den Ergebnissen des vollständigen Kollektivs, präsentierten sich am Ende der Therapie geringe, klinisch relevante Verbesserungen der Rollen- und emotionalen Funktion, eine mittelgradige Verbesserung der sozialen Funktion, sowie eine geringe Abnahme der Symptome Fatigue, Dyspnoe und Obstipation. Hingegen waren eine geringfügige klinisch signifikante Verschlechterung der kognitiven Leistung und vermehrte Belastungen durch die Erkrankung nach RT ersichtlich.

Analysen der LQ nach sechs Monaten vs. Therapiebeginn ergaben in dem separaten Kollektiv eine signifikante Verschlechterung der körperlichen- ($p < 0,001$) und Rollenfunktion ($p = 0,005$), sowie eine signifikante Zunahme der Belastung durch die Erkrankung ($p = 0,004$). Klinisch relevante Verschlechterungen (mindestens von moderater Wichtigkeit) wurden bei den Symptomen Dyspnoe ($p = 0,024$) und Schlaflosigkeit ($p = 0,025$) gesehen, sowie im ELD 14 Modul deutlich zunehmende Zukunftsängste (72,9 vs. 52; $p = 0,015$) und verschlechterte familiäre Unterstützung (89,3 vs. 72,5; $p = 0,011$) im Vergleich zum Therapiebeginn (Tab.12).

Tab. 12: Analyse der zeitlichen Veränderung der HRQOL, erhoben mit dem allgemeinen Instrument EORTC QLQ-C30 und dem spezifischen „Elderly“-Fragebogen EORTC QLQ-ELD 14, von Beginn und Ende der RT (t1-t2) und von Beginn der Therapie und 6 Monate nach Behandlung (t1-t3) in der Subgruppe der Patienten, die an allen Zeitpunkten alle Fragebögen beantworteten. Statistisch signifikante p-Werte ($p < 0,01$) sind dickgedruckt hervorgehoben. Klinisch signifikante Veränderungen sind durch gekennzeichnet durch: + kleine, ++ moderate, +++ große Veränderung. (für Definition siehe Methoden)

LQ-Skalen	Veränderung t1-t2			Veränderung t1-t3		
	p	klinisch relevante Verbesserung	klinisch relevante Verschlechterung	p	klinisch relevante Verbesserung	klinisch relevante Verschlechterung
EORTC QLQ-C30						
Körperliche Funktion	0,784				0,000	
Rollenfunktion	0,332	+			0,005	
Emotionale Funktion	0,257	+			0,236	
Kognitive Funktion	0,600		+		0,348	
Soziale Funktion	0,052	++			0,836	
Globale LQ	0,586				0,694	
Fatigue	0,142	+			0,662	
Übelkeit/Erbrechen	0,595				0,723	
Schmerz	0,603				0,777	
Dyspnoe	0,608	+			0,024	
Insomnie	0,791				0,025	
Appetitlosigkeit	0,775				0,570	
Obstipation	0,266	+			0,441	
Diarrhoe	0,680				0,084	
Finanzielle Sorgen	0,317				0,102	
EORTC QLQ-ELD14						
Mobilität	0,730				0,556	
Gelenksteifigkeit	0,475	+			0,937	
Ängste um Andere	0,386				0,820	
Zukunftsängste	0,194	++			0,015	
Belastung	0,203		+		0,004	
Familiäre Hilfe	0,180	+			0,011	
Autonomie/Ziele	0,840				0,179	

p-p-Wert/Signifikanz, t1-vor Radiotherapie, t2-nach Therapie, t3-nach 6 Monaten

5 Diskussion

5.1 Strahlentherapie im hohen Alter

5.1.1 Indikationen und Therapiekonzepte

Lange Zeit waren ältere Tumorpatienten in klinischen Studien, insbesondere auch in Untersuchungen zu neuen Therapien signifikant unterrepräsentiert (Hutchins LF et al., 1999; Lewis JH et al., 2003; Talarico L et al., 2004; Townsley CA et al. 2005). Obwohl es mittlerweile eine zunehmende Anzahl an Therapieempfehlungen für diverse Tumorarten älterer Patienten gibt (Kunkler IH et al., 2014), existieren verhältnismäßig wenig Daten zur RT sehr alter ($\geq 80/90$ -Jähriger) Krebspatienten.

Die Ergebnisse der Untersuchungen mindestens 80-jähriger Tumorpatienten in der Strahlentherapie zeigten, dass diese vorwiegend in fortgeschrittenen Tumorstadien (75,5 %) und in etwa der Hälfte aller Fälle in palliativer Therapieintention (54,8 %), entweder aufgrund einer fortgeschrittenen/metastasierten Erkrankung oder durch Ablehnung kurativer Methoden (durch z.B. funktionelle Inoperabilität, schlechtem PS oder Komorbidität) in der Strahlentherapie der Uniklinik in Halle behandelt wurden. Darunter befanden sich zu knapp einem Drittel Patienten mit mehr als zwei ernststen Nebendiagnosen (CCI > 2), sowie Patienten mit schweren Einschränkungen des PS (ECOG 2-3). Verminderte Selbstversorgungsfähigkeit und Pflege, sowie späte ärztliche Überweisung führen dazu, dass in dem hohen Alter häufig Malignome erst im fortgeschrittenen Stadien entdeckt werden, folglich ist die RT eine wichtige Therapieoption in diesen Fällen (Donato V et al., 2003).

Der Einfluss des Alters und die mit steigendem Alter zunehmende Prävalenz an Komorbiditäten auf die Anwendung von Tumortherapien und Konzepten wurden in den Veröffentlichungen von Vulto AJ et al. (2006) und Janssen-Heijnen et al. (2005) gezeigt. Auf der einen Seite wurde die RT bei bestimmten Tumorarten (z. B. Bronchialkarzinom, Non-Hodgkin-Lymphom) häufiger als alleinige Therapie (definitive RT), d.h. als Ersatz für aggressivere Therapien, wie Operation und systemische Therapien, eingesetzt. Die Strahlentherapie fand andererseits als adjuvante Behandlung (z.B. beim Rektum- und Mammakarzinom) deutlich seltener Anwendung. Insgesamt wurden die Therapieoptionen der Operation und/oder systemischen Therapie häufiger bei Patientin jüngeren Alters eingesetzt.

Korrespondierend dazu, wurde die Bestrahlung auch in dem untersuchten Kollektiv vorwiegend als definitive Therapie, seltener als adjuvante Therapieoption durchgeführt.

In der Literatur existieren einzelne retrospektive Studien, die auf ähnliche Weise die RT bei über 80/90-jährigen Patienten mit malignen Erkrankungen untersuchten.

Die Veröffentlichungen von Wasil T et al., 2000 (n = 183), Zachariah B et al., 1997 (n = 208 Patienten) und Mitsuhashi N et al., 1992 (n = 294) analysierten die RT von ≥ 80 -Jährigen Patienten mit diversen malignen Erkrankungen. Ähnlich den Ergebnissen dieser Dissertation, wurden folgende, häufige Tumorentitäten, die in den drei Studien eine radiotherapeutische Behandlung erforderten, identifiziert: HNO-Tumoren, Lungen-, gastrointestinale-, gynäkologische Tumoren, wie auch Brust- und Hauttumoren. Anzumerken ist jedoch, dass das Spektrum der jeweiligen Tumoren auch abhängig von der Spezialisierung einer Klinik und den zuweisenden Ärzten/Kliniken/Praxen ist. Gemeinsame Erkenntnisse dieser drei Arbeiten waren, dass die strahlentherapeutische Behandlung auch in dem hohen Alter gut toleriert wurde. Dass Alter kein limitierender Faktor für die RT darstellt und sogar bei ≥ 90 -jährigen Patienten durchführbar ist, konnte in den beiden japanischen Studien von Ikeda H et al., 1999, die 57 ≥ 90 -jährige RT-Patienten analysierten, Mitsuhashi N et al., 1999 (n = 32) und der aktuellen französischen Multicenterstudie von Chargari C et al., 2014 (n = 308) demonstriert werden.

Trotzdem belegen, wie einleitend beschrieben, mehrere Studien zu unterschiedlichen Tumorentitäten eine signifikante Untertherapie älterer Patienten (Vulto AJ et al., 2006), die vor allem aus intuitiven Erwartungen von schlechterer Therapietoleranz resultieren.

Der physiologische Alterungsprozess und die damit einhergehenden Veränderungen, wie bspw. verminderte Stammzellen im Knochenmark/Epithelien und eine niedrigere funktionelle Reserve von Organen, lassen darauf schließen, dass durch RT geschädigtes, normales Gewebe sich schlechter regeneriert und damit eine höherer Toxizität im Alter plausibel erscheint. (Lichtmann SM, 1995; Wasil T et al., 2000; Gomez-Millan J, 2009). Dennoch konnte in mehreren klinischen Studien bei unterschiedlichen Tumorarten kein direkter Zusammenhang zwischen höherem Alter und stärkerer Toxizität, sowohl in experimentellen als auch klinischen Studien bewiesen werden (Rosen EM et al., 1985; Masuda K et al., 1986; Landuyt W und van der Schueren E, 1991; Chin R et al., 1995; Graham PH et al., 1995; Pignon T et al., 1996; Patterson CJ et al., 1998; Metges JP et al., 2000; Fyles AW et al., 2004; Geinitz H et al., 2005). Ebenso scheint es Veränderungen des lokalen Tumorverhaltens (indolent/aggressiv) und Radiosensitivität bei bestimmten Tumorarten im Alter zu geben, die einen Einfluss auf den Effekt der RT nehmen (Smith GL und Smith BD, 2014).

Wie auch in den vorherig genannten, teilweise aber deutlich älteren Studien zur RT ≥ 80 -jähriger Patienten gezeigt wurde (bspw. Wasil T et al., 2000: Therapieabschlussrate: 77 %), bestätigte sich auch in unseren retrospektiven Analysen, dass die RT im hohen Alter von den meisten Patienten (91,3 % retrospektiv; 84 % im prospektiven Kollektiv) ohne

Konzeptänderung oder Therapieabbruch toleriert wurde. Die simultane RCT musste in 2/10 Fällen vorzeitig beendet werden und sollte nur mit großer Vorsicht und ggf. Dosismodifikation eingesetzt werden (National Comprehensive Cancer Network, 2015).

Moderne technologische Fortschritte, wie 3-D konformale, intensitäts-modulierte (IMRT)/image-guided (IGRT) Bestrahlungstechniken, sowie stereotaktische Bestrahlung/Radiochirurgie verbessern präzise Dosisapplikation und reduzieren Therapie-assoziierte Toxizität, was bei älteren komorbiden Patienten von besonderer Relevanz ist (Horiot JC, 2007; Kunkler IH et al., 2014). In gleicher Weise wurde ein signifikanter Trend in der Anwendung neuerer Technologien zur Therapie metastasierter Erkrankungen gesehen (Guadagnolo BA et al., 2013).

Aufgrund der Heterogenität der Tumorentitäten und teilweise unvollständigen einheitlichen Dokumentationen, konnten akute UEW nur in der prospektiven Studie analysiert werden. Die Ergebnisse zeigten, dass allerdings in 12/50 Patienten (24 %) eine schwere (Grad 3-4), akute Toxizität unter RT zu verzeichnen war. Zwar erfolgte die Therapieentscheidung nach klinischen Gesichtspunkten (Karnofsky-Index/ECOG) und Erfahrung des behandelnden Arztes, allerdings wurden in diesem Zeitraum keine standardisierten Assessment-Tools (z.B. CGA) integriert. Eine durch genaue Analyse der Vulnerabilität und Komorbiditäten verbesserte Selektion von Patienten für eine kurative/aggressive RT könnte in Zukunft dazu beitragen, die im Vergleich zu anderen Studien $\geq 80/90$ -jähriger RT-Patienten relativ hohe Rate an schweren UEW zu reduzieren. (Zachariah B et al., 1997; Chargari C et al., 2014; Kunkler IH et al., 2014.) Die Autoren Smith (2014) sprechen von einem „risk-benefit-assessment“, um zwischen Empfehlungen entweder für Standardoptionen (kurativ, palliativ oder keine Therapie) oder modifizierte Konzepten (z.B. hypofraktioniert, Verzicht auf systemische Therapien) besser abwägen zu können.

Interessant ist außerdem, dass an der Strahlenklinik Halle bei den sehr alten Patienten häufiger hypofraktionierte Konzepte angewandt wurden. Letztere („short course radiation therapy“) wurden hauptsächlich bei palliativer Indikation eingesetzt und waren mit signifikant höherer Einzeldosis pro Fraktion, niedrigerer Gesamtdosis und damit weniger Fraktionen und kürzerer Therapiedauer assoziiert als konventionelle Konzepte bei kurativer Behandlung. Nur wenige Studien, die Patienten mit einem Alter von ≥ 80 Jahre fokussierten, analysierten radiotherapeutische Behandlungspläne hinsichtlich des Fraktionierungskonzepts. Chargari C et al. (2014), die die Durchführbarkeit bei RT Patienten mit ≥ 90 Jahren untersuchten, beschrieben, dass in 88 % eine hypofraktionierte und in 12,3 % eine normofraktionierte Dosisapplikation erfolgte. Jedoch wurden immerhin 44 % ≥ 90 -jährigen in kurativer Intention und 56 % palliativ behandelt. Demnach scheint es so, als seien einige der kurativ therapierten Patienten nur mit hypofraktionierten Konzepten behandelt wurden. Obwohl diese insbesondere aufgrund verkürzter Therapiedauer gerade für ältere

Menschen sehr komfortabel sein mögen, muss die aus strahlenbiologischer Sicht potentiell erhöhte Spättoxizität beachtet werden (Donato V et al., 2003).

Dennoch sind zeitverkürzende hypofraktionierte (höhere ED/Fraktion) oder akzelerierte (mehrere Fraktionen/Tag) Behandlungspläne häufig angewandte Konzepte für palliative Intentionen, um bspw. Symptome wie Schmerzen durch Metastasen, Luftnot oder Blutungen zu lindern (Donato V et al., 2003). Genauso bietet die stereotaktische Bestrahlung von Lungentumoren, ungeachtet der genauen Prozentzahlen, eine vergleichbare Alternative zur Operation, wenn diese wegen Komorbiditäten oder Ablehnung durch den Patienten nicht in Frage kommt (Haasbeek CJ et al, 2010). Bedenkt man die mediane Überlebenszeit unseres Kollektivs bei palliativer Therapie von 5,2 Monaten, so können diese Konzepte eine vielversprechende Alternative zu Standardprotokollen, gerade für ältere Patienten mit geringerer Lebenserwartung sein. Allerdings sind diese bei ≥ 80 -jährigen Patienten mit kurativer Intention, die immerhin eine mediane Überlebenszeit von etwa 2 Jahren zeigten, in Anbetracht der Spättoxizität kritisch abzuwägen.

Auch wenn man weiß, dass eine radikale/aggressive RT zu erhöhter Toxizität und schlechterer Toleranz bei älteren Patienten führen kann, so sind dennoch damit auch im hohen Alter eine verbesserte lokale Tumorkontrolle und in Folge möglicherweise ein Überlebensvorteil zu erreichen. (Mantello G et al, 2005; Grénman R et al., 2010; Maas HA et al., 2013).

Die Anwendung moderner, immer präziserer Bestrahlungstechnologie ermöglicht eine höhere Dosisapplikation pro Fraktion (Dosisescalation) auf das Targetvolumen, bei minimaler Schädigung des umliegenden Gewebes. Die Kombination dieser Techniken mit hypofraktionierten, therapieverkürzenden Konzepten ist derzeit Gegenstand der Forschung (Gomez DR et al., 2013).

Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2015) verfasste ein Modell, das bei der Entscheidungsfindung der richtigen Therapieoption helfen soll. Multiple Faktoren, wie das Risiko an der Tumorerkrankung zu versterben, verbleibende Lebenserwartung (www.epronosis.com), Entscheidungsfähigkeit des Patienten, Patientenwille, Risikofaktoren für die Therapie (Komorbiditäten, geriatrische Syndrome, soziale Belange) werden dabei berücksichtigt. Einige Arbeiten zeigten, dass geriatrische Assessments auch bei älteren Patienten anwendbar und sinnvoll sind (Ingram SS et al., 2002; Repetto L et al., 2002) um therapieassoziierte UEW und Überlebenszeit abzuschätzen (Koroukian SM et al., 2010; Hurria A et al., 2011; Caillet P et al., 2011; Winkelmann N et al., 2011; Clough-Gorr KM et al., 2012; Klepin HD et al., 2013). Da diese „Screenings“ allerdings sehr zeitaufwendig sind, wurden verkürzte Versionen (abbreviated CGA: Overcash JA et al., 2006) entwickelt, die leichter in der Anwendung insbesondere für sehr alte Patienten sind. Die Differenzierung

zwischen „fitten“ alten Patienten, die von radikaler Therapie profitieren können und Patienten, die eher für modifizierte Konzepte und/oder symptomatischer/supportiver Therapie geeignet wären, ermöglicht optimale Therapieevaluation und Entwurf eines individuellen Konzepts.

5.1.2 Überlebensanalysen und Prognosefaktoren

Das Gesamtüberleben ist ein etablierter Endpunkt in klinisch-onkologischen Studien. Die reduzierte Lebenserwartung mit steigendem Alter (Statistisches Bundesamt, 2011), aber auch häufig weniger aggressive Therapien resultieren in geringeren Überlebensraten älterer Krebspatienten im Vergleich zu jüngeren (Quaglia A et al., 2009)

Das mediane Gesamtüberleben der heterogenen Studienpopulation betrug 7,8 Monate. Ein- und Zweijahresüberlebensraten waren 39,1 % und 26,1 %. Damit decken sich die Ergebnisse mit einer prospektiven Studie der Hämatolo-onkologie aus Deutschland, die Einflussfaktoren von Tumorpatienten vor Chemotherapie auf das Überleben untersuchten (medianes Überleben \geq 80 Jahre: 7,9 Monate; Wedding U et al., 2007 b). Allerdings wurden über 80-jährige Tumorpatienten (meist solide Tumoren) mit nur sehr geringer Fallzahl ($n = 20$) berücksichtigt. Die Datenlage zur Überlebensanalyse für diese Altersgruppe unter RT ist limitiert.

Unterschiede im Überleben und Prognosefaktoren wurden mittels Kaplan-Meier-Analysen und Cox-Regressionsmodellen identifiziert.

Es konnte gezeigt werden, dass klassische Prognosefaktoren, wie das Tumorstadium und der PS (ECOG) auch für sehr alte Tumorpatienten gültig sind, was die Notwendigkeit der Evaluation vor jeder Therapieentscheidung unterstreicht. Daran anknüpfend existiert eine aktuelle Studie, die ≥ 85 jährige, ausschließlich kurative RT-Patienten hinsichtlich des Outcomes und der Therapietoleranz betrachteten. Es konnte ebenso gezeigt werden, sodass der PS Einfluss auf das Überleben hat und zusätzlich auch auf die Therapietoleranz (Khor RC, et al., 2015). Die mit steigendem Alter zunehmende Anzahl an Komorbiditäten (Extermann M, 2000) beeinflusst die klinische Praxis bezüglich Therapieevaluationen, Toleranz für aggressive Therapie, sowie Überlebenszeit und damit den Benefit einer Behandlung, insbesondere bei ≥ 80 -Jährigen. (Extermann M, 2007; Pal SK und Hurria A, 2010).

Der Einfluss der Komorbiditäten wurde bereits in der Vergangenheit in einigen Studien analysiert, woraus kontroverse Ergebnisse resultieren. Beispielsweise wurde für ≥ 70 -Jährige mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium III) in multivariaten Analysen gezeigt, dass mehrere Nebenerkrankungen ($SCS \geq 10$ vs. < 10) mit schlechterem Gesamtüberleben assoziiert sind

und komorbide Patienten weniger von kombinierter RCT profitieren (Lee JH et al., 2012). Dieser Zusammenhang zwischen Komorbidität und niedrigerem Gesamtüberleben wurde in weiteren Studien für ältere Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom, HNO-Tumoren und unter palliativer RT bestätigt (Cai X, et al., 2013; Sze HC et al., 2012, Sadat F et al., 2012, Nieder C et al., 2014). Demgegenüber wurde in anderen Veröffentlichungen bei Patienten mit aggressiver, schnell progredienter Tumorerkrankung (z.B. Stadium IV NSCLC, Pankreaskarzinom) ein zu vernachlässigender Effekt gesehen (Read WL et al., 2004). Es wurde der Einfluss von Komorbidität auf das Überleben bei verschiedenen Tumorarten in einer prospektiven Kohortenstudie eruiert. Hauptkenntnisse dabei waren, dass schwere Komorbidität in lokalisierten Tumorstadien mit kürzerem Gesamtüberleben assoziiert ist, allerdings dieser Effekt bei fortgeschrittener Erkrankung deutlich geringer ausfällt. Beispielsweise betrug das adjustierte HR für die prognostische Bedeutung der Komorbidität bei moderater/schwerer Komorbidität im Falle eines lokalisierten Prostatakarzinoms 4,48, im Vergleich dazu 1,86 im metastasierten Stadium. Jedoch gingen keine Informationen zu PS, Therapieindikation/-konzepte in die Berechnung ein (Read et al., 2004). Analysen der ≥ 80 -jährigen RT-Patienten aus Halle ergab, dass der CCI im multivariaten Modell nicht als unabhängiger Prognosefaktor bestätigt werden konnte. Dennoch wurde ein Trend in der Kaplan-Meier-Statistik im retrospektiven Kollektiv ($p = 0,086$) zwischen keiner/leichter, verglichen mit schwerer Komorbidität ($CCI \leq 2$ vs. $CCI > 2$) festgestellt. Die meisten Patienten wurden in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien (75,5 % UICC III, IV) und mit palliativer RT (54,8 %) behandelt. Eine mögliche Erklärung, in Anlehnung an die Erkenntnisse der Studie von Read WL et al. (2004), ist, dass das Gesamtüberleben in dieser Subgruppe vielmehr durch die schlechte Prognose der Tumorerkrankung als durch andere Begleiterkrankungen limitiert ist und somit kein signifikanter Effekt in dem gemischten Kollektiv festzustellen war. Größere, einheitliche Studien sind nötig, um den Einfluss der Komorbiditäten im hohen Alter detaillierter zu eruieren.

Innerhalb der Studienpopulation konnte kein Unterschied zwischen der älteren und jüngeren Subgruppe nachgewiesen werden. Demnach sollte, übereinstimmend mit anderen Studien (Pallis AG et al., 2009 b, Pignon T et al., 2000) das chronologische Alter allein kein Ausschlusskriterium bei Therapieentscheidungen sein. Vielmehr sollten Instrumente/Surrogatparameter zur Abschätzung des „biologischen Alters“ (z.B. CGA, ECOG) herangezogen werden.

Interessant ist der Fakt, dass das weibliche Geschlecht mit längerem Gesamtüberleben assoziiert ist. Dieser Unterschied wurde auch in der Studie von Quaglia et al. (2009) gesehen. Bei der Betrachtung der Daten für alle Krebsarten, zeigten Frauen im Alter zwischen 70-84 Jahre konstant höhere ein-/fünf-JÜR im Vergleich zu gleichaltrigen Männern (64,4 %/ 45,6 % vs. 51,6/ 31,3 %). Möglicherweise ist dieser Unterschied auf die höhere

Prävalenz und häufig schlechte Prognose von Bronchialkarzinom bei Männern in dem Kollektiv zurückzuführen.

Limitierend ist an dieser Stelle zu bemerken, dass aufgrund der Heterogenität des Kollektivs sicherlich keine genauen Aussagen zu Effektivität bestimmter Therapiekonzepte möglich sind. Allerdings könnte der im multivariaten Modell signifikant getestete Einfluss der Gesamtdosis auf das Überleben ein Hinweis dafür sein, dass eine aggressive Radiotherapie auch im hohen Alter mit längerem Überleben assoziiert ist.

Weiterhin konnten in dem Kollektiv mit verschiedenen Tumorentitäten keine selektiven Aussagen zu Überlebensraten einzelner Tumorarten getroffen werden.

In dieser Studie wurde ausschließlich das Gesamtüberleben erfasst. Dabei muss allerdings bedacht werden, dass nicht-tumorbedingtes Versterben mit Effekten der RT konkurrieren und zu Verzerrungen der Ergebnisse führen kann.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass auch noch bei sehr alten und häufig multimorbiden Patienten ein verlängertes Überleben/Langzeitüberleben, vor allem bei kurativer Therapie (medianes Überleben: 23,6 Monate) nach RT durchaus möglich war.

Die Diskrepanz im Gesamtüberleben zwischen der retrospektiven und prospektiven Studienpopulation (7,8 vs. 15 Monate) lässt allerdings einen gewissen Selektionseffekt vermuten.

5.2 Lebensqualität

Obwohl die Verlängerung der Überlebenszeit ein entscheidendes Ziel der Antitumorthherapie/Onkologie darstellt, ist insbesondere bei älteren Patienten oder Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung die HRQOL als primärer Endpunkt von besonderer Bedeutung. Yellen SB et al. (1994) zeigten in Ihrer Arbeit, dass ältere Patienten (≥ 65 vs. < 60 -Jährige) weniger bereit sind, Einschränkungen der LQ und schwere Therapienebenwirkungen zugunsten eines potentiell längeren Überlebens zu akzeptieren. Daher kann die Erfassung der LQ zusätzlich zum objektiven Gesundheitszustand - speziell bei sehr alten Tumorpatienten eine wichtige Hilfestellung darstellen, zwischen therapiebedingten UEW/Risiken und dem Nutzen medizinischer Interventionen abzuwägen (Wedding U et al., 2007 a).

Bisher war die Erfassung der LQ während oder nach RT, auf Studien beschränkt, die longitudinale Unterschiede der allgemeinen LQ für einzelne Tumorarten erfassten. Ursächlich dafür war das Fehlen geeigneter Instrumente, um die LQ vorzugsweise sehr alter Tumorpatienten abzubilden, wie auch von Referenzdaten für Patienten mit einem Alter von über 80 Jahren. Die Entwicklung eines spezifischen Tools für ältere Tumorpatienten und aktuelle Referenzdaten für den EORTC-QLQ-C30 Fragebogen für die fokussierte

Altersgruppe, ermöglichten eine erste prospektive Studie zur Erfassung der LQ unter der RT durchzuführen.

5.2.1 Durchführbarkeit/Compliance

Bisher ist dies die einzige Studie, welche die Lebensqualität seriell bei Patienten mit einem Alter von mindestens 80 Jahren vor, während und nach RT erfasst. Berücksichtigt man die erschwerte Datenerhebung, bedingt durch funktionelle Einschränkungen innerhalb des sehr alten Kollektivs, konnten dennoch akzeptable Fragebogenrücklaufquoten von über 70 % zu jedem Zeitpunkt erzielt werden. Kaasa S et al. (1998) untersuchten die Compliance in LQ-Studien. Es wurde gezeigt, dass die Antwortrate in prospektiven Studien stark variiert (62 %-99 %). Tendenziell wurde in verschiedenen Studien eine niedrigere Compliance bei Patienten > 70 Jahren mit fortgeschrittener Tumorerkrankung und auch in der Nachbeobachtung gesehen. In der Arbeit von Kopp I et al. (2003) wurden klinische Risikofaktoren für eine schlechte Compliance für Patienten mit Rektumkarzinom untersucht. Ein hohes Alter, palliative Therapieintention, schlechter körperlicher Zustand und lange Nachbeobachtung waren dabei mit signifikant schlechterer Compliance assoziiert. Wiederum konnten Sadura A et al. (1992) zeigen, dass auch in LQ-Studien eine hohe Anzahl vollständig ausgefüllter Fragebögen zu erreichen ist. Als einer der Gründe für eine gute Compliance wurde die Mitarbeit einer verantwortlichen Studienassistentin gesehen. Eine Lösung für das Problem der schlechten Mitarbeit wird in der Erfassung der LQ im Interview bei geriatrischen Patienten gesehen (Brazier JE et al., 1996).

Obwohl Lebensqualitätserfassung in unserem speziellen Kollektiv auf der einen Seite eine Herausforderung, aber auf der anderen, wie zuvor erläutert, einen bedeutsamen Endpunkt darstellt, zeigt diese Arbeit, dass auch bei Tumorpatienten über 80 Jahren mit häufig palliativer Therapieintention die Erfassung der LQ gut möglich ist.

5.2.2 Interpretation der Ausgangswerte und Vergleich mit Referenzdaten

Die Analyse der Ausgangswerte, erfasst mit dem allgemeinen EORTCQLQ-C30, ergab, dass Fatigue, Schmerz, Appetitlosigkeit und Schlaflosigkeit die führenden Symptome bei sehr alten Tumorpatienten darstellen. Starke Belastung durch die Erkrankung ist im „Elderly“-Modul ersichtlich. Diese Ergebnisse stimmen mit vorherigen Symptom-orientierten Studien bei älteren Krebspatienten überein. Die Veröffentlichung von Rao A und Cohen HJ (2004) identifizierte Fatigue, Schmerz und Depression als die am häufigsten vorkommenden Symptome bei älteren Krebspatienten, die sowohl Tumor- als auch therapieassoziiert

auftreten, und zeigte die Notwendigkeit der regelmäßigen Erfassung selbiger, sowie angemessener Supportivtherapie (Giacalone A et al., 2013)

Es existiert nur eine geringe Anzahl an publizierten LQ-Studien, die sehr alte Patienten integrierten. Ursachen für diese Unterrepräsentation wurden schon 2003 in der Arbeit von Di Maio M und Perrone F thematisiert. Häufigeres Auftreten von Analphabetismus, schlechtere Compliance beim Ausfüllen von Fragebögen, der Einfluss von Komorbiditäten und das Fehlen von validierten Instrumenten für diese Altersgruppe führten zum Ausschluss sehr alter Patienten in LQ-Studien. Die Relevanz der LQ-Erfassung in der Altersgruppe wurde in mehreren Arbeiten betont (Wedding U et al., 2007 a; Fitzsimmons D et al., 2009; Pallis AG et al. 2010 a, b, 2011). Ein Review von Fitzsimmons et al. (2009) über die Anwendung von HRQOL-Instrumenten bei älteren Krebspatienten, verdeutlichte, dass bisher nur in sieben Studien die „oldest-old“ Patienten und nur mit geringen Fallzahlen eingeschlossen wurden. Das macht den Vergleich der genannten Ergebnisse mit anderen Studien schwierig. Daher liefert diese Studie erste Daten, die speziell den alten Tumorpatienten fokussieren und die spezifische Belange der LQ sehr alter Menschen abbildet. Auf Fehlen eines gesonderten Tools zur Erfassung der LQ in hohem Alter wurde in mehreren Übersichtsarbeiten aufmerksam gemacht, woraufhin das neue „Elderly“-Modul von der EORTC entwickelt und nun auch validiert wurde (Johnson C et al., 2010, Wheelwright S et al., 2013). Allerdings fehlen bis heute Vergleichsdaten. Die vorliegende Dissertationsarbeit liefert damit erste Informationen zur LQ sehr alter Krebspatienten unter RT.

Die Ergebnisse des sehr alten Kollektivs wurden mit aktuellen Referenzdaten der normalen Bevölkerung verglichen. Mittlerweile sind Vergleichsdaten für den EORTC QLQ-C30 Fragebogen aus mehreren Ländern (Deutschland: Schwarz R und Hinz A, 2001; Waldmann A et al., 2013; Hinz A et al., 2014; Schweden: Derogar M et al., 2000; Niederlande: van de Poll-Franse LV et al., 2011; Norwegen: Hjermstad MJ et al., 1998 a, b; außereuropäisch: Korea: Yun YH et al., 2007; Kolumbien: Finck C et al., 2012) generiert worden.

Zwei unterschiedliche Studien, bei beiden erfolgte die Datenerhebung im Jahr 2012, erhoben aktuelle Vergleichsdaten für Deutschland. Aufgrund der größeren Fallzahl (4.684 erhaltende Fragebögen (Waldmann A et al., 2013) vs. 2.448 (Hinz A et al., 2014) und erstmalig selektiven Aufspaltung der Normalwerte für die Altersgruppe ≥ 80 Jahre ($n = 228$), wurden die Referenzdaten von Waldmann A et al. (2013) für den graphischen Vergleich verwendet (Abb.: 12,13).

Erstaunlicherweise konnten nur sehr geringe Unterschiede in den Funktionsskalen (der Ausgangswerte (t_1)) zwischen Krebspatienten und der „gesunden“ Normalbevölkerung ≥ 80 Jahre detektiert werden. Obwohl der Mittelwert der allgemeinen Beurteilung der LQ unter den Nicht-Krebspatienten höher war, konnte keine klinische Relevanz des Unterschieds

festgestellt werde. Jedoch zeigten sich relevante Differenzen in den Symptomskalen. RT-Patienten litten verstärkt unter Übelkeit/Erbrechen ($d = 8,8$), Obstipation ($d = 5,9$) und wiesen deutlich mehr Appetitlosigkeit auf ($d = 19,3$). Entgegen unserer Erwartungen verzeichneten Nicht-Tumorpatienten ein höheres Maß an Schmerzen ($d = 7,9$), Dyspnoe ($d = 12,6$) und finanzielle Schwierigkeiten ($d = 12,9$). Korrespondierend zu den vorliegenden Ergebnissen, wurden die gleichen Symptome, nämlich Fatigue, Schmerz und Schlaflosigkeit in der Normalbevölkerung ebenfalls am häufigsten berichtet.

Insgesamt wurde im Vergleich zu den vorherigen, im Jahr 2001 veröffentlichten Referenzdaten für Deutschland (Schwarz R und Hinz A), ein deutlich höheres Maß an Fatigue, Schmerz und Appetitlosigkeit aufgedeckt. Zusätzlich zur Erhebung der LQ wurden Angaben über Morbidität innerhalb der „gesunden“ Normalbevölkerung analysiert und mit der Studie zur „Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (GEDA) verglichen. Die dabei erkannte, erhöhte Rate an psychischen Erkrankungen innerhalb des Studienkollektivs sehen die Autoren als Erklärung für das hohe Maß an Fatigue, Schmerz und Schlaflosigkeit.

Leider ermöglichen die Referenzdaten von Hinz A et al. (2014) keine direkte Gegenüberstellung der LQ mit unserem Kollektiv, da nur Ergebnisse für die Altersgruppe ≥ 70 veröffentlicht wurden. Auffallend sind allerdings ein durchweg höheres Maß an Funktionen und weniger beklagte Symptome (insbesondere deutlich weniger Fatigue, Schmerz und Schlaflosigkeit). Vergleicht man unser Kollektiv mit den Normalwerten von Hinz A et al., 2014, so ist in allen Bereichen der LQ eine deutlich niedrigere LQ bei Tumorpatienten zu verzeichnen. Allerdings sollte bei diesem Vergleich die Altersdiskrepanz zwischen beiden Gruppen: ≥ 70 (Hinz et al., 2014) vs. ≥ 80 Jahre (eigenes Kollektiv; Waldmann A et al., 2013) beachtet werden.

Das wirft folgende Frage auf: Wird die LQ im Alter automatisch schlechter und ist die LQ von sehr alten Tumorpatienten wirklich niedriger als von „elderly“ Nicht-Krebspatienten?

Dazu existieren teilweise widersprüchliche Daten, die im Folgenden erörtert werden sollen. Betrachtet man hierzu die aktualisierten Referenzdaten für die Normalbevölkerung von Waldmann A et al. (2013), so ist mit steigendem Alter stets eine niedrigere LQ in allen Dimensionen festzustellen, wobei es augenscheinlich einen bedeutenden Sprung zwischen 70-79 und ≥ 80 -Jährigen gibt. Beispielsweise ist eine Abnahme der allgemeinen LQ ausgehend von einem Alter von 16 bis 79 Jahren um 10,1 Punkte zu erkennen, während die LQ bei den über 80-Jährigen rapide sinkt (um 11,4 Punkte niedrigere Globale LQ im Vergleich zu 70-79 Jahre). Ebenso wurde die Abnahme der LQ mit dem Alter innerhalb der Normalbevölkerung mehrfach beobachtet (Hinz A et al., 2014; Schwarz R und Hinz A, 200; Hjermstad MJ et al., 1998 b).

Baumann R et al. (2009) verglichen die HRQOL von älteren (≥ 60 Jahre) Krebspatienten, Nicht-Tumorpatienten (hospitalisiert aufgrund anderer Erkrankung) und Menschen der

Normalbevölkerung. Grundlegende Erkenntnisse waren, dass sich zum einen körperliche und geistige Funktionen bei Krebspatienten ≥ 70 Jahre (vs. 60-69) verschlechterten, allerdings ein höheres Alter keinen Einfluss auf die globale LQ zeigte. Das bestätigten die Ergebnisse von Esbensen BA et al., 2004, die ebenfalls keine Assoziation zwischen hohem Alter und niedriger LQ belegen konnten, wobei Patienten mit einem Alter ≥ 80 Jahren nur mit sehr kleinen Fallzahlen ($n = 23$) vertreten waren. Weiterhin wurden von Baumann R et al. (2009) eine schlechtere LQ in nahezu allen Skalen von Krebspatienten/Nicht-Krebspatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung gesehen. Interessant ist der Fakt, dass zwischen Tumorpatienten und Patienten mit anderen nicht-malignen Erkrankungen nur einzelne Unterschiede, bezüglich Appetitlosigkeit und emotionaler Funktion, festgestellt werden konnten. Dementgegen wurden in einer anderen Arbeit von Thomé B et al. (2004), in der die LQ von Tumorpatienten ≥ 75 Jahre mit gleichaltrigen Nicht-Tumorpatienten verglichen wurde, zum Einen eine niedrigere LQ unter Krebspatienten, zum Anderen in beiden Gruppen mehr Beschwerden bei den „oldest old“ im Vergleich zu den „youngest old“ festgestellt. Resultierend lässt sich anhand des Vergleichs der eigenen Ergebnisse mit den Referenzdaten der Nicht-Tumorpatienten für die entsprechende Altersgruppe (Waldmann A et al., 2013) auf keine generell deutlich schlechtere LQ der Tumorpatienten zu Therapiebeginn schließen. Einzelne Unterschiede, wie erhöhte Appetitlosigkeit und vermehrte Übelkeit sind höchstwahrscheinlich als tumor- oder therapieassoziierte Symptome zu werten. Eine mögliche Erklärung für die niedrigere LQ sowohl der Normalbevölkerung über 80, wie auch der Radiotherapiepatienten, sind die mit dem Alter zunehmenden Komorbiditäten und die damit einhergehenden Einschränkungen der LQ. Somit kann eine niedrigere LQ im Alter nicht nur auf die Tumorerkrankung allein zurückgeführt werden. Die deutlich größeren Unterschiede des untersuchten Kollektivs im Vergleich zu den Daten der Normalbevölkerung ≥ 70 Jahre von Hinz A et al. (2014) sprechen ebenfalls für den Einfluss des Alters auf die LQ und die somit schlechtere Funktionalität und zunehmenden Symptome bei Menschen über 80 Jahre. Interessant wäre sicherlich ein Vergleich von HRQOL sehr alter Tumorpatienten und jüngeren Krebspatienten. Dies war allerdings zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, da das neue Instrument nur für Patienten ≥ 70 Jahre validiert wurde und Referenzdaten immer noch fehlen.

5.2.3 Lebensqualität in Subgruppen

Außerdem wurde die LQ zusätzlich in Subgruppenanalysen detaillierter betrachtet. Dabei wurden eine niedrigere LQ in mehreren Dimensionen (EORTC QLQ-C30 und ELD-14) bei Patienten mit höherem Alter, weiblichem Geschlecht, palliativer Therapieintention und einem

schlechten PS festgestellt. Damit stimmen die Ergebnisse mit den Referenzdaten überein, die ebenfalls einen Einfluss des Alters und Geschlechts auf die LQ zeigten. Frauen berichteten über mehr Symptome und spezifische Zukunftsängste im „Elderly“-Modul, während Männer bessere Funktionen angaben. Der Einfluss der Therapieintention und des PS auf die LQ erscheint plausibel und bestätigte sich ebenso in dem sehr alten Kollektiv.

In der Arbeit von Vissers PA et al., 2013 wurde die Bedeutung der Komorbiditäten von überlebenden Krebspatienten (n = 3279) auf die HRQOL analysiert. Die Ergebnisse sprechen für Veränderungen einiger Dimensionen der LQ, insbesondere von körperlicher und emotionaler Funktion, wie auch Schmerz, Fatigue in Abhängigkeit von Komorbidität. Dennoch konnte dieser Zusammenhang in dem untersuchten Kollektiv, vermutlich aufgrund der geringen Fallzahl oder aufgrund des insgesamt höheren Maßes an Komorbidität im hohen Alter, nicht als signifikanter Unterschied bestätigt werden. Ebenso wurde kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Toxizität unter RT und LQ festgestellt. Die Gegenüberstellung der Ausgangswerte der LQ von überlebenden und verstorbenen Patientin ergab keine signifikanten Unterschiede. Zur Klärung der prognostischen Aussagekraft des neuen „Elderly“-Moduls, bedarf es weiterer prospektiver Studien.

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmalig Daten erhoben, die die LQ sehr alter Tumorpatienten und in Besonderen die altersspezifischen Belange, erfasst mit QLQ-ELD 14, abbilden. Allerdings existieren bis heute keine Vergleichsergebnisse anderer Studien. Allein die Validierungsstudie des „Elderly“-Fragebogens der EORTC (Wheelwright S et al., 2013) veröffentlichte neben Informationen zur Validität und Reliabilität erste Daten. Ähnlich der Erkenntnisse unserer Studie zeigten sich dabei Unterschiede in der altersspezifischen LQ zwischen Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungsstadien, Therapieintention, Komorbiditäten, PS und den Ergebnissen in geriatrischen Screening Tools.

5.2.4 Longitudinale Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit war die Untersuchung der LQ im zeitlichen Verlauf der RT und danach. Eine wesentliche Erkenntnis dabei war, dass die HRQOL in allen Domänen von Beginn bis Ende der Strahlentherapie stabil blieb, d.h. keine signifikanten Unterschiede detektierbar wurden, jedoch sechs Monate nach RT Verschlechterungen in mehreren Skalen auftraten. Die Konstanz der LQ in allen Bereichen am Ende der RT, sowohl des QLQ-C30 als auch QLQ-ELD14 Fragebogens, lässt darauf schließen, dass die RT, zumindest ohne unmittelbar gravierende Verschlechterungen der LQ, auch für sehr alte Patienten tragbar ist.

Physikalische Funktion und Rollenfunktion (beide QLQ-C30), ebenso Zukunftsängste, Belastungen durch die Erkrankung und familiäre Unterstützung (alle QLQ-ELD14) verschlechterten sich nach sechs Monaten in dem Ausmaß, dass die Unterschiede sowohl statistisch signifikant als auch mindestens von moderater klinischer Relevanz waren. Das lässt suggerieren, dass das neue Fragebogenmodul QLQ-ELD 14 relevante psychosoziale Belange, die bisher mit dem herkömmlichen QLQ-C30 nicht erkannt wurden, identifiziert. Verschlechterung der HRQOL und eine höhere Belastung durch die Erkrankung nach 6 Monaten sind sicherlich durch mehrere Ursachen erklärbar, wie beispielsweise Tumorprogress, UEW durch die RT oder zunehmende Belastungen durch Komorbiditäten. Allerdings sind die detaillierten Ursachen der deutlichen Verschlechterung der HRQOL innerhalb der sechs Monate nach RT aufgrund der relativ geringen Fallzahl und der begrenzten klinischen Nachkontrolldaten nicht eindeutig zu eruieren. Jedoch scheint bei einer medianen Überlebenszeit von 15 Monaten und partieller Remission bzw. stabiler Tumorsituation bei der Mehrheit der Patienten, ein rapider Tumorprogress in den ersten Monaten nicht die alleinige Erklärung für die Verschlechterung nach sechs Monaten zu sein. Weiterhin ist den Nachbeobachtungsdaten nach 4-6 Wochen zu entnehmen, dass immerhin bei den meisten Patienten mit schweren akuten UEW unter RT sich diese nach Therapie besserten. Die relative Stabilität der globalen LQ und aller Symptomskalen (EORTC QLQ-C30) nach sechs Monaten lässt vermuten, dass auch psychosoziale Aspekte, mehr als nur körperliche Einschränkungen, zu den Verschlechterungen der LQ nach einem halben Jahr beitragen. Denkbar ist auch, dass die optimierte supportive Therapie und Pflege, die die Patienten während der stationären und ambulanten Behandlung erhielten, physische und psychische Belastungen minderten. Demzufolge könnte die Verschlechterung nach RT auf einen Mangel dieser Leistungen, wie beispielsweise symptomatische Therapie, Physiotherapie, psychoonkologische Betreuung, Palliativmedizin oder Rehabilitation nach abgeschlossener RT und Rückkehr nach Hause bzw. in eine Pflegeeinrichtung, hinweisen. Die dramatische Verschlechterung, die in der familiären Unterstützung nach sechs Monaten gesehen wurde und die damit einhergehende Einsamkeit der sehr alten Patienten, könnte ein möglicher Grund für die hohe psychische Belastung nach RT sein. Wie auch in vorherigen HRQOL Studien gezeigt wurde, leben Patienten in hohem Alter (≥ 80 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Altersgruppen signifikant häufiger allein, benötigen vermehrt Hilfe im Haushalt und haben ein kleineres soziales Netzwerk. Ebenso wurde festgestellt, dass finanzielle Sorgen und Altersarmut (kein zusätzliches Einkommen zur Altersrente), sowie wenig Hoffnung und Optimismus mit niedrigerer LQ assoziiert sind (Esbensen BA et al., 2004; Yoon H et al., 2014).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die LQ unter RT stabil blieb, allerdings nach einem halben Jahr deutliche Verschlechterungen erkannt wurden. Die Ergebnisse sprechen dafür,

dass eine strahlentherapeutische Behandlung prinzipiell auch im hohen Alter vertretbar ist, allerdings langfristig im Mittel zu keiner Verbesserung der LQ führte, sodass sicherlich bei fortgeschrittener Tumorerkrankung/palliativer Intention und schlechtem PS im Einzelfall auch eine alleinige Supportivtherapie als alternative Option in Erwägung gezogen werden sollte. Allerdings bleibt festzuhalten, dass die allgemeinen Symptome immerhin auf konstantem Niveau blieben, was auf eine suffiziente Symptomkontrolle durch die erfolgte Therapie hinweist.

5.3 Limitationen

Die größte Limitation beider Studien ist sicherlich die Heterogenität der Tumorentitäten, sodass die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden sollten. Grundlegende Aussagen hinsichtlich Effektivität einzelner Therapiekonzepte in dieser Altersgruppe, wie auch Unterschiede in der LQ bezogen auf einzelne Tumorarten, sind nicht möglich.

Es konnten nur Patienten, die in der Lage waren den Fragebogen zu verstehen und zu vervollständigen, in die prospektive LQ-Studie eingeschlossen werden. Das hat zur Folge, dass eine Subgruppe an Patienten mit z.B. dementiellen Erkrankungen oder sehr niedrigem PS hier nicht berücksichtigt wurde. Somit bleibt eine gewisse Selektion aufgrund der Einschlussbedingungen nicht aus. Zusätzlich waren Follow-up Daten der LQ (vor allem nach sechs Monaten), die natürlich abhängig von der Mitarbeit der Patienten sind, limitiert. Ebenso wurden nicht alle dieser sehr alten, häufig gebrechlichen Patienten, von denen die Hälfte palliativ therapiert wurde, zur Nachkontrolle nach 4-6 Wochen gesehen. Detaillierte Zusammenhänge zwischen zeitlichen Veränderungen der HRQOL bei sehr alten Tumorpatienten und therapieinduzierten UEW/Tumorremission sollten in größeren (hier: limitierte statistische Power) und homogeneren Studien (z.B. beschränkt auf eine Tumorart oder Therapiekonzept) untersucht werden. In einigen Fällen war die Erfassung der LQ nur im Interview möglich. Groenvold M et al. (1997) untersuchten die Übereinstimmung zwischen im Telefoninterview erfassten Antworten (EORTC-QLQ-C30-Fragebogen) und der Selbsteinschätzung der Patienten. Dabei konnte eine hohe Übereinstimmung gezeigt werden, was die Anwendung dieser Methode insbesondere in dem sehr alten Kollektiv rechtfertigt.

Es wurden zusätzlich zur LQ keine weiteren Assessments erhoben, allerdings sollte bedacht werden, dass die Erfassung mehrerer Parameter sehr zeitaufwändig ist und leicht zur Überforderung von Menschen im hohen Alter führt.

5.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die vorliegenden Ergebnisse der LQ-Studie lassen auf einen zunehmenden Bedarf an verbesserter Supportivtherapie, psychoonkologischer und geriatrischer Betreuung für sehr alte Tumorpatienten, insbesondere auch für den Zeitraum nach RT, schließen. Neu erkannte Belange älterer Tumorpatienten im Rahmen der Tumorthherapie, wie Gebrechlichkeit, symptomatische (Fatigue, Schmerz etc.) und psychische Beschwerden, sowie finanzielle Sorgen sollten bei Interventionen berücksichtigt werden.

Daher wurde an der Medizinischen Fakultät der MLU Halle-Wittenberg eine Follow-up-Studie mit dem Ziel der Entwicklung eines individuellen, multiprofessionellen onkologischen Pflegekonzepts zur Verbesserung der LQ von älteren Krebspatienten initiiert.

6 Zusammenfassung

Die alternde Gesellschaft und die damit einhergehende erhöhte Inzidenz an malignen Erkrankungen erfordert eine Anpassung onkologischer Therapien und stellt somit für die Wissenschaft und Praxis eine Herausforderung dar. Gerade sehr alte Tumorpatienten bilden eine wichtige radioonkologische Zielgruppe. Umso brisanter ist hier der bisherige Mangel an LQ-Studien.

Gegenstand der vorliegenden Dissertation ist die Erfassung von Indikationsstellungen, Therapiecharakteristika, Überlebenszeitanalysen, sowie der LQ in einem sehr alten Patientenkollektiv unter RT. Es wurden ≥ 80 -jährige Patienten, die zwischen 2008 und 2009 ($n = 115$) in der Universitätsklinik für Strahlentherapie Halle/Saale aufgrund verschiedener Tumorerkrankungen behandelt wurden, retrospektiv analysiert. Eine wesentliche Erkenntnis dabei war, dass die RT auch in dem hohen Alter sowohl in palliativer, als auch kurativer Intention durchführbar ist. Vorrangig wurde diese bei fortgeschrittenen Malignomen angewandt und häufig kamen hypofraktionierte Konzepte zum Einsatz. In Überlebenszeitanalysen zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 7,9 Monaten, jedoch war auch im hohen Alter noch ein Langzeitüberleben möglich, insbesondere bei kurativer Intention und lokalen Tumorstadien. Uni- und multivariate Analysen wurden durchgeführt um Prognosefaktoren zu identifizieren und den Einfluss von Komorbiditäten zu erfassen. Dabei waren im multivariaten Modell das Erkrankungsstadium, der PS, die Gesamtdosis und das Geschlecht mit dem Gesamtüberleben assoziiert. Ein Effekt der Komorbiditäten, erfasst mittels CCI, wurde in der Kaplan-Meier-Analyse festgestellt, konnte allerdings im multivariaten Modell nicht bestätigt werden.

Schwerpunkt dieser Arbeit war die prospektive Erfassung der HRQOL, die insbesondere bei älteren Patienten einen klinisch wichtigen Endpunkt darstellt. Zu diesem Zweck wurde die LQ unter Anwendung des neuen, validierten „Elderly“-Moduls in einem weiteren Kollektiv ($n = 50$), ebenfalls ≥ 80 -jähriger RT-Patienten zu Beginn, am Ende der RT und nach sechs Monaten erhoben und damit erste Daten zur altersspezifischen LQ generiert. Fatigue, Schmerz, Appetit- und Schlaflosigkeit waren die überwiegenden Symptome in dieser Altersgruppe. Wichtige Ergebnisse dabei waren, dass die LQ unter RT konstant blieb, jedoch nach sechs Monaten drastische Verschlechterungen in den Domänen körperliche Funktion, Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30) und familiäre Unterstützung (EORTC-QLQ-ELD14), sowie psychische Belastung (Zukunftsängste und Belastung durch Erkrankung) aufgedeckt wurden. Diese Erkenntnisse suggerieren einen dringenden Interventionsbedarf bei diesen Patienten für den Zeitraum nach RT.

7 Literaturverzeichnis

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 85 (5):365-76.

Ardizzoni A, Favaretto A, Boni L, Baldini E, Castiglioni F, Antonelli P, Pari F, Tibaldi C, Altieri AM, Barbera S, Cacciani G, Raimondi M, Tixi L, Stefani M, Monfardini S, Antilli A, Rosso R, Paccagnella A (2005) Platinum-etoposide chemotherapy in Elderly patients with small-cell lung cancer: results of a randomized multicenter phase II study assessing attenuated-dose or full-dose with lenograstim prophylaxis--a Forza Operativa Nazionale Italiana Carcinoma Polmonare and Gruppo Studio Tumori Polmonari Veneto (FONICAP-GSTPV) study. *J Clin Oncol.* 23(3):569-75.

Baumann R, Pütz C, Röhrig B, Höffken K, Wedding U (2009) Health-related quality of life in Elderly cancer patients, Elderly non-cancer patients and an Elderly general population. *Eur J Cancer Care (Engl).* 18(5):457-65.

Bernardi D, Errante D, Tirelli U, Salvagno L, Bianco A, Fentiman IS (2006) Insight into the treatment of cancer in older patients: developments in the last decade. *Cancer Treat Rev.* 32(4):277-88.

Bourhis J, Le Maître A, Pignon J, Ang K (2006) Impact of age on treatment effect in locally advanced head and neck cancer (HNC): Two individual patient data meta-analyses. *J Clin Oncol;* 24 (18 Suppl): 5500

Brazier JE, Walters SJ, Nicholl JP, Kohler B (1996) Using the SF-36 and Euroqol on an Elderly population. *Qual Life Res.* 5(2):195-204.

Cai X, Wu H, Peng J, Zhu J, Cai S, Cai G, Zhang Z (2013) Tolerability and outcomes of radiotherapy or chemoradiotherapy for rectal cancer in Elderly patients aged 70 years and older. *Radiat Oncol.* 10; 8:86.

Caillet P, Canoui-Poitrine F, Vouriot J, Berle M, Reinald N, Krypciak S, Bastuji-Garin S, Culine S, Paillaud E (2011) Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in Elderly patients with cancer: ELCAPA study. *J Clin Oncol.* 20;29 (27):3636-42.

Chargari C, Moriceau G, Auberdic P, Guy JB, Assouline A, Tinquaut F, Falk AT, Eddekkou H, Bourmaud A, Coscas Y, Annede P, Rivoirard R, Mery B, Trone JC, Otmezguine Y, Pacaut C, Bauduceau O, Vedrine L, Merrouche Y, Magne N (2014) Feasibility of radiation therapy in patients 90years of age and older: a French multicentre analysis. *Eur J Cancer* 50(8):1490-7.

Chen RC, Carpenter WR, Hendrix LH et al. (2014) Receipt of guideline-concordant treatment in Elderly prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88:332–338

Chin R, Fisher RJ, Smee RI, Barton MB (1995) Oropharyngeal cancer in the Elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15; 32(4):1007-16.

Clough-Gorr KM, Thwin SS, Stuck AE, Silliman RA (2012) Examining five- and ten-year survival in older women with breast cancer using cancer-specific geriatric assessment. *Eur J Cancer* 48(6):805-12.

Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM (2011) Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol* 29(1):89-96.

US Department of Health and Human Services, National Institute of Health, National Cancer Institute (2009) Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) [Online in Internet] URL: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf [Abrufdatum: 16.11.15]

Cull AM (1997) Cancer-specific quality of life questionnaires: the state of the art in Europe. *Eur J Cancer* 33 Suppl 6:S3-7.

de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM (2003) How to measure comorbidity. A critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 56(3):221-9.

Derogar M, van der Schaaf M, Lagergren P (2000) Reference values for the EORTC QLQ-C30 quality of life measured by the EORTC QLQ-C30-Reference values from a large sample of the Swedish population. *Acta Oncol* 39:477-84.

Di Maio M, Perrone F (2003) Quality of Life in Elderly patients with cancer *Health Qual Life Outcomes* 17;1:44.

Donato V, Valeriani M, Zurlo A (2003) Short course radiation therapy for Elderly cancer patients. Evidences from the literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 45(3):305-11.

Edwards BK, Howe HL, Ries LA, Thun MJ, Rosenberg HM, Yancik R, Wingo PA, Jemal A, Feigal EG (2002) Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer* 15;94(10):2766-92.

Esbensen BA, Osterlind K, Roer O, Hallberg IR (2004) Quality of life of Elderly persons with newly diagnosed cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 13(5):443-53.

Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, Mor V, Monfardini S, Repetto L, Sørbye L, Topinkova E (2005) Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG); Task Force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology; *Crit Rev Oncol Hematol* 55(3):241-52.

Extermann M (2007) Interaction between comorbidity and cancer. *Cancer Control* 14(1):13-22.

Extermann M (2000) Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 35(3):181-200.

Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group (2001) EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). Brussels, (ISBN: 2-9300 64-22-6),

[Online im Internet]:

URL:https://wiki.nci.nih.gov/download/attachments/167543767/EORTC_QLQ_C30%20_scoring_Manual.pdf?version=1&modificationDate=1412301929000&api=v2

[Abrufdatum: 06.03.2016]

Finck C, Barradas S, Singer S, Zenger M, Hinz A (2012) Health-related quality of life in Colombia: reference values of the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer Care (Engl)* 21(6):829-36.

Fitzsimmons D, Gilbert J, Howse F, Young T, Arrarras JI, Brédart A, Hawker S, George S, Apro M, Johnson CD (2009) A systematic review of the use and validation of health-related quality of life instruments in older cancer patients. *Eur J Cancer* 45(1):19-32.

Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, Weir LM, Olivotto IA (2004) Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 351(10):963-70.

Geinitz H, Zimmermann FB, Thamm R, Schumertl A, Busch R, Molls M (2005) 3D conformal radiation therapy for prostate cancer in Elderly patients. *Radiother Oncol* 76(1):27-34.

Giacalone A, Quitadamo D, Zanet E, Berretta M, Spina M, Tirelli U (2013) Cancer-related fatigue in the Elderly. *Support Care Cancer* 21(10):2899-911

Gomez DR, Gillin M, Liao Z, Wei C, Lin SH, Swanick C, Alvarado T, Komaki R, Cox JD, Chang JY (2013) Phase 1 study of dose escalation in hypofractionated proton beam therapy for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86(4):665-70.

Gomez-Millan J (2009) Radiation therapy in the Elderly: more side effects and complications? *Crit Rev Oncol Hematol* 71(1):70-8.

Graham PH, GebSKI VJ, Langlands AO (1995) Radical radiotherapy for early nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31(2):261-6.

Grénman R, Chevalier D, Gregoire V et al. (2010) Treatment of head and neck cancer in the Elderly: European Consensus (panel 6) at the EUFOS Congress in Vienna 2007. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267: 1619–1621

Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK (1997) Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol* 50(4):441-50.

Guadagnolo BA, Huo J, Liao KP, Buchholz TA, Das P (2013) Changing trends in radiation therapy technologies in the last year of life for patients diagnosed with metastatic cancer in the United States. *Cancer* 119(5):1089-97.

Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Antonisse ME et al. (2010) Stage I nonsmall cell lung cancer in patients aged > or =75 years: outcomes after stereotactic radiotherapy. *Cancer* 116: 406–414

- Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S (2004) An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer* 4: 94.
- Hennequin C, Quéro L (2009) Urological cancers of the Elderly subject: the role of radiotherapy. *Prog Urol* 19 Suppl 3:S96-9.
- Hinz A, Singer S, Brähler E (2014) European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: Results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. *Acta Oncol* 53(7):958-65.
- Hjermstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S (1998 a) Health-related quality of life in the general Norwegian population assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire: the QLQ=C30 (+ 3). *J Clin Oncol* 16(3):1188-96.
- Hjermstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S (1998 b) Using reference data on quality of life--the importance of adjusting for age and gender, exemplified by the EORTC QLQ-C30 (+3). *Eur J Cancer* 34(9):1381-9.
- Horiot JC (2007) Radiation therapy and the geriatric oncology patient. *J Clin Oncol* 25(14):1930-5.
- Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, Lichtman SM, Gajra A, Bhatia S, Katheria V, Klapper S, Hansen K, Ramani R, Lachs M, Wong FL, Tew WP (2011) Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 29(25):3457-65.
- Hurria A (2006) We need a geriatric assessment for oncologists. *Nat Clin Pract Oncol* 3(12):642-3.
- Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA Jr, Albain KS (1999) Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 341(27):2061-7.
- Ikeda H, Ishikura S, Oguchi M, Niibe H, Yorozu A, Nakano K, Fuwa N, Watanabe S, Teshima T (1999) Analysis of 57 nonagenarian cancer patients treated by radical radiotherapy: a survey of eight institutions. *Jpn J Clin Oncol*. 29(8):378-81.
- Ingram SS, Seo PH, Martell RE, Clipp EC, Doyle ME, Montana GS, Cohen HJ (2002) Comprehensive assessment of the Elderly cancer patient: the feasibility of self-report methodology. *J Clin Oncol* 20(3):770-5.
- Janssen-Heijnen ML, Houterman S, Lemmens VE, Louwman MW, Maas HA, Coebergh JW (2005) Prognostic impact of increasing age and co-morbidity in cancer patients: a population-based approach. *Crit Rev Oncol Hematol* 55(3):231-40.
- Johnson C, Fitzsimmons D; EORTC-Quality of Life Group (2009) An International Field Study of the Reliability and Validity of an EORTC Older Person-Specific Quality of Life (QOL) Questionnaire Module (the EORTC QLQ-ELD15) and EORTC QLQ-C30 in assessing the QOL of cancer patients aged 70 years and above. Protocol Version 02

Johnson C, Fitzsimmons D, Gilbert J, Arrarras JI, Hammerlid E, Bredart A, Ozmen M, Dilektasli E, Coolbrandt A, Kenis C, Young T, Chow E, Venkitaraman R, Howse F, George S, O'Connor S, Yadegarfar G; EORTC Quality of Life Group (2010) Development of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire module for older people with cancer: The EORTC QLQ-ELD15. *Eur J Cancer* 46(12):2242-52.

Kaasa S, Hjermstad MJ, Jordhøy MS, Wisløff F, Loge JH (1998) Compliance in quality of life data: a Norwegian experience. *JH Stat Med* 17(5-7):623-32.

Khor RC, Bressel M, Tedesco J, Tai KH, Ball DL, Duchesne GM, Farrugia H, Yip WK, Foroudi F (2015) Tolerability and outcomes of curative radiotherapy in patients aged 85 or more years. *Med J Aust* 202(3):153-5.

Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Pardee TS, Ellis LR, Powell BL (2013) Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 121(21):4287-94

Kopp I, Lorenz W, Rothmund M, Koller M (2003) Relation between severe illness and non-completion of quality-of-life questionnaires by patients with rectal cancer. *J R Soc Med* 96(9):442-8.

Koroukian SM, Xu F, Bakaki PM, Diaz-Insua M, Towe TP, Owusu C (2010) Comorbidities, functional limitations, and geriatric syndromes in relation to treatment and survival patterns among elders with colorectal cancer. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 65(3):322-9.

Kumar A, Soares HP, Balducci L, Djulbegovic B (2007) National Cancer Institute. Treatment tolerance and efficacy in geriatric oncology: a systematic review of phase III randomized trials conducted by five National Cancer Institute-sponsored cooperative groups. *J Clin Oncol* 25(10):1272-6.

Kunkler IH, Audisio R, Belkacemi Y, Betz M, Gore E, Hoffe S, Kirova Y, Koper P, Lagrange JL, Markouizou A, Pfeffer R, Villa S; SIOG Radiotherapy Task Force (2014) Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for Elderly patients with cancer: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force. *Ann Oncol* 25(11):2134-46.

Landuyt W, van der Schueren E (1991) Effect of age on the radiation-induced repopulation in mouse lip mucosa. *Strahlenther Onkol* 167(1):41-5.

Langer CJ, Hsu C, Curran W, Komaki R, Lee JS, Byhardt R, Sause W (1998) Do Elderly patients (pts) with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) benefit from combined modality therapy? A secondary analysis of RTOG 94-10. *Int J Radiat Oncol* 46(3):239

Laurent M, Paillaud E, Tournigand C, Caillet P, Le Thuaut A, Lagrange JL, Beauchet O, Vincent H, Carvahlo-Verlinda M, Culine S, Bastuji-Garin S, Canoui-Poitrine F; ELCAPA Study Group (2014) Assessment of solid cancer treatment feasibility in older patients: a prospective cohort study. *Oncologist* 19(3):275-82

- Lee JH, Wu HG, Kim HJ, Kim DW, Lee SH, Kim TM, Kim YW, Heo DS (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):242-50.
- Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, Trimble EL, Kaplan R, Montello MJ, Housman MG, Escarce JJ (2003) Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 21(7):1383-9.
- Lichtman SM (1995) Physiological aspects of aging. Implications for the treatment of cancer. *Drugs Aging* 7(3):212-25.
- Maas HA, Lemmens VE, Nijhuis PH et al. (2013) Benefits and drawbacks of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer patients aged 75 years and older. *Eur J Surg Oncol* 39: 1087–1093
- Mangiola A, Maira G, De Bonis P, Porso M, Pettorini B, Sabatino G, Anile C (2006) Glioblastoma multiforme in the Elderly: a therapeutic challenge. *J Neurooncol* 76(2):159-63.
- Mantello G, Berardi R, Cardinali M et al. (2005) Feasibility of preoperative chemoradiation in rectal cancer patients aged 70 and older. *J Exp Clin Cancer Res* 24: 541–546. 71.
- Masuda K, Matsuura K, Withers HR, Hunter N (1986) Age dependency of response of the mouse skin to single and multifractionated gamma irradiation. *Radiother Oncol* 7(2):147-53.
- Metges JP, Eschwege F, de Crevoisier R, Lusinchi A, Bourhis J, Wibault P (2000) Radiotherapy in head and neck cancer in the Elderly: a challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 34(3):195-203.
- Mitsubishi N, Niibe H, Hayakawa K et al. (1992) Radiation therapy for malignant tumors in patients 80 years of age or older. *J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol* 4: 179-187,
- Mitsubishi N, Hayakawa K, Yamakawa M, Sakurai H, Saito Y, Hasegawa M, Akimoto T, Hayakawa K, Niibe H (1999) Cancer in patients aged 90 years or older: radiation therapy. *Radiology* 211(3):829-33.
- Muss HB, Biganzoli L, Sargent DJ, Aapro M (2007) Adjuvant therapy in the Elderly: making the right decision. *J Clin Oncol* 25(14):1870-5.
- Naito Y, Mukai H, Nagai S (2010) Elderly breast cancer therapy: a Japanese experience. *Jpn J Clin Oncol* 40(8):717-21.
- National Comprehensive Cancer Network (2015) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: "Older Adult Oncology", Version 1; [Online im Internet] URL: www.nccn.org
- Nieder C, Engljähringer K, Angelo K (2014) Impact of comorbidity on survival after palliative radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 190(12):1149-53.
- Ortholan C, Benezery K, Dassonville O, Poissonnet G, Bozec A, Guiochet N, Belkacemi Y (2011) A specific approach for Elderly patients with head and neck cancer. *Anticancer Drugs* 22(7):647-55.

- Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J (1998) Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 16(1):139-44.
- Overcash JA, Beckstead J, Moody L, Extermann M, Cobb S (2006) The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA) for use in the older cancer patient as a prescreen: scoring and interpretation. *Crit Rev Oncol Hematol* 59(3):205-10.
- Pal SK, Hurria A (2010) Impact of age, sex, and comorbidity on cancer therapy and disease progression. *J Clin Oncol* 28(26):4086-93.
- Pallis AG, Fortpied C, Wedding U, Van Nes MC, Penninckx B, Ring A, Lacombe D, Monfardini S, Scalliet P, Wildiers H (2010 b) EORTC Elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer* 46 (9):1502-13.
- Pallis AG, Ring A, Fortpied C, Penninckx B, Van Nes MC, Wedding U, Vonminckwitz G, Johnson CD, Wyld L, Timmer-Bonte A, Bonnetain F, Repetto L, Aapro M, Luciani A, Wildiers H (2011) EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors. *Ann Oncol* 22(8):1922-6
- Pallis AG, Wedding U, Lacombe D, Soubeyran P, Wildiers H (2010 a) Questionnaires and instruments for a multidimensional assessment of the older cancer patient: what clinicians need to know? *Eur J Cancer* 46(6):1019-25.
- Patterson CJ, Hocking M, Bond M, Teale C (1998) Retrospective study of radiotherapy for lung cancer in patients aged 75 years and over. *Age Ageing* 27(4):515-8.
- Pignon T, Horiot JC, Van den Bogaert W, Van Glabbeke M, Scalliet P (1996) No age limit for radical radiotherapy in head and neck tumours. *Eur J Cancer* 32 A(12):2075-81.
- Pignon T, Rafaramino F, Scalliet P (2000) Cancer and the Elderly. Management. Decision aspects. *Rev Med Interne* 21(9):765-76.
- Pignon T, Scalliet P (1998) Radiotherapy in the Elderly. *Eur J Surg Oncol* 24(5):407-11.
- Pijls-Johannesma MC, Pijpe A, Kempen GI, Lambin P, Dagnelie PC (2005) Health related quality of life assessment instruments: a prospective study on preference and acceptability among cancer patients referred for radiotherapy. *Eur J Cancer* 41(15):2250-6.
- Quaglia A, Tavilla A, Shack L, Brenner H, Janssen-Heijnen M, Allemani C, Colonna M, Grande E, Grosclaude P, Vercelli M; EURO CARE Working Group (2009) The cancer survival gap between Elderly and middle-aged patients in Europe is widening. *Eur J Cancer* 45(6):1006-16.
- Quipourt V, Jooste V, Cottet V, Faivre J, Bouvier AM (2011) Comorbidities alone do not explain the undertreatment of colorectal cancer in older adults: a French population-based study. *J Am Geriatr Soc* 59(4):694-8.
- Rao A, Cohen HJ (2004) Symptom management in the Elderly cancer patient: fatigue, pain, and depression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 32:150-7
- Read WL, Tierney RM, Page NC, Costas I, Govindan R, Spitznagel EL, Piccirillo JF (2004) Differential prognostic impact of comorbidity. *J Clin Oncol* 22(15):3099-103.

Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, Parodi S, Dal Lago D, Gioia F, Monfardini S, Aapro MS, Serraino D, Zagonel V (2002) Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in Elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 20(2):494-502.

Robert Koch Institut (2011) Allgemeines zu gesundheitsbezogener Lebensqualität (Definition) [Online im Internet]:
URL:http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesundAZ/Content/G/Gesbez_Lebensqualitaet/Inhalt/Lebensqualitaet.html
[Abrufdatum: 17.11.15]

Robert Koch-Institut (RKI, Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID, Hrsg). *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 9. Ausgabe, Berlin, 2013, S. 16-23 (ISBN 978-3-89606-221-5)

Rosen EM, Goldberg ID, Myrick KV, Levenson SE (1985) Radiation survival of vascular smooth muscle cells as a function of age. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*. 48(1):71-9.

Rudat V, Dietz A, Conradt C, Weber KJ, Flentje M (1997) In vitro radiosensitivity of primary human fibroblasts. Lack of correlation with acute radiation toxicity in patients with head and neck cancer. *Radiother Oncol* 43(2):181-8.

Sadat F, Wienke A, Dunst J, Kuhnt T (2012) Survival of patients with head and neck cancer. Impact of physical status and comorbidities. *Strahlenther Onkol* 188(1):62-70.

Sadura A, Pater J, Osoba D, Levine M, Palmer M, Bennett K (1992) Quality-of-life assessment: patient compliance with questionnaire completion. *J Natl Cancer Inst* 84(13):1023-6.

Satariano WA, Ragland DR (1994) The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med* 120(2):104-10.

Schild SE, Stella PJ, Geyer SM, Bonner JA, McGinnis WL, Mailliard JA, Brindle J, Jatoi A, Jett JR; North Central Cancer Treatment Group (2003) The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the Elderly. *J Clin Oncol* 21(17):3201-6.

Schnurr S. Singularisierung im Alter. Altern im Kontext des demographischen Wandels. LIT Verlag, Berlin 2011, S.78-81, 96-101

Schwartz KL, Alibhai SM, Tomlinson G, Naglie G, Krahn MD (2003) Continued undertreatment of older men with localized prostate cancer. *Urology* 62(5):860-5.

Schwarz R, Hinz A (2001) Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer* 37(11):1345-51.

Serra-Rexach JA, Jimenez AB, García-Alhambra MA, Pla R, Vidán M, Rodríguez P, Ortiz J, García-Alfonso P, Martín M (2012) Differences in the therapeutic approach to colorectal cancer in young and Elderly patients. *Oncologist* 17(10):1277-85.

Smith GL, Smith BD (2014) Radiation treatment in older patients: a framework for clinical decision making. *J Clin Oncol* 32(24):2669-78.

Statistische Ämter des Bundes und der Länder (Hrsg), Demografischer Wandel in Deutschland: Bevölkerungs- und Haushaltsentwicklung im Bund und in den Ländern, Heft 1, Wiesbaden 2011, S.28-32

Statistische Ämter des Bundes und der Länder (Hrsg) Seniorinnen und Senioren in Deutschland (Ergebnisse aus Zensus 2011), Statistisches Amt für Hamburg und Schleswig-Holstein, 2014, S. 1-4

[Online im Internet]: URL: <http://www.statistik-portal.de/Statistik-Portal/Senioren.pdf>
[Abrufdatum: 16.11.2015]

Statistisches Bundesamt. Generationensterbetafeln für Deutschland Modellrechnungen für die Geburtsjahrgänge 1896-2009. Wiesbaden 2011: Artikelnummer: 5126101119004, S.1-5; 73, 302 [Online im Internet]: URL:

https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/Generationssterbetafeln5126101119004.pdf?__blob=publicationFile [Abrufdatum: 16.11.2015]

Statistisches Bundesamt. Todesursachen: Sterbefälle 2013 nach ausgewählten Todesursachen, Altersgruppen und Geschlecht. Wiesbaden 2014: Fachserie 12, Reihe 4, S-1-4

[Online im Internet] URL:
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/EckdatenTU.html> [Abrufdatum: 16.11.2015]

Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorrausberechnung (Annahmen G1/L1/W1): 2015 [Online im Internet] URL: <https://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>
[Abrufdatum: 16.11.2015]

Stornes T, Wibe A, Romundstad PR, Endreseth BH (2014) Outcomes of rectal cancer treatment--influence of age? *Int J Colorectal Dis.* 29(7):825-34

Sze HC, Ng WT, Chan OS, Shum TC, Chan LL, Lee AW (2012) Radical radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma in Elderly patients: the importance of co-morbidity assessment. *Oral Oncol* 48(2):162-7.

Talarico L, Chen G, Pazdur R (2004) Enrollment of Elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol* 22(22):4626-31.

Tesch-Römer C, Engstler H, Wurm S, Hoff A, Engstler H, Motel-Klingebiel A: Der Alterssurvey: Beobachtung gesellschaftlichen Wandels und Analyse individueller Veränderungen. In: Tesch-Römer C, Engstler H, Wurm S (Hrsg.): *Altwerden in Deutschland. Sozialer Wandel und individuelle Entwicklung in der zweiten Lebenshälfte.* Wiesbaden, VS Verlag 2006, S.11

Thomé B, Dykes AK, Hallberg IR (2004) Quality of life in old people with and without cancer. *Qual Life Res* 13(6):1067-80.

Townsley CA, Selby R, Siu LL (2005) Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials. *J Clin Oncol* 23(13):3112-24.

Trimble EL, Carter CL, Cain D, Freidlin B, Ungerleider RS, Friedman MA (1994) Representation of older patients in cancer treatment trials. *Cancer* 74(7 Suppl):2208-14.

Turgeon GA, Souhami L, Cury FL et al. (2014) Hypofractionated intensity modulated radiation therapy in combined modality treatment for bladder preservation in Elderly patients with invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88:326–331

van de Poll-Franse LV, Mols F, Gundy CM, Creutzberg CL, Nout RA, Verdonck-de Leeuw IM, Taphoorn MJ, Aaronson NK (2011) Normative data for the EORTC QLQ-C30 and EORTC-sexuality items in the general Dutch population. *Eur J Cancer* 47(5):667-75.

Van Leeuwen BL, Rosenkranz KM, Feng LL, Bedrosian I, Hartmann K, Hunt KK, Kuerer HM, Ross M, Singletary SE, Babiera GV; Department of Surgical Oncology, MD Anderson Cancer Center (2011) The effect of under-treatment of breast cancer in women 80 years of age and older. *Crit Rev Oncol Hematol* 79(3):315-20.

Vissers PA, Thong MS, Pouwer F, Zanders MM, Coebergh JW, van de Poll-Franse LV (2013) The impact of comorbidity on Health-Related Quality of Life among cancer survivors: analyses of data from the PROFILES registry. *J Cancer Surviv* 7(4):602-13.

Vogel C, Motel-Klingebiel A: Rückkehr der Altersarmut? In: Altern im sozialen Wandel. Rückkehr der Altersarmut? Vogel C, Motel-Klingebiel A (Hrsg.), Springer Fachmedien, Wiesbaden, 2013; eBOOK: DOI 10.1007/978-3-531-18714-3, S.13-23

Vulto AJ, Lemmens VE, Louwman MW, Janssen-Heijnen ML, Poortmans PH, Lybeert ML, Coebergh JW (2006) The influence of age and comorbidity on receiving radiotherapy as part of primary treatment for cancer in South Netherlands, 1995 to 2002. *Cancer* 106(12):2734-42.

Waldmann A, Schubert D, Katalinic A (2013) Normative data of the EORTC QLQ-C30 for the German population: a population-based survey. *PLoS One* 8(9):e74149.

Wasil T, Lichtman SM, Gupta V, Rush S (2000) Radiation therapy in cancer patients 80 years of age and older. *Am J Clin Oncol* 23(5):526-30.

Wedding U, Pientka L, Höffken K (2007 a) Quality-of-life in Elderly patients with cancer: a short review. *Eur J Cancer* 43(15):2203-10.

Wedding U, Röhrig B, Klippstein A, Pientka L, Höffken K (2007 b) Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 133(12):945-50.

Wheelwright S, Darlington AS, Fitzsimmons D, Fayers P, Arraras JI, Bonnetain F, Brain E, Bredart A, Chie WC, Giesinger J, Hammerlid E, O'Connor SJ, Oerlemans S, Pallis A, Reed M, Singhal N, Vassiliou V, Young T, Johnson C (2013) International validation of the EORTC QLQ-ELD14 questionnaire for assessment of health-related quality of life Elderly patients with cancer. *Br J Cancer* 109(4):852-8

- Winkelmann N, Petersen I, Kiehntopf M, Fricke HJ, Hochhaus A, Wedding U (2011) Results of comprehensive geriatric assessment effect survival in patients with malignant lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 137(4):733-8.
- Wong J, Xu B, Yeung HN, Roeland EJ, Martinez ME, Le QT, Mell LK, Murphy JD (2014) Age disparity in palliative radiation therapy among patients with advanced cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90(1):224-30.
- World Health Organization Quality Of Life (WHOQOL) Group (1997) Measuring quality of life. WHO/MSA/MNH/PSF/97.4
- Yancik R (1997) Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer* 80 (7):1273-83
- Yee KW, Pater JL, Pho L, Zee B, Siu LL (2003) Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: why is age a barrier? *J Clin Oncol* 21(8):1618-23
- Yellen SB, Cella DF, Leslie WT (1994) Age and clinical decision making in oncology patients. *J Natl Cancer Inst* 86(23):1766-70.
- Yoon H, Kim Y, Lim YO, Lee HJ, Choi K (2014) Factors affecting quality of life of older adults with cancer in Korea. *Geriatr Gerontol Int.* 32: 150-7
- Yun YH, Kim SH, Lee KM, Park SM, Kim YM (2007) Age, sex and comorbidities were considered in comparing reference data for health-related quality of life in the general and cancer populations. *J Clin Epidemiol* 60(11):1164-75
- Zachariah B, Balducci L, Venkattaramanabalaji GV, Casey L, Greenberg HM, DelRegato JA (1997) Radiotherapy for cancer patients aged 80 and older: a study of effectiveness and side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39(5):1125-9.

8 Thesen

1. Innerhalb des sehr alten Patientenkollektivs wurde die Mehrheit der Patienten in bereits fortgeschrittenem Tumorstadium (UICC III, IV: 75,5 % vs. 24,5 % lokalem Stadium UICC I, II) und in palliativer Therapieintention (54,8 % vs. 45,2 % kurativ) behandelt.
2. Die Strahlentherapie wurde vorwiegend als definitive Therapie durchgeführt (70,4 %), deutlich seltener als adjuvante/additive Therapieoption, hypofraktionierte Konzepte fanden breite Anwendung.
3. Das mediane Überleben des retrospektiven Kollektivs ≥ 80 -Jähriger lag bei 7,8 Monaten. Der größte Unterschied im Überleben in univariater Analyse zeigte sich zwischen Patienten in kurativer und palliativer Therapieintention (medianes Überleben: 26,9 vs. 5,2 Monate).
4. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigten die Parameter Erkrankungsstadium, Gesamtdosis, Performance-Score und das Geschlecht einen signifikanten, unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben: Es konnte allerdings kein eindeutiger Einfluss der Komorbidität auf das Überleben nachgewiesen werden.
5. Mithilfe des neuen „Elderly“-Moduls EORTC QLQ-ELD 14 wurden erstmalig zusätzlich zur allgemeinen LQ altersspezifische Daten generiert und longitudinal erfasst.
6. Die führenden Symptome zum Behandlungsbeginn in dem sehr alten Patientenkollektiv waren Fatigue, Schmerz und Appetitlosigkeit, gefolgt von Schlaflosigkeit und Obstipation.
7. Im Vergleich der neuerlichen LQ-Daten der „Normalbevölkerung“ der gleichen Altersgruppe wurden nur geringe Unterschiede detektiert.
8. Im Zeitintervall zwischen Beginn (t1) und Ende der RT (t2) blieb die HRQOL konstant.
9. Nach 6 Monaten zeigten sich eine signifikante Verschlechterung in den Dimensionen körperliche- und Rollenfunktion (QLQ-C30) sowie die Zunahme von Zukunftsängsten, Belastung durch die Erkrankung und geringere familiäre Unterstützung (QLQ-ELD 14).
10. Das neue Modul fokussiert somit relevante emotionale und soziale Belange, wobei die in diesem Zusammenhang gewonnenen Daten einen erhöhten Interventionsbedarf an verbesserter Supportivtherapie, psychoonkologischer und geriatrischer Betreuung für sehr alte Tumorpatienten nahelegen.

9 Anhang



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Universitätsklinik f. Strahlentherapie
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Dryanderstr. 4
06110 Halle / Saale
Tel. 0345/557-4310

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Patienten-Nr.: _____

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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

Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden

Patienten-Nr.: _ _ _ _

Universitätsklinik f. Strahlentherapie
 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
 Dryanderstr. 4
 06110 Halle / Saale
 Tel. 0345/557-4310



EORTC QLQ-ELD15

Geben Sie bitte an in welchem Ausmaß Sie in der letzten Woche die folgenden Symptome oder Probleme hatten. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Hatten Sie Schwierigkeiten mit Treppen oder Stufen steigen?	1	2	3	4
32. Hatten Sie Probleme mit Ihren Gelenken (z.B. Steifigkeit oder Schmerzen)?	1	2	3	4
33. Fühlten Sie sich auf Ihren Füßen unsicher?	1	2	3	4
34. Benötigten Sie Hilfe mit Haushaltstätigkeiten wie putzen oder einkaufen?	1	2	3	4
35. Ist Ihre Beziehung zu Ihrer Familie enger geworden? O Trifft nicht zu	1	2	3	4
36. Fühlten Sie sich in der Lage mit Ihrer Familie über Ihre Erkrankung zu sprechen? O Trifft nicht zu	1	2	3	4
37. Haben Sie sich Sorgen gemacht wie Ihre Familie mit Ihrer Erkrankung und Behandlung fertig wird? O Trifft nicht zu	1	2	3	4
38. Haben Sie sich Sorgen gemacht über die Zukunft von Leuten, die Ihnen wichtig sind?	1	2	3	4
39. Haben Sie sich Sorgen über Ihre zukünftige Gesundheit gemacht?	1	2	3	4
40. Fühlten Sie sich in Hinblick auf die Zukunft unsicher?	1	2	3	4
41. Haben Sie sich Sorgen gemacht über das, was zum Lebensende hin passieren könnte?	1	2	3	4
42. Hatten Sie in der letzten Woche positive Erwartungen an Ihr Leben?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
43. Haben Sie sich motiviert gefühlt die üblichen Hobbies und Aktivitäten fortzusetzen?	1	2	3	4
44. Wie sehr war Ihre Erkrankung eine Belastung für Sie?	1	2	3	4
45. Wie sehr war Ihre Behandlung eine Belastung für Sie?	1	2	3	4

Checkliste

Name:

Geburtsdatum:

Physik ID:

Laufende Nummer:

Aufnahmedatum:

- **Geschlecht:** männlich weiblich
- **Alter bei Aufnahme:** Jahre
- **Familienstand:** verheiratet verwitwet ledig
 getrennt/geschieden Lebenspartner
- **Lebenssituation: (vor Therapie)** lebt zuhause Hilfe von Verwandten/Angehörigen/Lebenspartner ja nein
Hilfe von Pflegedienst ja nein
 lebt bei Angehörigen
 lebt in Einrichtung (Pflegeheim, Altersheim)
- **Lebenssituation: (nach Therapie)** lebt zuhause Hilfe von Verwandten/Angehörigen/Lebenspartner ja nein
Hilfe von Pflegedienst ja nein
 lebt bei Angehörigen
 lebt in Einrichtung (Pflegeheim, Altersheim)

- **Komorbiditäten zur Erhebung des CCI`s:**

- a) Myokardinfarkt kongestiver Herzfehler periphere arterielle Verschlusskrankheit zerebrovaskuläre Erkrankung Demenz COPD Konnektive Gewebskrankung Peptisches Ulkus Leichte Lebererkrankung Diabetes mellitus
- b) Hemiplegie schwere Nierenerkrankung Diabetes mit Organdestruktion Tumor (innerhalb der letzten 5 J.) Lymphom Leukämie
- c) Metastasierter Tumor AIDS

Karnofsky Index (bei Vorstellung):

- **Tumor:** *Diagnosedatum (Histo):*
Art:
Lokalisation:
Grading: G0 G1 G2 G3
Tumorsektion: ja - Datum der Operation: nein
Resektion: R0 R1 R2
- **TNM (vor Behandlungsbeginn):** T
N
M
- **Behandlungsindikation:** kurativ: definitive RT adjuvante RT
 palliativ

- **Behandlungskonzept:**
 - Durchführung RT ja nein: nur Beratung Ablehnung der Therapie
 - Brachytherapie Teletherapie
 - Therapie: ambulant stationär kombiniert
 - kombinierte Radiochemotherapie ja: Zytostatikum..... nein
 - Fraktionierung: EinzeldosisGy
Gesamtdosis.....Gy
 - Datum Beginn der Behandlung: _____ Datum Ende der Behandlung: _____

- **Verlauf der Therapie:** abgeschlossen
 - abgebrochen: verstorben unter Therapie wg. Toxizität der Behandlung
 - wg. AZ-Verschlechterung/Progredienz

- **Nebenwirkungen:**
 - Übelkeiten ja nein
 - Erbrechen ja nein
 - Dysphagie ja nein
 - Gewichtsabnahme ja- Gewicht bei Beginn: _____ am Ende: _____
 nein
 - Erythem/ Epitheliolysen ja nein
 - Diarrhoe ja nein
 - AZ-Verschlechterung ja nein
 - Schmerzen ja nein
 - Appetitlosigkeit ja nein
 - Schlafprobleme ja nein

 - Behandlung gut toleriert ja nein

 - CTCAE°:
nach 4-6 Monaten: gebessert verschlechtert stabil

- **Ergebnis:**
 - Patient verstorben* ja- Sterbedatum: _____ nein- Datum last seen: _____
 - Tod tumorbedingt: ja (lokales Rez.) ja (Fernmetastasen)
 nein nicht bekannt
 - verstorben an Begleiterkrankungen ja nein
 - Symptomlinderung* ja nein
 - lokaler Tumorprogress* ja *Datum Bildgebung:* _____
 nicht bekannt
 kein lokaler Progress bis Tod/last seen
 - weitere Fernmetastasen nach der Therapie:*
 ja *welche:* _____
Datum: _____
 nein

LEBENS LAUF

DATEN ZUR PERSON

Name	Anne Kaufmann
Adresse	Lange-Geismar-Straße 17, 37073 Göttingen
Geburtsdatum	18.10.1989
Geburtsort	Karl-Marx-Stadt (jetzt Chemnitz)
Konfession	evangelisch
Familienstand	ledig

SCHULBILDUNG

1996-2000	Pestalozzi Grundschule, Hohenstein-Ernstthal
2000-2008	G.-E. Lessing-Gymnasium, Hohenstein-Ernstthal
07/2008	Allgemeine Hochschulreife, Note: 1,6

UNIVERSITÄTSAUSBILDUNG

seit 10/2008	Studium der Humanmedizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
SS 2010	Wahlfach Endokrinologie und Reproduktionsbiologie
09/2010	Physikum (Erstes Staatsexamen), Note: gut (2,0)
SS 2011	Wahlfach Geburtshilfe
SS 2012	Wahlfach Internistische Intensivmedizin
SS 2013 - SS 2014	Praktisches Jahr
07.-09.10.2014	schriftliche Examensprüfung (Zweites Staatsexamen), Note: 1
27.-28.10.2014	mündliche Examensprüfung (Zweites Staatsexamen), Note: 2

PFLEGEPRAKTIKA

09/2008 - 10/2008	Intermediate Care (IMC), Klinikum Chemnitz
03/2009	Klinik für Thorax-, Gefäß- und endovaskuläre Chirurgie, Klinikum Chemnitz
08/2009 - 9/2009	Klinik für Innere Medizin, DRK Krankenhaus Lichtenstein

FAMULATUREN

02/2011	Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Halle/Saale
08/2011	Department of Internal Medicine, Department of Obstetrics, Katutura State Hospital, Windhoek, Namibia
09/2011	Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Psychotherapie Dr. med. Reinhardt, Halle/Saale
02/2012	Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Halle/Saale
08/2012	Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern
09/2012	Praxis für Allgemeinmedizin Dipl. med. Augustin, Halle/Saale

PRAKTISCHES JAHR

- 08/2013 – 12/2013 Klinik für Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Halle/Saale (1 Monat)
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Diakoniekrankenhaus Halle/Saale
(3 Monate)
- 12/2013 – 03/2014 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Neue Frauenklinik, Kantonsspital Luzern
- 03/2014 – 07/2014 Klinik für Innere Medizin (Abteilung Kardiologie/Angiologie, internistische
Intensivmedizin, Zentrale Notaufnahme), Universitätsklinikum Halle/Saale

WEITERE MEDIZINISCHE TÄTIGKEITEN

- SS 2010 Studentische Hilfwissenschaftlerin im Gehirnpräparationskurs,
Institut für Anatomie und Zellbiologie, Medizinische Fakultät
- SS 2011 Studentische Hilfwissenschaftlerin im mikroanatomisch-histologischen Kurs, Institut
für Anatomie und Zellbiologie, Medizinische Fakultät
- 10/2011-07/2012 Studentische Hilfskraft an der Klinik für fachübergreifende Frührehabilitation/
Neurozentrum, BG-Kliniken Bergmannstrost Halle/Saale

BERUFLICHE TÄTIGKEIT

- seit 03/2015 Ärztin in Weiterbildung: Universitätsfrauenklinik Göttingen, Prof. Emons (Direktor)

ZUSATZQUALIFIKATIONEN

SPSS/Statistik Kenntnisse, Fremdsprachen (Englisch, Französisch, Latein)

Göttingen, den 31.01.2016

Selbständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche

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.

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

Göttingen, den 31.01.16

Danksagung

Mein größter Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. habil. D. Vordermark für die Überlassung des interessanten und hoch aktuellen Themas dieser Promotionsarbeit. Ich bedanke mich für Ihre Unterstützung während der gesamten Zeit, die wertvollen Ratschläge, angenehme Zusammenarbeit und für die Möglichkeit der Präsentation meiner Ergebnisse auf dem DEGRO-Kongress 2013 in Berlin.

Außerdem gilt mein Dank dem gesamten Stationsteam der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Halle (Saale) für ihre Hilfe bei der Patientenrekrutierung und der Datenerhebung.

Frau Wolf danke ich ganz besonders für die mühsame Hilfe bei der Bereitstellung der Patientenakten aus dem Archiv.

Dipl.-Psych. Janine Ullrich danke ich für die Unterstützung bei der Datenerhebung und interessante Diskussionen zum Thema Psychoonkologie und Herrn Ostheimer für die Hilfe bei Fragen zur Statistik.

Vielen Dank an alle Patienten und Angehörige, die sich Zeit für die Befragungen genommen hatten.

Ich danke meinen Freunden, die mir mit Verständnis und Geduld die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglichten.

Aus ganzem Herzen danke ich meiner Familie, die mir während der Anfertigung immerzu unterstützend, ermutigend und liebevoll zur Seite stand.