

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

**Klinik und Poliklinik für
Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)**

Verträglichkeit und Effektivität von Radiochemotherapie bei älteren
Patienten mit malignen Tumoren im Kopf- und Halsbereich,
Ösophaguskarzinom und
nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom

Anika Christiane Katharina Tholen

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.- Doz. Dr. H. C.-W. E. Geinitz
2. Univ.-Prof. Dr. M. Molls

Die Dissertation wurde am 08.02.2010 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.02.2011
angenommen.

gewidmet
meinen Eltern

1. Einleitung	1
1.1 Demographische Entwicklung und Alterstruktur in Deutschland und ihre Folgen für die Onkologie	1
1.2 Epidemiologie, Therapieleitlinien und Prognose von malignen Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Ösophaguskarzinom und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom	2
1.2.1 Karzinome des Mund- und Rachenraums sowie des Kehlkopfes	2
1.2.2 Ösophaguskarzinom	5
1.2.3 Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom.....	7
1.3 Nebenwirkungen von Strahlentherapie und Radiochemotherapie im Kopf-, Hals- und Thoraxbereich	9
1.4 Effektivität und Verträglichkeit von alleiniger Strahlentherapie und Radiochemotherapie im Alter	11
1.4.1 Alleinige Strahlentherapie.....	11
1.4.2 Radiochemotherapie	12
1.5 Zielsetzung	13
2. Material und Methoden	14
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	14
2.2 Therapieplanung und Bestrahlungstechnik	15
2.3 Dosiskonzepte	15
2.4 Variablen	16
2.4.1 Tumorlokalisierung und -ausdehnung.....	16
2.4.2 Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen.....	18
2.4.3 Therapiedurchführung	20
2.4.4 Therapieverträglichkeit	20
2.4.5 Therapieeffektivität	21
2.5 Methodik der Datenerhebung	21
2.6 Methodik der Datenauswertung und statistische Methoden	22
3. Ergebnisse	23
3.1 Tumorlokalisierung, Tumorstadium und Grading	23
3.2 Alter	26
3.3 Geschlecht und Body-Mass-Index	27
3.4 Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen und Lungenfunktion	28
3.4 Therapiedurchführung	31
3.4.1 Gesamtdosis	31
3.4.2 Behandlungsindikation und -konzept.....	32
3.4.3 Behandlungszeitraum.....	33
3.4.4 Zusätzliche Therapieformen	34
3.4.5 Chemotherapieschemata	35
3.5 Therapieverträglichkeit	36
3.5.1 Maximale nicht-hämatologische Akuttoxizität in der Gesamtgruppe	36
3.5.2 Akute nicht-hämatologische Nebenwirkungen in der Radiochemotherapiegruppe.....	37
3.5.3 Maximale hämatologische Akuttoxizität in der Gesamtgruppe	39

3.5.4	Akute hämatologische Nebenwirkungen in der Radiochemotherapiegruppe	41
3.5.3	Chronische Toxizität	42
3.6	Therapieeffektivität	44
3.6.1	Nachbeobachtungszeit, Gesamt- und krankheitsspezifisches Überleben	44
3.6.2	Lokoregionäre Rezidivrate und Auftreten von Fernmetastasen	48
4.	Diskussion	52
4.1	Verträglichkeit und Effektivität der Radiochemotherapie	53
4.1.1	Kopf- und Halstumoren	53
4.1.2	Ösophaguskarzinom	54
4.1.3	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	56
4.2	Radiochemotherapie und Strahlentherapie im Vergleich	60
4.3	Kritische Bewertung der Studie	62
4.4	Konklusion	63
5.	Zusammenfassung	64
6.	Literaturverzeichnis	66
7.	Anhang	71
7.1	Beurteilung akuter Nebenwirkungen (nach CTC)	71
7.2	Beurteilung chronischer Nebenwirkungen (nach RTOG)	72
7.3	Sydney Swallow Questionnaire	73
8.	Abkürzungsverzeichnis	75
9.	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	76
9.1	Tabellen	76
9.2	Abbildungen	77
10.	Danksagung	78

1. Einleitung

1.1 Demographische Entwicklung und Alterstruktur in Deutschland und ihre Folgen für die Onkologie

Seitdem 1871 begonnen wurde, Sterblichkeitsverhältnisse in Deutschland mit Hilfe von Periodentafeln zu erfassen, konnte Jahr für Jahr ein Anstieg der Lebenserwartung in der Bevölkerung festgestellt werden. Gründe hierfür waren vornehmlich die, im Laufe des letzten Jahrhunderts deutlich besser gewordenen hygienischen und sozialen Bedingungen sowie der kontinuierliche Fortschritt in der Medizin. War die höhere Lebenserwartung bis 1950 hauptsächlich auf die sinkende Säuglingssterblichkeit zurückzuführen, so ist ab der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts auch eine Verlängerung der Lebenszeit älterer Menschen zu verzeichnen.

Neueste Berechnungen des statistischen Bundesamts konnten diesen Trend bestätigen. Unter Berücksichtigung des demographischen Verlaufs ab 1970 wurden Schätzungen zur Sterblichkeitsentwicklung bis 2050 gemacht, wobei ein, den letzten 30 Jahren vergleichbares Fortschreiten der medizinischen Entwicklung vorausgesetzt wurde. Die durchschnittliche Lebenserwartung lag 2002/2004 für einen Mann bei 76 Jahren, für eine Frau bei 82 Jahren. Den Schätzungen zufolge wird bis zum Jahr 2050 ein Anstieg der Lebensdauer von durchschnittlich 9,5 Jahren bei Männern beziehungsweise 8,3 Jahren bei Frauen erwartet [22].

Auch für ältere Personen soll die Lebenserwartung weiter zunehmen. Lebten 60-jährige Männer 2002/2004 im Mittel noch 20,0, gleichaltrige Frauen 24,1 Jahre, so wird die weitere mittlere Lebenszeit 60-jähriger bis 2050 voraussichtlich auf 27,2 beziehungsweise 30,3 Jahre ansteigen [22].

Alter in Jahren	Männer		Frauen	
	Inzidenz	Mortalität	Inzidenz	Mortalität
bis unter 45	54,4	12,5	82,7	14,4
45 bis unter 60	444,8	207,3	504,1	157,5
60 bis unter 75	1722,1	796,9	1002,5	449,5
75 und älter	3036,5	1999,3	1759,1	1208,0
Rohe Rate	541,4	271,2	488,5	236,4
Standardisierte Rate (a)	451,6	227,7	335,1	139,6

(a) Europastandardbevölkerung

Tab. 1.1: Krebs gesamt: Inzidenz und Mortalität nach Altersgruppen Deutschland 2002 (Fälle pro 100.000)
[12]

Mit dem Alter nehmen Inzidenz und Mortalität bösartiger Tumore exponentiell zu [28]. So treten die meisten Malignome bei Patienten auf, die 75 Jahre alt oder älter sind (Tab. 1.1) [12]. Auch für maligne Tumoren im Kopf- und Halsbereich, für das Ösophaguskarzinom und das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom findet man die höchsten Neuerkrankungsraten in diesem Altersabschnitt [12]. In den USA wird aufgrund des erwarteten Anstiegs der Lebenserwartung mit einer Verdopplung der Krebsneudiagnosen bis 2050 gerechnet, in der Bevölkerungsgruppe der über 75jährigen geht man sogar von einer Steigerung um 30 bis 43 Prozent aus [21].

1.2 Epidemiologie, Therapieleitlinien und Prognose von malignen Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Ösophaguskarzinom und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom

1.2.1 Karzinome des Mund- und Rachenraums sowie des Kehlkopfes

Karzinome des Mund- und Rachenraums umfassen bösartige Neubildungen der Lippe, der Zunge, des Mundbodens, des Gaumens, der Speicheldrüsen und des Rachens. In vorliegender Studie wurden für den Kopf- und Halsbereich Patienten mit Karzinomen der Zunge, des Mundbodens, des Gaumens, des Hypo- und Oropharynx sowie des Kehlkopfes eingeschlossen. Nasopharynkarzinome unterliegen einer anderen Tumorbilogie und werden deshalb in dieser Arbeit nicht mitberücksichtigt.

Männer sind wesentlich häufiger von Karzinomen im Bereich von Mundhöhle und Rachen betroffen als Frauen. So ist die geschätzte Neuerkrankungsrate in Deutschland für Männer mit 19,3 pro 100.000 pro Jahr ungefähr dreimal so hoch wie für Frauen (6,1 pro 100.000 pro Jahr) [12]. Damit stehen diese Krebserkrankungen bei Männern hinsichtlich ihrer Erkrankungshäufigkeit an siebter Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter für Männer liegt bei 61, das für Frauen bei 69 Jahren. An den krebsbedingten Sterbefällen haben Mund- und Rachenkarzinome einen Anteil von 4,3 % bei Männern, bei Frauen sind es ungefähr 1% [12]. Zu den Hauptrisikofaktoren gehören Tabak- und Alkoholkonsum. Raucher erkranken bis zu sechsmal häufiger als Nichtraucher, wobei die Kombination von Alkoholkonsum und Rauchen das Risiko verstärkt. Auch der orale Genuss von Tabak, wie zum Beispiel Kautabak, stellt einen Risikofaktor dar. Weitere Faktoren sind unzureichende Mundhygiene und geringer Verzehr von Obst und Gemüse [12]. Für einige Unterarten dieser Krebserkrankungen wird auch eine Beteiligung von Viren (HPV) an ihrer Entstehung diskutiert [29].

Die im Folgenden aufgeführten Angaben zur Tumorprognose stammen aus dem Datenarchiv des Tumorregisters München [71]. Die Überlebensraten entsprechen, wenn nicht anders beschrieben, der absoluten Überlebensrate, also dem Mittelwert von über einen bestimmten Zeitraum beobachteten Überlebensraten. Zur Schätzung des tumorspezifischen Überlebens gibt das Tumorregister München die Ergebnisse zusätzlich als relatives Überleben an. Es ist

definiert als Quotient von beobachtetem zu erwartetem Überleben, wobei das erwartete Überleben dem der Normalbevölkerung entspricht [71]. Alters- und Geschlechtsunterschiede von Kohorten werden korrigiert. Eine relative Überlebensrate von 100% bedeutet somit, dass die Sterblichkeit unter den Erkrankten genauso groß ist wie die Sterblichkeit der allgemeinen Bevölkerung.

Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate für Karzinome im Kopf- und Halsbereich beträgt nach den neuesten Daten des Tumorregisters München (Zeitraum 1998-2006) im Durchschnitt 44%. [71]. Sie ist für Männer mit 39% niedriger als für Frauen (52%). Abhängig von der Tumorkomplexion variieren die Prognosen. Die absolute 5-Jahresüberlebensrate für das Oropharynxkarzinom liegt bei 42%, für das Hypopharynxkarzinom bei 27% und für ein Mundhöhlenkarzinom bei 49% [71]. Auch das Tumorstadium bestimmt die Überlebenszeit, wobei mit Fortschreiten des Tumors die Überlebensrate abnimmt. Die relative 5-Jahresüberlebensrate des Hypopharynxkarzinoms für das Stadium T1 beträgt 50 %, für die Stadien T3+T4 dagegen nur 23% [71] (rote beziehungsweise braune Kurve in Abb. 1.1). Allgemeinzustand des Patienten und das Vorliegen von Begleiterkrankungen können den Verlauf der Erkrankung ebenfalls beeinflussen [9, 24, 50]

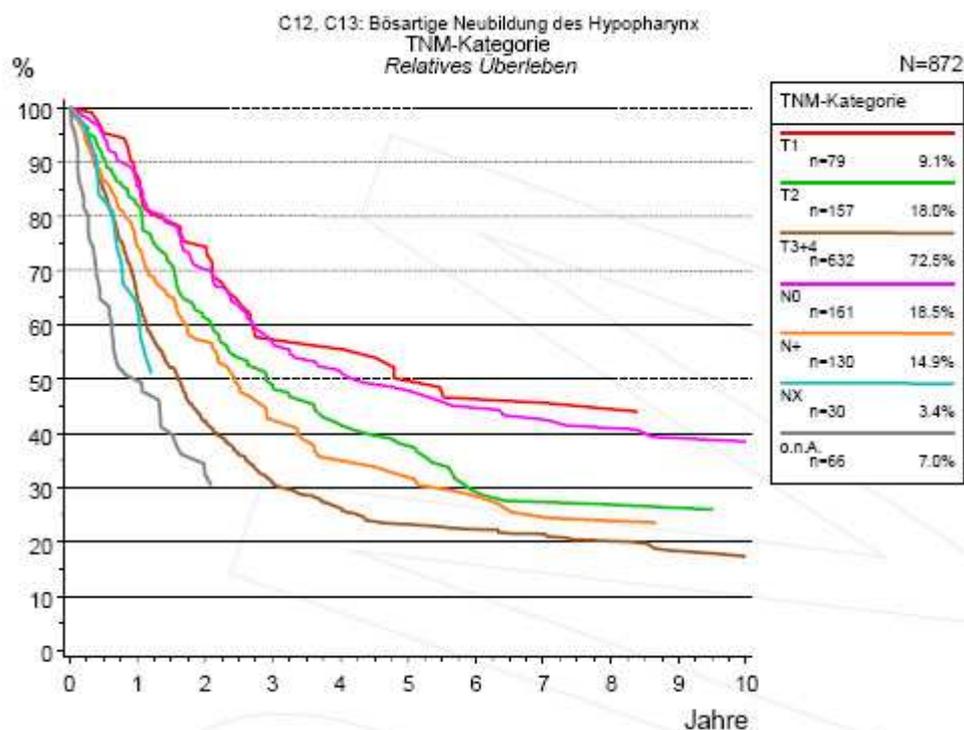


Abb. 1.1: Relatives Überleben für Hypopharynxkarzinom nach TNM-Stadium (Daten des Tumorregisters München [71]). Die Patienten können in mehreren Kategorien gezählt sein, daher ist die Summe der Prozentangaben größer als 100%.)

Kehlkopfkrebs ist der häufigste bösartige Tumor in der Kopf-Hals-Region [12]. Männer erkranken sechsmal häufiger als Frauen mit einer Inzidenz von 6,9 pro 100.000 pro Jahr. Das mittlere Erkrankungsalter für beide Geschlechter liegt bei 64 Jahren. Das Larynxkarzinom hat einen Anteil von 1,2% an der krebsbedingten Mortalität bei Männern und 0,17% bei Frauen [12].

Für die Entwicklung von Kehlkopfkrebs ist Rauchen der wichtigste Risikofaktor. In Abhängigkeit von der Menge der gerauchten Zigaretten erhöht sich das Risiko, wobei die Kombination mit Alkoholkonsum besonders schädlich ist. Dies gilt vor allem dann, wenn zusätzlich eine Minderversorgung mit Obst, eventuell auch mit Gemüse, besteht. Bekannt ist ein Zusammenhang von Tumoren des Kehlkopfes auch für eine Reihe beruflicher Expositionen wie durch Asbest, Nickel oder polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. Ein Kontakt sollte durch Schutzmaßnahmen heute nach Möglichkeit ausgeschlossen sein [12].

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Kehlkopfkrebs liegt bei durchschnittlich 64% und variiert abhängig vom Stadium [71] (Abb. 1.2). Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 58% [71].

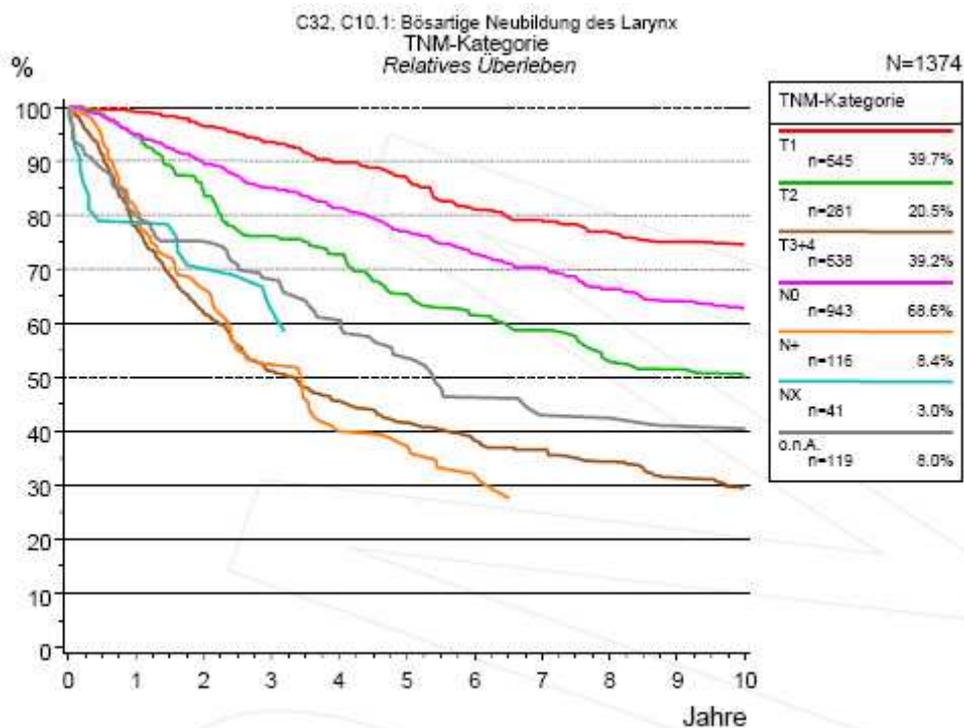


Abb. 1.2: Relatives Überleben für Larynxkarzinom nach TNM-Stadium (Daten des Tumorregisters München [71]. Die Patienten können in mehreren Kategorien gezählt sein, daher ist die Summe der Prozentangaben größer als 100%.)

Operation und Strahlentherapie stellen die Eckpfeiler der kurativen Therapie von Kopf- und Halstumoren dar [13,15, 24]. Therapieentscheidungen werden abhängig von Lokalisation und Ausdehnung des Tumors getroffen. In frühen Stadien zeigen sowohl Operation als auch Strahlentherapie ähnliche Therapieerfolge. Lokal und regional fortgeschrittene Tumoren werden bei Operabilität adjuvant bestrahlt, bei funktioneller oder technischer Inoperabilität zeigte die kombinierte Radiochemotherapie bessere Ergebnisse als die alleinige Bestrahlung [14, 74]. Bei Patienten, die sich nicht für eine Chemotherapie eignen, haben sich bei ausschließlicher Bestrahlung hyperfraktionierte oder akzelerierte Strahlentherapieschemata gegenüber einer konventionellen Fraktionierung als überlegen erwiesen [13].

1.2.2 Ösophaguskarzinom

Deutsche Männer erkranken derzeit vier- bis fünfmal häufiger an Speiseröhrenkrebs als Frauen [12]. So liegt die Neuerkrankungsrate für Männer bei 9,2 pro 100.000 pro Jahr, für Frauen bei 2,5 pro 100.000 pro Jahr. Das mittlere Erkrankungsalter für Männer beträgt 64, für Frauen 70 Jahre. An den Krebstodesfällen hat das Ösophaguskarzinom einen Anteil von 3,2% bei Männern und 1,1% bei Frauen.

Plattenepithelkarzinome der Speiseröhre sind hauptsächlich im mittleren und unteren Drittel des Ösophagus lokalisiert, nur 10–15 % befinden sich im oberen Ösophagusdrittel [12]. Die am Mageneingang entstehenden Adenokarzinome sind im unteren Ösophagusabschnitt zu finden.

Zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms der Speiseröhre zählen Alkohol- und Tabakkonsum – die Kombination beider Faktoren zeigt einen verstärkenden Effekt [12]. Adenokarzinome entstehen meist auf der Basis einer Refluxerkrankung. Der Barrett-Ösophagus beziehungsweise das Barrett-Ulkus, eine Schleimhautveränderung infolge häufigen Refluxes wird als Präkanzerose angesehen. Zumindest indirekt spielen damit ernährungsbedingte Risikofaktoren und Übergewicht ebenfalls eine Rolle. Eine familiäre Häufung von Erkrankungsfällen ist bekannt [12].

Die Überlebensraten von Patienten mit Ösophaguskarzinom gehörten lange Zeit zu den ungünstigsten aller Krebserkrankungen. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate beträgt nach neuesten Daten des Tumorregisters München (Zeitraum 1998-2006) durchschnittlich 17% [71]. Die relative und somit geschätzte krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate (siehe Kapitel 1.2.1) liegt bei etwa 19 % und variiert je nach Tumorstadium (67% für Stadium I, 15% für Stadium III) [71] (rote beziehungsweise rosa Kurve in Abb. 1.3).

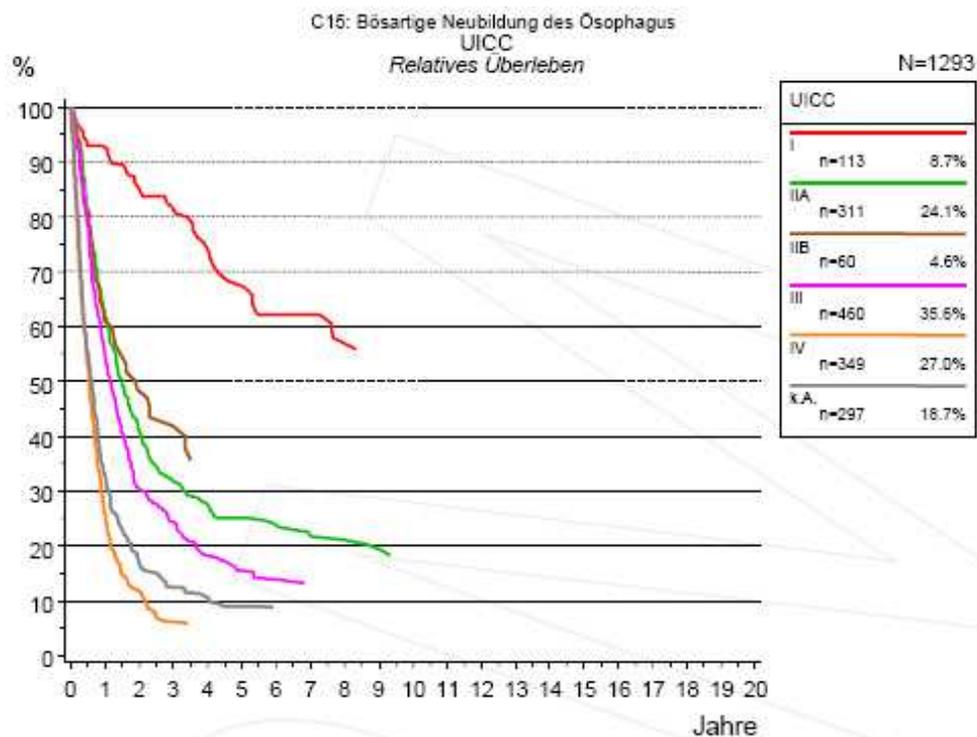


Abb. 1.3: Relatives Überleben für Ösophaguskarzinom nach UICC-Stadium
(Daten des Tumorregisters München [71]) Die Patienten können in mehreren Kategorien gezählt sein, daher ist die Summe der Prozentangaben größer als 100%.)

Die Wahl der Therapie hängt von Lokalisation und Ausdehnung des Ösophaguskarzinoms ab. Auch Faktoren wie Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen des Patienten spielen eine Rolle. In frühen Stadien ist meist die subtotale Ösophagektomie mit regionaler Lymphadenektomie Mittel der Wahl, für nicht invasive Plattenepithelkarzinome und gut differenzierte Karzinome, welche die Submukosa nicht infiltrieren, kann auch eine endoskopische Mukosaresektion ausreichend sein [63]. In fortgeschrittenen Stadien zeigte eine präoperative Radiochemotherapie bessere Ergebnisse als eine alleinige Operation [25]. Bei Entscheidung gegen ein operatives Vorgehen, sollte eine kombinierte Radiochemotherapie einer alleinigen Strahlentherapie vorgezogen werden [31, 76]. Eine Radiochemotherapie mit nachfolgender Operation ergab im Vergleich zu einer alleinigen Radiochemotherapie keinen Überlebensvorteil, jedoch waren die lokalen Kontrollraten bei Patienten mit zusätzlicher Operation höher [8, 65].

1.2.3 Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Lungenkrebs ist in Deutschland, den geschätzten Neuerkrankungszahlen des Diagnosejahres 2002 zufolge, sowohl bei Männern als auch bei Frauen die dritthäufigste maligne Erkrankung [12]. Die Neuerkrankungsrate beträgt bei Männern 80,8, bei Frauen 29,6 pro 100.000 pro Jahr. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer und Frauen etwa bei 68 Jahren und entspricht somit ungefähr dem mittleren Alter für die Entstehung von Krebs insgesamt. Das Bronchialkarzinom hat einen Anteil an den krebsbedingten Sterbefällen von 26,3% für Männer und von 10,4% für Frauen [12].

Lungenkrebs gehört zu den bösartigen Tumoren, für die der Hauptrisikofaktor seit Langem belegt ist. Bei Männern sind bis zu 90 %, bei Frauen zurzeit bis zu 60 % der Lungenkrebserkrankungen auf das aktive Rauchen zurückzuführen [12]. Dabei steigt das Erkrankungsrisiko mit den »Packungsjahren«: dem Produkt aus der Anzahl der gerauchten Zigaretten in Packungen und der Dauer des Rauchens in Jahren. Auch spielen Inhalationstiefe, Teer- und Nikotinkonzentration eine Rolle. Bei ehemaligen Rauchern sinkt das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Aufgabe des Rauchens. Ein erhöhtes Risiko liegt auch beim Passivrauchen vor. Eine regional hohe Radonbelastung in Wohnhäusern wirkt sich auf das Lungenkrebsrisiko ebenfalls aus.

Ein vergleichsweise geringer Teil aller Lungenkrebsfälle wird auf berufliche Expositionen gegenüber verschiedenen kanzerogenen Stoffen zurückgeführt (Asbest, ionisierende Strahlung/Radon, Quarzstäube und Silikoseerkrankung). Synergistische Effekte von Schadstoffen und Rauchen sind nachgewiesen [12].

Aufgrund des unterschiedlichen Ansprechens auf die Therapie, speziell die Chemotherapie, und der unterschiedlichen Tumorbiologie werden die histopathologischen Subgruppen des Bronchialkarzinoms traditionell in zwei Hauptgruppen, das nicht-kleinzellige (NSCLC) und das kleinzellige (SCLC) Bronchialkarzinom eingeteilt. Nicht-kleinzellige Karzinome machen etwa 75-80% aller Lungentumoren aus [67]. Aus Gründen der Relevanz für die vorliegende Studie wird im Folgenden nur noch auf das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom näher eingegangen.

Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate des NSCLC beträgt nach neuesten Daten des Tumorregisters München (Zeitraum 1998-2006) durchschnittlich 17% [71]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 19% [71]. Klinische prognostische Faktoren sind Tumorausdehnung, Allgemeinzustand und Gewichtsverlust in den vergangenen drei Monaten [66]. Auch Begleiterkrankungen können eine Rolle spielen [37]. Im Stadium I beträgt die relative 5-Jahresüberlebensrate 67%, im Stadium III 10% [71]. (rote beziehungsweise rosa Kurve in Abb. 1.4).

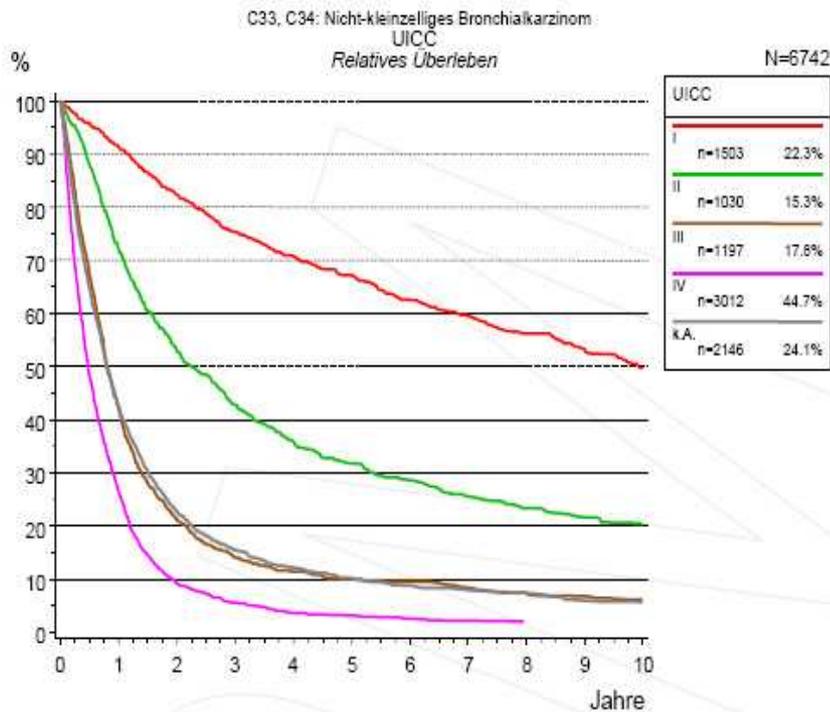


Abb. 1.4: Relatives Überleben für NSCLC nach UICC-Stadium
(Daten des Tumorregisters München [71]. Die Patienten können in mehreren Kategorien gezählt sein, daher ist die Summe der Prozentangaben größer als 100%.)

Die Behandlung des Bronchialkarzinoms hängt von Faktoren wie Ausdehnung, Lokalisation des Tumors, Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen des Patienten ab und muss individuell abgewogen werden. In frühen Stadien ist beim nicht-kleinzelligen Karzinom meist die alleinige Tumorresektion Therapie der Wahl, wobei sich in neueren Studien eine zusätzliche postoperative Chemotherapie als profitabel erwiesen hat [68]. Für funktionell inoperable Patienten im Stadium I und II erwies sich eine definitive stereotaktische Bestrahlung als effektiv mit lokalen Kontrollraten von > 80% [77, 79]. Im Stadium T3 ist das Vorgehen abhängig von der Tumorausbreitung. Bei begrenztem Mediastinalbefall mit nur einer befallenen Lymphknotenstation gelten organerhaltende Resektionen oder Pneumonektomien noch als praktikabel, in Abhängigkeit des Allgemeinzustands des Patienten kann alternativ auch eine Chemotherapie mit anschließender Bestrahlung des Mediastinums erfolgen [67]. Im Falle ausgedehnter ipsilateraler oder kontralateraler mediastinaler Lymphknotenmetastasierung oder Tumoren im Stadium T4 wird in den meisten Zentren nicht mehr operiert. Für diese Patienten kommt eine kombinierte Radiochemotherapie oder, bei Kontraindikationen gegen die Chemotherapie, auch die alleinige definitive Strahlentherapie in Frage [60, 67].

1.3 Nebenwirkungen von Strahlentherapie und Radiochemotherapie im Kopf-, Hals- und Thoraxbereich

Nebenwirkungen der Strahlentherapie werden in akute und chronische Reaktionen eingeteilt [20]. Unter akuten strahleninduzierten Nebenwirkungen versteht man Reaktionen des bestrahlten Gewebes, die innerhalb der ersten 90 Tage nach Bestrahlung auftreten. Sie betreffen vornehmlich rasch proliferierendes Gewebe (sogenanntes Umsatzgewebe) wie Epithelien und das Knochenmark. Ihr Verlauf ist dosisabhängig, wobei man eine dosisunabhängige Latenzzeit und eine dosisabhängige Manifestationsperiode unterscheidet. Chronische Nebenwirkungen treten definitionsgemäß ab 90 Tagen nach Bestrahlung auf [20]. Kardinalsymptome sind Atrophie, Telangiektasien und Fibrose. Meistens treten sie völlig unabhängig vom Schweregrad der akuten Nebenwirkungen auf, können sich aber auch als so genannte consequential late effects in Folge einer Akutreaktion manifestieren. Schwere Spätfolgen sind selten, dann aber in häufigen Fällen irreversibel.

Die häufigste strahlenbedingte Nebenwirkung bei Therapie von Malignomen im Kopf- und Halsbereich ist die Mucositis enoralis [19]. Hierbei handelt es sich um eine akute Strahlenreaktion der Mundschleimhaut, die sich in Form eines Erythems, Erosionen oder Ulzerationen bis hin zu Hämorrhagien manifestieren kann. Ursächlich für die epitheliale Reaktion mit konsekutiver Hypoplasie ist eine Beeinträchtigung der Zellneubildung in basalen und subbasalen Epithelschichten [18]. Begleiterscheinungen sind Schmerzen mit Beeinträchtigung der Nahrungsaufnahme und Gewichtsverlust. Sekundäre Infektionen können das klinische Bild verkomplizieren.

Chronische Strahlenfolgen an der Mundschleimhaut manifestieren sich in Form von Atrophie und Telangiektasien. Ihr Entstehen wird durch zahnärztliche und kieferchirurgische Maßnahmen gefördert [19].

Bei Bestrahlung des Nasenrachenraumes kann es zu Beeinträchtigungen der Speicheldrüsenfunktion kommen. Die Radioxerostomie entsteht durch eine ödembedingte Obstruktion der Drüsenausführungsgänge. Bei nachfolgendem fibrotischen Umbau kommt es zu einem consequential late effect mit irreversiblen Funktionsverlust. Symptome sind Mundtrockenheit unterschiedlicher Ausprägung, Speicheldickung und Störungen des Geschmackempfindens. Auch Schädigungen der Zähne werden begünstigt, die prätherapeutische Zahnsanierung ist deshalb im Hinblick auf die Rate an Spätfolgen von großer Bedeutung [24].

Eine Geschmacksstörung kann auch primär durch Schädigung der Geschmacksknospen auftreten. In der Regel erholt sich das Geschmacksorgan innerhalb von zwei bis vier Monaten, es kann jedoch zu einer irreversiblen Veränderung der Geschmacksqualität kommen [19]. Als weitere chronische Strahlenfolge lässt sich die Osteoradionekrose vor

allem am Unterkiefer anführen. Sie muss neben der analgetischen und antibiotischen Behandlung chirurgisch versorgt werden [19].

Bei Kehlkopfbestrahlung kann es zu vorübergehender Heiserkeit kommen, die durch eine Mukositis der Kehlkopfschleimhaut bedingt ist. Auch kommt es häufig zu Larynxödemen, die bei längerer Persistenz eine Indikation zur Laryngektomie trotz Tumorkontrolle erforderlich machen können [15]. Weitere Nebenwirkungen nach Bestrahlung von Kopf- und Halstumoren sind Radiodermatitis und Weichteilnekrosen. Außerdem kann ein submentales Lymphödem auftreten [24].

Bei Bestrahlungen im Thoraxbereich ist die Lunge häufig dosislimitierend. Eine typische akute Nebenwirkung nach Lungenbestrahlung ist die Pneumonitis, die zwei bis zehn Wochen nach Bestrahlung auftritt [56]. Sie entsteht durch Schädigung der alveolo-kapillären Membran und der Pneumozyten Typ II mit konsekutiver Abnahme der Surfactantproduktion. Auch Makrophagen und Lymphozyten sind an der Strahlenreaktion beteiligt. Klinische Symptome sind Dyspnoe, Husten und Reizhusten, zähflüssiger weißlicher Auswurf und subfebrile Temperaturen oder Fieber. Bei schwerem Verlauf kann sie zum Cor pulmonale führen. Symptomatisch therapiert wird die Pneumonitis mit Kortison, zur Prophylaxe und Behandlung einer bakteriellen Superinfektion werden Antibiotika eingesetzt.

Die Spätreaktion der Lunge, die Strahlenfibrose, kann sich nach Monaten bis Jahren entwickeln. Sie kann in seltenen Fällen zum Rechtsherzversagen führen [56].

Kardiale Spätfolgen, hauptsächlich in Form der Perikarditis sind selten [67].

Die Erstreaktion der Schleimhaut der Speiseröhre auf die Bestrahlung ist die akute Ösophagitis [80]. Die basale Schicht der ösophagealen Mukosa wird dabei geschädigt. Es kommt zu Akanthose, Keratose, Atrophie und Verlust des Epithels. Durch Gefäßdilatation entstehen Ödem und temporäre Hyperämie. Die akute radiogene Ösophagitis geht klinisch mit Dysphagie und Odynophagie einher. Eine parenterale Ernährung oder die Anlage einer PEG-Sonde kann erforderlich werden. Auch substernale Thoraxschmerzen sind möglich. Die Symptome bilden sich nach Abschluss der Strahlentherapie innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen zurück. Desweiteren kann es zu anhaltenden Motilitätsstörungen des Ösophagus mit Regurgitationen und Erbrechen kommen [63].

Späte Effekte sind Fisteln, Strikturen und Ulzerationen, die Dysphagie, Refluxsymptomatik und retrosternale Schmerzen verursachen können. Auch Stenosierungen sind möglich, die gegebenenfalls bougiert werden müssen. Wiederholte Restenosierungen sind häufig und können eine Stentimplantation erforderlich machen [80].

Die radiogene Myelopathie gehört zu den am meisten gefürchteten Komplikationen einer thorakalen Strahlentherapie. Bei konventioneller Fraktionierung und Beachtung der Toleranzdosis ist sie jedoch sehr selten. Klinisch ist gelegentlich ein vorübergehendes

L'Hermitte-Syndrom nach zwei bis vier Monaten erkennbar, das sich in der Regel vollständig zurückbildet [67].

Häufigste Nebenwirkungen einer systemischen Tumorthherapie sind Myelosuppression, gastrointestinale Symptomatik mit Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und abdominalen Schmerzen, Dermatitis und Mukositis [49]. Cisplatin kann zu Nierenschäden und Innenohrschädigung führen, außerdem wirkt es neurotoxisch. Eine vermehrte prophylaktische Wässerung des Patienten kann eine Herzbelastung zur Folge haben. Nach 5-Fluoruracil-Gabe kann es zu einem Hand-Fuß-Syndrom kommen. Außerdem wurden kardiotoxische Nebenwirkungen beobachtet [70].

In Kombination mit einer Bestrahlung können Nebenwirkungen verstärkt werden. So kann eine Behandlung von Kopf- und Halstumoren mit 5-Fluoruracil und kombinierter Radiotherapie zu verstärkter Myelosuppression, Mukositis, Hautreaktion und Diarrhö führen [49]. Beim fortgeschrittenen Oropharynxkarzinom wurde eine verstärkte Schleimhauttoxizität von Mitomycin C bei gleichzeitiger Strahlentherapie gezeigt [10]. Jedoch gilt die simultane Verabreichung von 5-FU, Mitomycin C oder Cisplatin zur Radiotherapie als weitgehend sicher und hat sich in vielen klinischen Protokollen bewährt [49].

1.4 Effektivität und Verträglichkeit von alleiniger Strahlentherapie und Radiochemotherapie im Alter

1.4.1 Alleinige Strahlentherapie

Die Nebenwirkungen der alleinigen Strahlentherapie sind abhängig von einer Vielzahl von Faktoren. Neben der Höhe von Einzel- und Gesamtdosis, der Fraktionierung, der Lage und der Größe des bestrahlten Volumens spielt auch die Strahlenempfindlichkeit des jeweiligen Gewebes eine große Rolle. Ein höheres Lebensalter allein ist kein Risikofaktor für eine erhöhte Toxizität [26].

In verschiedenen Studien wurde die Strahlenverträglichkeit älterer und jüngerer Patienten miteinander verglichen. Mehrere dieser Studien kamen zu dem Ergebnis, dass eine alleinige Strahlentherapie bei älteren Patienten ähnlich wirksam und verträglich ist wie bei Jüngeren [7, 27, 42, 43, 51, 53, 78]. Im Folgenden wird ein Überblick über Studien gegeben, die sich mit Effektivität und Verträglichkeit von alleiniger Strahlentherapie bei älteren Patienten mit malignen Kopf- und Halstumoren, Ösophaguskarzinom und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom befassen.

Retrospektive und prospektive Studien, die sich mit dem Vergleich von jüngeren und älteren Kopf- und Halstumorpatienten beschäftigten, zeigten mehrheitlich keinen Unterschied hinsichtlich Effektivität und Verträglichkeit von alleiniger Strahlentherapie [2, 17, 32, 54, 64]. Schofield et al., die 2003 das Überleben von 98 Patienten im Alter von 80 bis 92 Jahren

retrospektiv ausgewertet, stellten eine tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate von 59% für dieses Patientenkollektiv fest. Ein ähnliches Behandlungsergebnis zeigte die Vergleichsgruppe, die sich aus Patienten jüngeren Alters zusammensetzte [64]. Allal et al. zeigten 2002 nach akzelerierter Strahlentherapie ähnliche 3-Jahres-Überlebensraten für Patienten verschiedener Altersgruppen (älter beziehungsweise jünger als 70 Jahre) [2]. Olmi et al, die 1997 die Wirksamkeit von alleiniger Strahlentherapie bei älteren Patienten mit Kopf- und Halstumoren untersuchten, konnten keine Verschlechterung des Therapieergebnisses gegenüber jüngeren Patienten feststellen [48]. Anhand fünf prospektiver EORTC-Studien mit insgesamt 1589 Patienten analysierten Pignon et al. 1996 Effektivität und Verträglichkeit von alleiniger Strahlentherapie bei Patienten verschiedener Altersgruppen (von <50 bis >75 Jahren) mit malignen Kopf- und Halstumoren [54]. Sie fanden kein vermehrtes Auftreten von Gewichtsverlust und objektiv feststellbarer Reaktionen der Mundschleimhaut in höherem Lebensalter, allerdings kam es mit zunehmendem Alter häufiger zu funktionellen Mukosiden Grad 3 und 4. Überleben und lokoregionäre Kontrolle unterschieden sich in den Altersgruppen nicht signifikant. Nach Angaben von Huguenin et al. nehmen bei den schneller dehydrierten älteren Patienten Supportivmaßnahmen zur Prophylaxe und Therapie von akuten Mukosiden während der Bestrahlung einen besonderen Stellenwert ein [32]. Studien zur Effektivität und Verträglichkeit von alleiniger Strahlentherapie bei älteren Patienten mit Ösophagus- und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom führten zu ähnlichen Ergebnissen. [47, 52]. Noordijk et al. analysierten 1988 retrospektiv das Behandlungsergebnis von 50 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, die in kurativer Intention primär bestrahlt worden waren [47]. Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 56%, wobei Alter allein kein Einflussfaktor war. Eine retrospektive Analyse im Jahr 1998, die anhand von sechs prospektiven EORTC-Studien durchgeführt wurde, ergab ein vergleichbares Überleben für Patienten der Altersgruppen jünger als 60 Jahre, 60 bis 70 Jahre und älter als 70 Jahre mit Ösophagus- oder Bronchialkarzinom [52]. Die Studie zeigte für ältere Patienten eine, im Vergleich zu einem jüngeren Kollektiv ähnliche Früh- und Spättoxizität. Lediglich ein verstärkter Gewichtsverlust wurde für die älteren Patienten festgestellt.

1.4.2 Radiochemotherapie

Daten zur Wirksamkeit und Toxizität von kombinierter Radiochemotherapie im Alter sind rar, da ältere Patienten oft aus prospektiven klinischen Studien ausgeschlossen werden [33]. Im Folgenden wird ein Überblick über Studien gegeben, die sich mit Verträglichkeit und Effektivität von Radiochemotherapie bei älteren Patienten mit malignen Kopf- und Halstumoren, Ösophaguskarzinom und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom befassen.

Zwei prospektive Studien von 1999 und 2000 zeigten gute Therapieergebnisse für kombiniert behandelte ältere Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom [5, 35]. Es ergaben sich 1-Jahres-Überlebensraten von 52,6% beziehungsweise 45%. Zu niedrigen Überlebensraten kamen die retrospektiven Analysen von Nallaparedy et al. 2005 und Uno et al. 2004, die sich mit der Wirksamkeit von Radiochemotherapie bei älteren Patienten mit Ösophaguskarzinom befassten [46, 72]. Sie ermittelten ein medianes Überleben von 9 beziehungsweise 10 Monaten für diese Patienten.

Einige prospektive und retrospektive Studien, die sich mit der Verträglichkeit von Radiochemotherapie bei älteren Patienten mit malignen Kopf- und Halstumoren, Ösophaguskarzinom und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom beschäftigten, zeigten tolerable Toxizitätsraten [1, 3, 35, 38, 46, 72]. Die Ergebnisse der prospektiven Studie von Atagi et al. 1999 und der retrospektiven Studie von Rocha Lima et al. 2002 ergaben jedoch eine hohe Rate an akuter hämatologischer Toxizität Grad 3 und 4 (71% beziehungsweise 83%) nach Radiochemotherapie bei älteren Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom [5, 57]. 2008 beobachteten Koussis et al. in einer prospektiven Studie hohe hämatologische und nicht-hämatologische Toxizitätsraten Grad 3 und 4 (37% beziehungsweise 57%) für Patienten mit Kopf-, Hals- und Ösophaguskarzinomen [39].

In zwei retrospektiven Studien von 1999 und 2007, in denen die Resultate von alleiniger Strahlentherapie und Radiochemotherapie bei älteren Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom miteinander verglichen wurden, konnte kein eindeutiger Überlebensvorteil für kombiniert behandelten Patienten nachgewiesen werden [44, 62]. Es zeigte sich zudem eine Erhöhung der akuten hämatologischen Toxizität nach Radiochemotherapie [62]. Eine Steigerung der akuten hämatologischen Toxizitätsrate bei Radiochemotherapie beobachteten auch Atagi et al. in einer prospektiven Studie von 2005, die ebenfalls Radiochemotherapie und alleinige Strahlentherapie bei älteren Patienten miteinander verglichen [6].

1.5 Zielsetzung

Lokalrezidive vieler Malignome treten innerhalb der ersten drei bis fünf Jahre nach Diagnosestellung auf [26]. Ein Patient über 70 Jahren mit einer mittleren Lebenserwartung von 12,8 Jahren [22], wird ohne adäquate Behandlung mit hoher Wahrscheinlichkeit ein auftretendes Tumorrezidiv noch erleben, zusammen mit allen negativen Konsequenzen wie Therapienebenwirkungen und Lebensqualitätseinschränkungen.

Aus diesem Grund sollte bei prinzipiell heilbarer Erkrankung ein kuratives Konzept auch bei betagten Patienten angestrebt werden [26]. Im fortgeschrittenen Tumorstadium oder bei

Inoperabilität hat sich bei Kopf- und Halsmalignomen, Ösophaguskarzinomen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie bewährt [14, 31, 59, 60, 74]. Ärzte und Betroffene fürchten jedoch häufig die im Alter möglicherweise erhöhte Toxizität einer solchen Therapie. Dies kann zu inadäquater Behandlung der malignen Erkrankung beim älteren Patienten führen [11, 23, 41].

Studien, die sich mit Radiochemotherapie bei älteren Patienten befassen sind rar, was dazu führt, dass wenig über die Anwendbarkeit einer intensivierten Behandlung im Alter bekannt ist. Die vorliegende Studie hat zum Ziel, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Radiochemotherapie bei Patienten über 70 Jahren mit malignen Kopf- und Halstumoren, Ösophaguskarzinom und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom zu überprüfen und mit den Ergebnissen einer alleinigen Strahlentherapie zu vergleichen.

2. Material und Methoden

Um die Verträglichkeit und Effektivität von Radiochemotherapie bei älteren Patienten mit malignen Kopf- und Halstumoren, Ösophaguskarzinom und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom zu beurteilen, wurden Daten von 91 Patienten retrospektiv ausgewertet. Die Datenerfassung und Auswertung fand im Zeitraum von August 2007 bis Januar 2008 statt.

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Berücksichtigt wurden Patienten, die im Zeitraum vom 1. Januar 2001 bis zum 31. Dezember 2006 in der Abteilung für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München eine primär strahlentherapeutische oder radiochemotherapeutische Behandlung erhalten hatten.

Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Bestrahlung 70 Jahre alt oder älter, eine geschlechterspezifische Auswahl wurde nicht getroffen.

Für die Analyse wurden die Daten von Patienten mit Kopf- und Halstumoren, Ösophagus- und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen ausgewählt. Im Kopf- und Halsbereich kamen Patienten mit malignen Tumoren der Zunge, des Gaumens, des Mundbodens, des Hypo- und Oropharynx sowie des Kehlkopfes in Frage. Größe und lokale Ausbreitung des Tumors spielten für die Auswahl der Patienten keine Rolle. Das Vorhandensein von Fernmetastasen stellte ein Ausschlusskriterium dar.

Die Bestrahlung sollte primär mit oder ohne kombinierte Chemotherapie unter stationären oder ambulanten Bedingungen erfolgt sein. Adjuvante oder neoadjuvante Therapiekonzepte galten somit als Ausschlusskriterien. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, die eine alleinige stereotaktische Bestrahlung erhalten hatten oder ausschließlich

brachytherapeutisch behandelt worden waren. Sowohl in kurativer als auch in palliativer Intention behandelte Patienten wurden in die Analyse miteinbezogen. Nicht relevant war, ob es sich bei dem bestrahlten Tumor um einen Primärtumor oder ein Lokalrezidiv handelte.

2.2 Therapieplanung und Bestrahlungstechnik

Alle Patienten wurden mittels eines Linearbeschleunigers (Siemens Mevatron MX-2, KD1 und KD2) mit hochenergetischen Röntgenstrahlen (6 bis 15 MeV) bestrahlt.

Die Planung der Strahlentherapie erfolgte mittels 3-dimensionaler konformaler Bestrahlungsplanung. Nach Anfertigung eines Planungs-CTs wurden mit Hilfe eines Bestrahlungsplanungsprogrammes (Helax TMS) die zu behandelnden Volumina und Risikoorgane in jeder CT-Schicht konturiert. Das Planungsvolumen (PTV) umfasste die Primärtumorregion, befallene Lymphknoten und mit hoher Wahrscheinlichkeit befallenes Gewebe sowie einen Sicherheitssaum für Lagerungsungenauigkeiten und interne Organbewegungen. Die Strahlenfelder wurden am Computer individuell konfiguriert, um eine maximale PTV-Erfassung und eine optimale Schonung der Risikoorgane zu erreichen. Für die aus mehreren Feldern bestehenden Bestrahlungspläne wurde die Dosis mit Hilfe des Bestrahlungsplanungsprogrammes in jedem Voxel der Planungs-CT dreidimensional berechnet. Aus verschiedenen Alternativplänen wählte der Arzt dann den für den Patienten optimalen Plan aus. Im Anschluss erfolgte die Simulation, bei der die Zielpunkte unter Durchleuchtung auf den Patienten mittels Laser und Hautmarkierungen übertragen wurden. Patienten mit Ösophagus- und Bronchialkarzinom wurden in Rückenlage mit über dem Kopf verschränkten Armen fixiert. Für Patienten mit Kopf- und Halstumoren wurde eine individuelle thermoplastische Maske angefertigt und am Bestrahlungstisch befestigt, um eine optimale Immobilisation zu gewährleisten und die direkte Markierung der Bestrahlungsfelder im Gesichtsbereich zu vermeiden. Bei der Bestrahlung selbst wurden die Patienten am Bestrahlungsgerät identisch gelagert und die Zielpunkte mit dem Isozentrum des Gerätes in Übereinstimmung gebracht. Durch Feldkontrollaufnahmen wurden die bei der Bestrahlungsplanung und Simulation festgelegten Feldanordnungen verifiziert. Die individuelle Formung des Bestrahlungsfeldes und seine Anpassung an die Kontur des Tumors beziehungsweise Zielvolumens konnten durch in den Strahlengang eingeschobene Schwermetallblöcke oder Multi-Leaf-Kollimatoren (in den Linearbeschleuniger integrierte computergesteuerte verschiebbare schmale Bleilamellen) erreicht werden.

2.3 Dosiskonzepte

Patienten mit Kopf- und Halstumoren wurden bei konventioneller Fraktionierung mit 2 Gy am Tag, an fünf Tagen die Woche bis zu einer Dosis von 50 Gy bestrahlt. Das Planungsvolumen

1 (PTV 1) umfasste hierbei den Primärtumor mit befallenen und möglicherweise befallenen Lymphknoten plus einem Sicherheitsabstand, um Lagerungsungenauigkeiten und Organbeweglichkeiten auszugleichen. Danach erfolgte eine Boostbestrahlung der Primärregion bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 70 Gy. Bei einer akzelerierten-hyperfraktionierten Bestrahlung nach dem Concomitant-Boost-Schema erhielten die Patienten zuerst eine Bestrahlung des PTV 1 mit 2 Gy pro Tag an fünf Tagen die Woche bis zu einer Dosis von 30 Gy. Dann erfolgte eine zweimaltägliche Bestrahlung, wobei das PTV 1 bis zu einer Dosis von 21,6 Gy in Fraktionen von 1,8 Gy bestrahlt wurde. Das Boostvolumen (Primärtumor und in der Bildgebung auffällige Lymphknoten sowie ein Sicherheitssaum) wurde am gleichen Tag, nach einem Intervall von ≥ 6 Stunden, bis zu einer Dosis von 18 Gy in Fraktionen von 1,5 Gy bestrahlt. Primärtumor und befallene Lymphknoten erhielten somit eine kumulative Gesamtdosis von 69,6 Gy.

Bei Patienten mit Ösophaguskarzinom wurde das PTV 1 (Primärtumor und betroffene Lymphknoten mit einem Sicherheitssaum um den Primärtumor von 5 cm nach kranio-kaudal und 1 bis 1,5 cm nach ventro-dorsal und lateral) bis zu einer Dosis von 46 Gy mit Fraktionen von 2 Gy pro Tag, fünfmal die Woche bestrahlt. Danach erfolgt eine Boostbestrahlung der Primärregion mit einem nach kranio-kaudal auf 2 cm verkürzten Sicherheitssaum bis zu einer Gesamtdosis von 50 bis 60 Gy.

Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom erhielten eine Bestrahlung der Primärtumorregion mit betroffenen Lymphknoten und einem Sicherheitssaum von 1 cm (PTV 1) bis zu einer Dosis von 50 Gy mit Fraktionen von 2 Gy pro Tag, fünfmal die Woche. Danach erfolgt eine Boostbestrahlung des Primärtumors und makroskopisch auffälliger Lymphknoten bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 60 bis 66 Gy.

Von diesen kurativen Basiskonzepten abweichende Dosiskonzepte, die bei den Patienten dieser Studie angewendet wurden, sind inklusive palliativen Konzepten im Ergebnisteil dargestellt.

2.4 Variablen

2.4.1 Tumorlokalisierung und -ausdehnung

Als Richtlinie zur genaueren Beschreibung der Tumorlokalisierung diente die von der WHO herausgegebene Klassifikation der Krankheiten ICD-10. Die Kopf- und Halstumore wurden dementsprechend in Karzinome der Mundhöhle, des Rachens und des Kehlkopfes unterteilt. Die Bronchialkarzinome untergliederten sich in die Bereiche Oberlappen, Mittellappen und Unterlappen. Zusätzlich wurde angegeben, ob ein Pancoast-Tumor vorlag. Die Lage des Ösophaguskarzinoms ließ sich durch die Unterteilung in einen zervikalen, einen infra- und suprabifurkalen sowie einen Übergangsbereich genauer einteilen.

Zur Beurteilung von Größe und Ausbreitung des Tumors diene die TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach UICC (Tab. 2.1 und Tab. 2.2) [75].

TNM	Kopf- und Halstumoren	Ösophaguskarzinom	NSCLC
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T0	kein Anhalt für Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	<i>von T1-T4</i>	Lamina propria, Submukosa	Tumor <=3 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)
T2	<i>zunehmende Größe/ lokale Ausdehnung</i>	Muscularis propria	Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe oder Ausbreitung: Tumor >3 cm in größter Ausdehnung, Tumor mit Befall des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina, Tumor infiltriert viszerale Pleura, assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T3	<i>des Primärtumors (je nach Lokalisation unterschiedlich</i>	Adventitia	Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich Tumoren des Sulcus superior), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard, oder Tumor im Hauptbronchus <2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen, oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge
T4	<i>definiert)</i>	Nachbarstrukturen	Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; oder Tumor mit malignem Pleuraerguss
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Solitärer ipsilateraler Lymphknoten <3cm	Regionäre Lymphknoten	ipsilateraler peribronchialer Lymphknoten und/oder ipsilateraler Hilus-Lymphknoten
N2			ipsilateraler, mediastinaler und/oder subkranialer Lymphknoten
N2a	Solitärer ipsilateraler Lymphknoten >=3, <6cm		
N2b	Multiple ipsilaterale Lymphknoten <=6cm		
N2c	Bi- oder kontralaterale Lymphknoten <=6cm		
N3	Lymphknoten >6cm		kontralateraler mediastinaler Lymphknoten, kontralateraler Hiluslymphknoten, ipsi oder kontralateraler Skalenus- oder supraklavikulärer Lymphknoten
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden		
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		

Tab. 2.1: TNM-Klassifikation nach UICC für Kopf- und Halstumoren, Ösophaguskarzinom und NSCLC [75]

	UICC	T	N	M
Kopf- und Hals-tumoren	Stadium 0	is	0	0
	Stadium I	1	0	0
	Stadium II	2	0	0
	Stadium III	3	0	0
		1, 2, 3	1	0
	Stadium IV	4	0, 1	0
		Jedes T	2, 3	0
Jedes T		Jedes N	1	
Ösophagus-karzinom	Stadium 0	is	0	0
	Stadium I	1	0	0
	Stadium IIA	2, 3	0	0
	Stadium IIB	1, 2	1	0
	Stadium III	3	1	0
		4	Jedes N	0
	Stadium IV	Jedes T	Jedes N	1
NSCLC	Stadium 0	is	0	0
	Stadium IA	1	0	0
	Stadium IB	2	0	0
	Stadium IIA	1	1	0
	Stadium IIB	2	1	0
		3	0	0
	Stadium IIIA	3	1	0
		1, 2, 3	2	0
	Stadium IIIB	Jedes T	3	0
		4	Jedes N	0
	Stadium IV	Jedes T	Jedes N	1

Tab. 2.2: Stadieneinteilung nach UICC für Kopf- und Halstumoren, Ösophaguskarzinom und NSCLC [75]

Außerdem wurde dokumentiert, ob es sich bei dem bestrahlten Tumor um einen Primärtumor oder ein Lokalrezidiv handelte

2.4.2 Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen

Neben Alter und Geschlecht wurden Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen des Patienten dokumentiert. Zur Beschreibung des Allgemeinzustandes diente der Karnofsky-Index [36] (Tab. 2.3).

Außerdem wurden Körpergröße und –gewicht vermerkt und hieraus der Body-Mass-Index (Körpergröße in m²/Körpergewicht in kg) berechnet. Um die Lungenfunktion des Patienten zu beurteilen, wurde der Wert des Atemstoßvolumens in einer Sekunde (FEV1) in die Datenbank aufgenommen.

Allgemeinzustand	KI
Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit	100
Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.	90
Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.	80
Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.	70
Einige Hilfestellung nötig, selbstständig in den meisten Bereichen.	60
Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.	50
Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.	40
Schwer behindert. Hospitalisation erforderlich.	30
Schwer krank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.	20
Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.	10
Tod.	0

Tab. 2.3: Karnofsky-Index [36]

Für eine möglichst standardisierte Auswertung der Komorbidität wurde für jeden Patienten ein Score berechnet. Hierzu diente eine von Charlson et al. erarbeitete Klassifikation (Tab. 2.4) [16].

Erkrankung	CI
Herzinfarkt	+1
Herzinsuffizienz	+1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	+1
Zerebrovaskuläre Erkrankung	+1
Demenz	+1
Chronische Lungenerkrankung	+1
Kollagenose	+1
Ulkuskrankheit	+1
Leichte Lebererkrankung	+1
Diabetes mellitus (ohne Endorganschädigung)	+1
Hemiplegie	+2
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	+2
Diabetes mellitus mit Endorganschädigung	+2
Jede weitere Tumorerkrankung	+2
Leukämie	+2
Lymphom	+2
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	+3
Metastasierter solider Tumor	+6
AIDS	+6

Tab. 2.4: Charlson-Index [16]

Der Score enthält die wichtigsten prognostisch relevanten Begleiterkrankungen und vergibt für jede Krankheit ein nach deren Mortalitätsrisiko gewichtete Punktzahl, die zur Berechnung des Scores addiert wird. So lässt sich eine Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit durchführen. Zur Vorhersage der 1-Jahres-Überlebensrate, ist die Einteilung des Scores in vier Stufen sinnvoll: „0“, „1-2“, „3-4“ und „>= 5“ [16].

Zusätzlich wurde getrennt von diesem Score dokumentiert, ob bei dem Patienten eine arterielle Hypertonie oder ein Diabetes mellitus Typ II vorlag

2.4.3 Therapiedurchführung

Um ein genaueres Bild von den Therapiebedingungen zu erhalten, wurden Daten zu Bestrahlungsdosis und -zeitraum sowie zum Behandlungskonzept erhoben. Angegeben wurden Bestrahlungsgesamtdosis, -einzeldosis und die Art der Fraktionierung. Hatte der Patient eine zusätzliche Chemotherapie erhalten, wurde dies dokumentiert und es erfolgte eine Beschreibung des Chemotherapieschemas. Festgestellt wurde ebenfalls, ob ein Port implantiert wurde. Um den Behandlungszeitraum zu definieren, wurden Anfangs- und Enddatum der radiochemotherapeutischen beziehungsweise strahlentherapeutischen Behandlung vermerkt.

2.4.4 Therapieverträglichkeit

Es wurde zwischen akuten und chronischen Nebenwirkungen unterschieden. Zu den chronischen Nebenwirkungen wurden definitionsgemäß diejenigen Nebenwirkungen gezählt, die später als 90 Tagen nach Behandlung auftraten.

Um eine standardisierte Auswertung der Therapieverträglichkeit möglich zu machen, wurden Art und Ausprägung der aufgetretenen akuten Nebenwirkungen mit Hilfe der CTC-Klassifizierung (Common Toxicity Criteria) des National Cancer Institutes eingeordnet [45] (Anhang 7.1). Die Dokumentation der chronischen Nebenwirkungen erfolgte analog hierzu anhand der ebenfalls vom National Cancer Institute herausgegebenen Einteilung chronischer Nebenwirkungen der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) [58] (Anhang 7.2). Beide Klassifikationen teilen die Ausprägung der beobachteten Nebenwirkungen in fünf Schweregrade ein, wobei der Wert 0 bedeutet, dass keine Nebenwirkung aufgetreten ist und der Wert 4 für eine lebensbedrohliche Komplikation steht. Verstirbt der Patient an einer Auswirkung der Behandlung, wird diese Nebenwirkung mit dem Wert 5 graduiert. Berücksichtigt wurden sowohl hämatologische als auch nicht-hämatologische Nebenwirkungen.

Untersuchte akute nicht-hämatologische Nebenwirkungen im jeweiligen Bestrahlungsgebiet waren Hautveränderungen, Infektion, Blutung, Schluckbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen, Heiserkeit, Husten und Atemnot. Musste eine PEG-Sonde gelegt werden, wurde dies ebenfalls vermerkt. Für die Auswertung der akuten hämatologischen Toxizität wurden Leuko- und Thrombozytenzahl sowie der Hämoglobinwert dokumentiert.

Erfasste chronische Nebenwirkungen waren Hautveränderungen, Übelkeit und Erbrechen, Heiserkeit, Husten und Mundtrockenheit. Ein weiteres Hilfsmittel zur Einschätzung der chronischen Toxizität war der „Sydney Swallow Questionnaire“, ein von einer australischen Arbeitsgruppe erarbeiteter Score zur Erfassung subjektiver Schluckbeschwerden [73] (Anhang 7.3). Dieser beinhaltet 17 Fragen zu Schwierigkeiten beim Schlucken, die anhand einer visuellen Analogskala vom Patienten eingeschätzt werden sollen.

2.4.5 Therapieeffektivität

Zur Evaluierung der Wirksamkeit der Behandlung wurden Daten bezüglich des Überlebens der Patienten und der Tumorkontrolle erhoben. Falls ein Patient verstorben war, erfolgte die Dokumentation von Todesdatum und Todesursache. Ebenfalls wurde das Auftreten von Lokal-, Lymphknotenrezidiv oder Fernmetastasen zusammen mit dem Datum der jeweiligen Erstdiagnose vermerkt.

2.5 Methodik der Datenerhebung

Die oben beschriebenen Informationen wurden größtenteils aus den für die strahlentherapeutische Behandlung angelegten Krankenakten der Patienten ermittelt und in eine für die Studie zugeschnittene Datenbank eingegeben. Die Programmierung der Datenbank erfolgte mit Hilfe der Software Access.

Während der Behandlung wurden die Patienten wöchentlich von einem Arzt gesehen, der die Beschwerden und Symptome in der Akte vermerkte. Anhand dieser Verlaufsdokumentation konnte die akute Toxizität in den oben beschriebenen Score (CTC) übersetzt werden.

Zur Erfassung der chronischen Toxizität und des Krankheitsverlaufs fand ein Telefoninterview mit den Patienten statt. Sie sollten den Schweregrad vorhandener Nebenwirkungen einschätzen, wobei der oben genannte RTOG-Score als Orientierungshilfe diente. Da der Schweregrad von Schluckbeschwerden genauer eingeordnet werden sollte, wurde zusätzlich der Sydney Swallow Questionnaire abgefragt. Die visuelle Analogskala des Scores wurde in eine Ordinalskala von 0 bis 5 umgewandelt, wobei 0 für keine Ausprägung und 5 für eine sehr starke Ausprägung der Beschwerden stand. Um der visuellen

Analogskala besser zu entsprechen, wurde hieraus im Anschluss ein Score von 0 bis 1000 Punkten berechnet. Um eine Auskunft über möglicherweise aufgetretene Lokalrezidive und Fernmetastasen wurde der Patient ebenfalls gebeten. War der Patient verstorben, konnten meist die Angehörigen über Todesursache und Krankheitsverlauf informieren. Fehlende Informationen wurden über die Hausärzte der Patienten und das Tumorregister München in Erfahrung gebracht.

2.6 Methodik der Datenauswertung und statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows (Version 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Im Vordergrund stand dabei der Vergleich der beiden Therapiekonzepte hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit. Eine Beschreibung von akuter Toxizität, Überlebensraten und Krankheitsverlauf erfolgte für die Gesamtgruppe, Tumorgruppen (Kopf- und Halstumoren, Ösophaguskarzinom und NSCLC) und Therapiegruppen (Radiochemotherapie und alleinige Strahlentherapie). Zusätzlich wurden mögliche Einflussfaktoren auf Therapieverträglichkeit und -effektivität evaluiert.

Alle Daten wurden zunächst deskriptiv analysiert und auf fehlerhafte Eingaben wie Extremwerte und Ausreißer untersucht. Für quantitative Merkmale wurde der Mittelwert, Median und die Standardabweichung berechnet, sowie die Spannweite (Minimal- und Maximal-Wert) angegeben. Für kategoriale Daten wurden absolute und relative Häufigkeiten (%) einzelner Merkmalsausprägungen tabelliert. Da die relativen Werte in vielen Tabellen der Übersichtlichkeit halber auf ganze Zahlen auf- oder abgerundet wurden, ergibt die Gesamtsumme der einzelnen Prozentwerte teilweise nicht 100 sondern 99 beziehungsweise 101 Prozent.

Um bivariate Assoziationen zwischen kategorialen Merkmalen zu prüfen wurde der χ^2 – Test verwendet. Waren die asymptotischen Voraussetzungen für diesen Test nicht erfüllt, kam der exakte Test von Fisher zum Einsatz. Um zwei unabhängige Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Verteilung eines kontinuierlichen Merkmals zu vergleichen wurden Mittelwertvergleiche mit Hilfe des t –Tests vorgenommen. Bei nicht normal verteilten quantitativen Merkmalen wurde alternativ der Mann-Whitney-U Test verwendet. Varianzanalyse wurde verwendet um Mittelwertvergleiche zwischen mehr als zwei unabhängigen Patientengruppen vorzunehmen, waren die Voraussetzungen für varianzanalytische Methoden nicht erfüllt, kam als Alternative der Kruskal-Wallis Test zum Einsatz. Überlebensraten wurden mittels Kaplan-Meier Kurven dargestellt und mit dem Log-Rank-Test verglichen (univariable Analyse). Im Rahmen multivariabler Überlebenszeitanalysen wurden Cox-Regressionsmodelle berechnet und resultierende Schätzungen für Risikoverhältnisse (Hazard Ratios) angegeben. Mit Hilfe von Quartil-

Diagrammen (Box-Plots) wurden Verteilungen quantitativer Untersuchungsgrößen dargestellt.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten im Sinne einer explorativen Datenanalyse zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%.

3. Ergebnisse

Unter Berücksichtigung der vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien standen die Daten von 91 Patienten zur Auswertung zur Verfügung.

Etwa die Hälfte (48%) aller Patienten erhielt eine Radiochemotherapie, die andere Hälfte (52%) wurde ausschließlich bestrahlt (Tab. 3.1). In der Kopf- und Halsgruppe betrug der Anteil der mit Radiochemotherapie behandelten Patienten 38%, in der Ösophaguskarzinomgruppe 65% und in der Bronchialkarzinomgruppe 45% (Tab. 3.1). Die Unterschiede waren nicht signifikant.

	Gesamtgruppe		Kopf- und Halsgruppe		Ösophaguskarzinomgruppe		Bronchialkarzinomgruppe	
	N	%	N	%	N	%	N	%
	91	100%	34	37%	26	29%	31	34%
Radiochemotherapiegruppe	44	48%	13	38%	17	65%	14	45%
Strahlentherapiegruppe	47	52%	21	62%	9	35%	17	55%

Tab. 3.1: Therapie- und Tumorgruppen

3.1 Tumorlokalisation, Tumorstadium und Grading

34 Patienten (37%) aller Patienten hatten ein Karzinom im Kopf- und Halsbereich (Tab. 3.1). Jeweils etwa ein Drittel dieser Tumore befand sich im Rachen (Hypopharynx und Oropharynx) (36%), in der Mundhöhle (35%) oder im Kehlkopf (29%) (Tab. 3.2). Das Ösophaguskarzinom war mit 29% (26 Patienten) am seltensten vertreten (Tab. 3.1) und lag zu 70% im unteren Speiseröhrenabschnitt (infrabifurkaler Abschnitt und gastro-ösophagealer Übergangsbereich) (Tab. 3.1). Fünf Karzinome (19%) waren im suprabifurkalen und drei (12%) im zervikalen Bereich lokalisiert. 31 aller Patienten (34%) hatten ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Tab. 3.1), das zu 65% im Lungenoberlappen lokalisiert war (Tab. 3.2). Unter diesen befand sich ein Pancoast-Tumor. Im Unterlappen lagen 23%, im Lungenmittellappen 10% der Karzinome, ein Karzinom (3%) befand sich im Hauptbronchus.

		N	%
Kopf- und Hals	Hypopharynx	4	12%
	Oropharynx	8	24%
	Larynx	10	29%
	Mundhöhle	12	35%
Ösophagus	Zervikal	3	12%
	Suprabifurkal	5	19%
	Infrabifurkal	9	35%
	Übergang	9	35%
NSCLC	Hauptbronchus	1	3%
	Oberlappen	20	65%
	Mittellappen	3	10%
	Unterbereiche	7	23%

Tab. 3.2: Tumorlokalisation

Das Tumorstadium war überwiegend (zu 83%) lokal fortgeschritten (UICC-Stadium III-IV), wobei keine wesentlichen Gruppenunterschiede innerhalb der drei Tumorgruppen festgestellt werden konnten (Tab. 3.3). 86% der Patienten der Kopf- und Halsgruppe hatten ein lokal fortgeschrittenes Karzinom (Stadium III und IV), in der Ösophaguskarzinomgruppe waren es 85% (Stadium III) und in der Bronchialkarzinomgruppe 81% (Stadium III) (Tab. 3.3).

	UICC X		UICC I		UICC II		UICC III		UICC IV		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Gesamtgruppe (91 Patienten)	3	3%	5	5%	7	8%	53	58%	23	25%	
Radiochemotherapiegruppe (44 Patienten)	-	-	-	-	2	5%	31	70%	11	25%	
Strahlentherapiegruppe (47 Patienten)	3	6%	5	11%	5	11%	22	47%	12	26%	
Kopf- und Hals (34 Patienten)		1	3%	1	3%	3	9%	6	18%	23	68%
	Radiochemotherapiegruppe (13 Patienten)	-	-	-	-	-	-	2	15%	11	85%
	Strahlentherapiegruppe (21 Patienten)	1	5%	1	5%	3	14%	4	19%	12	57%
Ösophagus (26 Patienten)		1	4%	-	-	3	12%	22	85%	/	/
	Radiochemotherapiegruppe (17 Patienten)	-	-	-	-	2	12%	15	88%	/	/
	Strahlentherapiegruppe (9 Patienten)	1	11%	-	-	1	11%	7	78%	/	/
NSCLC (31 Patienten)		1	3%	4	13%	1	3%	25	81%	/	/
	Radiochemotherapiegruppe (14 Patienten)	-	-	-	-	-	-	14	100%	/	/
	Strahlentherapiegruppe (17 Patienten)	1	6%	4	24%	1	6%	11	65%	/	/

Tab. 3.3: Tumorstadium

Bei jeweils einem Patienten der drei Tumorgruppen konnte aufgrund des nicht bekannten Lymphknotenstatus das genaue Tumorstadium nicht bestimmt werden (Stadium X). Der Patient der Kopf- und Halsgruppe hatte einen T1-, der Patient der Ösophagusgruppe einen T3- und der Patient der Bronchialkarzinomgruppe einen T2-Tumor.

Beim Vergleich von Radiochemotherapie- und Strahlentherapiegruppe hinsichtlich des Tumorstadiums zeigten sich signifikante Unterschiede ($p=0,029$). In der Strahlentherapiegruppe war der Anteil der Patienten mit lokal begrenztem Tumor (Stadium I-II) höher als in der Radiochemotherapiegruppe. 22% der ausschließlich bestrahlten Patienten hatte ein Tumorstadium I-II, während es in der Radiochemotherapiegruppe nur 2 Patienten (5%) mit Stadium II gab (Tab. 3.3) Beide hatten ein Ösophaguskarzinom.

Gut die Hälfte der Gesamtgruppe (53%) hatte ein histopathologisch niedrig differenziertes oder undifferenziertes Karzinom (G3-4) (Tab. 3.4). Bei 16% konnte der Differenzierungsgrad des Tumors nicht gesichert werden (GX). Die Unterschiede hinsichtlich des Tumorgradings sowohl innerhalb der drei Tumorgruppen als auch innerhalb der beiden Therapiegruppen waren nicht signifikant (Tab 3.4).

	GX		G1		G2		G3		G4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Gesamtgruppe (91 Patienten)	15	16%	6	7%	22	24%	42	46%	6	7%
Radiochemotherapiegruppe (44 Patienten)	5	11%	3	7%	11	25%	22	50%	3	7%
Strahlentherapiegruppe (47 Patienten)	10	21%	3	6%	11	23%	20	43%	3	6%
Kopf- und Hals (34 Patienten)	2	6%	5	15%	11	32%	14	41%	2	6%
Radiochemotherapiegruppe (13 Patienten)	-	-	2	15%	4	31%	7	54%	-	-
Strahlentherapiegruppe (21 Patienten)	2	10%	3	14%	7	33%	7	33%	2	10%
Ösophagus (26 Patienten)	2	8%	1	4%	9	35%	11	42%	3	12%
Radiochemotherapiegruppe (17 Patienten)	1	6%	1	6%	6	35%	7	41%	2	12%
Strahlentherapiegruppe (9 Patienten)	1	11%	-	-	3	33%	4	44%	1	11%
NSCLC (31 Patienten)	11	35%	-	-	2	6%	17	55%	1	3%
Radiochemotherapiegruppe (14 Patienten)	4	29%	-	-	1	7%	8	57%	1	7%
Strahlentherapiegruppe (17 Patienten)	7	41%	-	-	1	6%	9	53%	-	-

Tab. 3.4: Grading

3.2 Alter

Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Therapie 70 Jahre alt oder älter, wobei die Hälfte von ihnen älter als 76 Jahre alt war (Tab. 3.5 und Abb. 3.1). Der älteste Patient hatte ein Alter von 94 Jahren. Die Altersverteilung innerhalb der drei Tumorgruppen war mit der Gesamaltersverteilung vergleichbar. (Tab. 3.5).

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standard-abweichung
Gesamtgruppe (91 Patienten)	77,3	76	70	94	5,6
Radiochemotherapiegruppe (44 Patienten)	75,1	75	70	83	3,3
Strahlentherapiegruppe (47 Patienten)	79,3	80	70	94	6,5
Kopf- und Hals (34 Patienten)	77,9	75	70	94	7,1
Radiochemotherapiegruppe (13 Patienten)	73,2	74	70	78	2,4
Strahlentherapiegruppe (21 Patienten)	80,8	81	70	94	7,6
Ösophagus (26 Patienten)	77,4	78	71	85	4,0
Radiochemotherapiegruppe (17 Patienten)	76,4	77	71	81	3,3
Strahlentherapiegruppe (9 Patienten)	79,3	78	73	85	4,8
NSCLC (31 Patienten)	76,5	75	70	86	4,8
Radiochemotherapiegruppe (14 Patienten)	75,2	75	70	83	3,4
Strahlentherapiegruppe (17 Patienten)	77,5	76	70	86	5,5

Tab. 3.5: Altersverteilung (Angaben in Jahren)

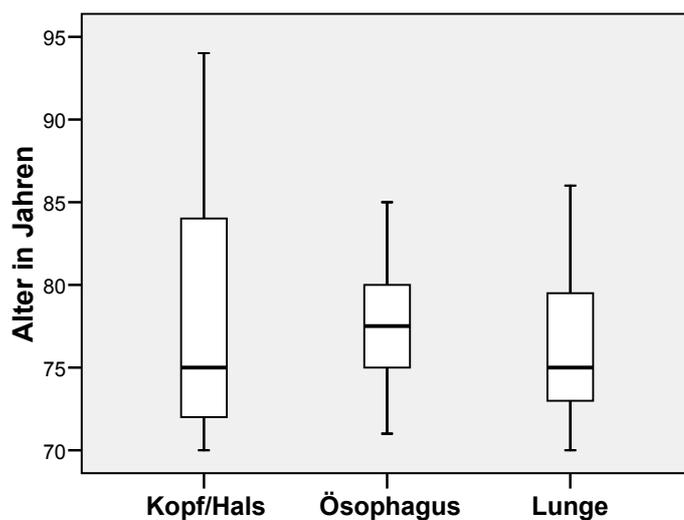


Abb. 3.1: Altersverteilung Tumorgruppen

Der Vergleich der beiden Therapiegruppen ergab signifikante Unterschiede. (Tab. 3.5). Die Patienten der Radiochemotherapiegruppe waren signifikant jünger als die ausschließlich bestrahlten Patienten ($p=0,001$). Der Median für die mit Radiochemotherapie behandelten Patienten betrug 75 Jahre, der für die mit Strahlentherapie allein behandelten Patienten 80 Jahre (Tab. 3.5 und Abb. 3.2). Der älteste radiochemotherapierte Patient war 83, der älteste allein bestrahlte Patient 94 Jahre alt.

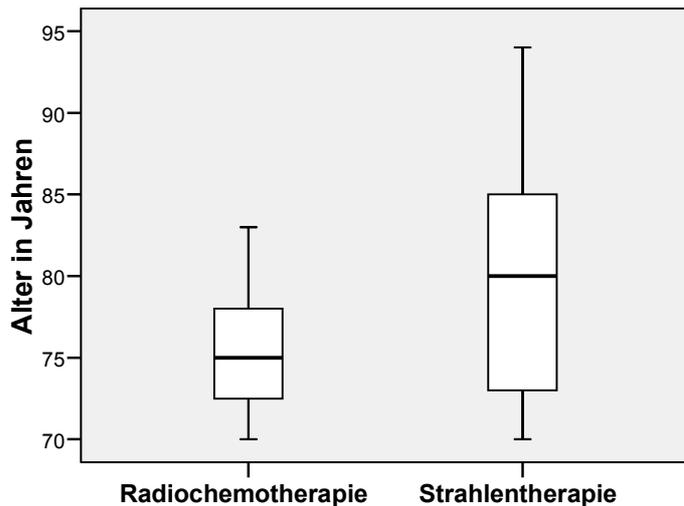


Abb. 3.2: Altersverteilung Therapiegruppen

3.3 Geschlecht und Body-Mass-Index

Knapp ein Drittel (31%) aller Patienten war weiblichen Geschlechts (Tab. 3.6). Die Geschlechterverteilung unterschied sich nicht signifikant innerhalb der drei Tumorguppen. Der Anteil der Frauen der Kopf- und Halsgruppe betrug 41%, Ösophagus- und Bronchialkarzinomgruppe wiesen einen Frauenanteil von 27% beziehungsweise 23% auf (Tab. 3.6). Auch bei Radiochemotherapie- und Strahlentherapiegruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Geschlechterverteilung (Tab. 3.6).

Die Hälfte aller Patienten (53%) war normalgewichtig entsprechend einem Body-Mass-Index (BMI) von $\leq 18,5$ bis <25 (Tab. 3.6). Ein weiteres Drittel (31%) lag im präadipösen Bereich von ≥ 25 bis <30 . Untergewichtig waren 10% (BMI $<18,5$) und adipös 7% (BMI ≥ 30 bis <35) der Patienten. Diese Verteilung war ausgeglichen sowohl innerhalb der drei Tumorguppen als auch innerhalb der beiden Therapiegruppen (Tab. 3.6).

	Geschlecht		Body-Mass-Index			
	♀	♂	BMI<18.5	18.5<=BMI<25	25<=BMI<30	30<=BMI<35
Gesamtgruppe (91 Patienten)	31%	69%	10%	53%	31%	7%
Radiochemotherapiegruppe (44 Patienten)	30%	70%	7%	55%	34%	5%
Strahlentherapiegruppe (47 Patienten)	32%	68%	13%	51%	28%	9%
Kopf- und Hals (34 Patienten)	41%	59%	12%	62%	21%	6%
Radiochemotherapiegruppe (13 Patienten)	46%	54%	-	77%	23%	-
Strahlentherapiegruppe (21 Patienten)	38%	62%	19%	52%	19%	10%
Ösophagus (26 Patienten)	27%	73%	15%	42%	31%	12%
Radiochemotherapiegruppe (17 Patienten)	24%	76%	12%	47%	29%	12%
Strahlentherapiegruppe (9 Patienten)	33%	67%	22%	33%	33%	11%
NSCLC (31 Patienten)	23%	77%	3%	52%	42%	3%
Radiochemotherapiegruppe (14 Patienten)	21%	79%	7%	43%	50%	-
Strahlentherapiegruppe (17 Patienten)	24%	76%	-	59%	35%	6%

Tab. 3.6: Geschlecht und Body-Mass-Index

3.4 Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen und Lungenfunktion

	Karnofsky-Index							Charlson-Index			
	40	50	60	70	80	90	100	0	1-2	3-4	5-8
Gesamtgruppe (91 Patienten)	1%	1%	10%	16%	26%	37%	8%	34%	35%	27%	3%
Radiochemotherapiegruppe (44 Patienten)	-	-	2%	16%	27%	45%	9%	41%	39%	18%	2%
Strahlentherapiegruppe (47 Patienten)	2%	2%	17%	17%	26%	30%	6%	28%	32%	36%	4%
Kopf- und Hals (34 Patienten)	3%	3%	15%	9%	18%	50%	3%	53%	26%	15%	6%
Radiochemotherapiegruppe (13 Patienten)	-	-	-	8%	23%	62%	8%	62%	31%	8%	-
Strahlentherapiegruppe (21 Patienten)	5%	5%	24%	10%	14%	43%	-	48%	24%	19%	10%
Ösophagus (26 Patienten)	-	-	4%	19%	42%	31%	4%	35%	42%	23%	-
Radiochemotherapiegruppe (17 Patienten)	-	-	-	18%	35%	47%	-	41%	35%	24%	-
Strahlentherapiegruppe (9 Patienten)	-	-	11%	22%	56%	-	11%	22%	56%	22%	-
NSCLC (31 Patienten)	-	-	10%	23%	23%	29%	16%	13%	39%	45%	3%
Radiochemotherapiegruppe (14 Patienten)	-	-	7%	21%	21%	29%	21%	21%	50%	21%	7%
Strahlentherapiegruppe (17 Patienten)	-	-	12%	24%	24%	29%	12%	6%	29%	65%	-

Tab. 3.7: Karnofsky-Index und Charlson-Index

Die meisten Patienten (87%) hatten einen guten bis leicht beeinträchtigen Allgemeinzustand mit einem Karnofsky-Index zwischen 70 und 100 (Tab. 3.7). Die Unterschiede innerhalb der drei Tumorgruppen waren nicht signifikant. (Tab. 3.7). Die Patienten der Radiochemotherapiegruppe hatten einen signifikant besseren Allgemeinzustand als die Vergleichsgruppe ($p=0,021$). Im Bereich Karnofsky-Index (KI) 40-60 lagen nur 2% der Radiochemotherapiepatienten, der Anteil der ausschließlich bestrahlten Patienten im gleichen Bereich betrug dagegen 21% (Tab. 3.7).

Die Werte des Charlson-Index verteilten sich in der Gesamtgruppe gleichmäßig auf 0 (34%), 1-2 (35%) und 3-4 (27%). Nur 3% aller Patienten hatten einen hohen CI von 5-8 (Tab. 3.7). Beim Vergleich der drei Tumorgruppen hinsichtlich vorhandener Begleiterkrankungen ließen sich signifikante Unterschiede feststellen ($p=0,001$). So wiesen die Kopf- und Hals- und die Ösophagusgruppe jeweils eine geringere Komorbidität auf als die Bronchialkarzinomgruppe (Tab. 3.7). Beim Vergleich der beiden Therapiegruppen ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede. Die Komorbidität war bei den mit Radiochemotherapie behandelten Patienten geringer ausgeprägt als bei der primär bestrahlten Gruppe ($p=0,023$). Die radiochemotherapierten Patienten hatten zu 80% keine oder nur wenige Begleiterkrankungen (Charlson-Index 0-2), während nur 60% der ausschließlich bestrahlten Patienten in diesem Bereich lagen (Tab.3.7).

	an Diabetes mellitus erkrankte Patienten		an arteriellem Hypertonus erkrankte Patienten	
	N	%	N	%
Gesamtgruppe (91 Patienten)	15	16%	44	48%
Radiochemotherapiegruppe (44 Patienten)	8	18%	22	50%
Strahlentherapiegruppe (47 Patienten)	7	15%	22	47%
Kopf- und Hals (34 Patienten)	5	15%	12	35%
Radiochemotherapiegruppe (13 Patienten)	2	15%	5	38%
Strahlentherapiegruppe (21 Patienten)	3	14%	7	33%
Ösophagus (26 Patienten)	3	12%	13	50%
Radiochemotherapiegruppe (17 Patienten)	3	18%	8	59%
Strahlentherapiegruppe (9 Patienten)	-	-	5	56%
NSCLC (31 Patienten)	7	23%	17	55%
Radiochemotherapiegruppe (14 Patienten)	3	21%	7	50%
Strahlentherapiegruppe (17 Patienten)	4	24%	10	59%

Tab. 3.8: Diabetes mellitus und arterieller Hypertonus

An Diabetes mellitus Typ II und arterieller Hypertonie waren 16 beziehungsweise 48 Prozent aller Patienten erkrankt (Tab. 3.8). Signifikante Unterschiede ergaben sich weder innerhalb der einzelnen Tumorgruppen noch innerhalb der beiden Therapiegruppen (Tab. 3.8).

Die Lungenfunktion konnte nur für Patienten mit Ösophaguskarzinom und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ausgewertet werden, da für die Kopf- und Halsgruppe zu wenige Werte vorlagen. Patienten mit Ösophagus- und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom hatten in 47 beziehungsweise 42 Prozent der auswertbaren Fälle eine normale Lungenfunktion mit einer Einsekundenkapazität (FEV1) von $\geq 1,7$ Litern (Tab. 3.9). Eine leichte Einschränkung der Lungenfunktion (FEV1 $\geq 1,2$ bis $<1,7$ Liter) wiesen 35% der Ösophaguskarzinomgruppe und 38% der Bronchialkarzinomgruppe auf. Ein erhebliches funktionelles Risiko (FEV1 $<1,2$ Liter) war bei 18% der Patienten mit Ösophaguskarzinom und bei 19% der Bronchialkarzinompatienten festzustellen (Tab. 3.9). Bei 9 Patienten der Ösophagusgruppe und 4 Patienten der Bronchialkarzinomgruppe fehlten die Werte zu FEV1. Die Unterschiede waren nicht signifikant. Beim Vergleich der Radiochemotherapie- mit der Strahlentherapiegruppe ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Tab. 3.9).

	Vorhandene Werte FEV 1	FEV 1 (Prozentangaben beziehen sich auf vorhandene Werte FEV 1)					
		FEV1 $\geq 1,7$		1,2 \leq FEV1 $< 1,7$		FEV1 $< 1,2$	
		N	%	N	%	N	%
Gesamtgruppe (91 Patienten)	47	20	43%	17	36%	10	21%
Radiochemotherapiegruppe (44 Patienten)	24	11	46%	8	33%	5	21%
Strahlentherapiegruppe (47 Patienten)	23	9	39%	9	39%	5	22%
Auf die Auswertung der FEV1 der Kopf- und Halsgruppe wurde aufgrund zu vieler fehlender Werte (nur 4 Werte vorhanden) verzichtet.							
Ösophagus (26 Patienten)	17	8	47%	6	35%	3	18%
Radiochemotherapiegruppe (17 Patienten)	12	6	50%	4	33%	2	17%
Strahlentherapiegruppe (9 Patienten)	5	2	40%	2	40%	1	20%
NSCLC (31 Patienten)	26	11	42%	10	38%	5	19%
Radiochemotherapiegruppe (14 Patienten)	11	5	45%	4	36%	2	18%
Strahlentherapiegruppe (17 Patienten)	15	6	40%	6	40%	3	20%

Tab. 3.9: Lungenfunktion (FEV 1)

3.4 Therapiedurchführung

3.4.1 Gesamtdosis

Insgesamt lag die Gesamtdosis der Bestrahlung bei der Hälfte der Patienten im Bereich zwischen 59 und 70 Gy, der Mittelwert betrug 57,2 Gy. (Tab. 3.10)

Die Gesamtdosis der Kopf- und Halsgruppe betrug im Mittel 64,7 Gy (minimal 36 bis maximal 70 Gy) (Tab. 3.10). Patienten mit Ösophaguskarzinom wurden im Mittel mit 52,8 Gy (minimal 36 bis maximal 70 Gy), Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom mit 52,7 Gy (minimal 30 bis maximal 70 Gy) bestrahlt. Die Unterschiede innerhalb der drei Tumorgruppen waren nicht signifikant. Die hohe applizierte Maximaldosis von 70 Gy bei der Ösophagusgruppe kam durch zwei Patienten mit zervikalem, in den Hypopharynx einwachsenden Ösophaguskarzinom zustande, das nach den Therapierichtlinien für den Kopf- und Halsbereich behandelt wurde.

Der Mittelwert der Gesamtdosis für die Radiochemotherapiegruppe betrug 58,3 Gy (minimal 36 bis maximal 70 Gy), der für die mit alleiniger Strahlentherapie behandelten Patienten 56,1 Gy (minimal 30 bis maximal 70 Gy) (Tab. 3.10). Die Unterschiede waren nicht signifikant.

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standard- abweichung
Gesamtgruppe (91 Patienten)	57,2	59	30	70	11,1
Radiochemotherapiegruppe (44 Patienten)	58,3	59	36	70	9,4
Strahlentherapiegruppe (47 Patienten)	56,1	60	30	70	12,5
Kopf- und Hals (34 Patienten)	64,7	70	36	70	9,0
Radiochemotherapiegruppe (13 Patienten)	68,0	70	48	70	6,0
Strahlentherapiegruppe (21 Patienten)	62,6	66	36	70	10,1
Ösophagus (26 Patienten)	52,8	54	36	70	7,6
Radiochemotherapiegruppe (17 Patienten)	52,0	54	36	59	6,4
Strahlentherapiegruppe (9 Patienten)	54,3	54	36	70	9,9
NSCLC (31 Patienten)	52,7	54	30	70	11,3
Radiochemotherapiegruppe (14 Patienten)	57,1	60	42	66	7,7
Strahlentherapiegruppe (17 Patienten)	49,0	45	30	70	12,7

Tab. 3.10: Gesamtdosis (Angaben in Gy)

3.4.2 Behandlungsindikation und -konzept

Für 98% aller Patienten wurde die Bestrahlung aufgrund eines Primärtumors durchgeführt, bei zwei Patienten, beide aus der Kopf- und Halsgruppe, lag ein Lokalrezidiv als Bestrahlungsursache vor. Beide wurden mittels hyperfraktioniert akzelerierter Strahlentherapie (Concomitant Boost) behandelt. Sie erhielten keine zusätzliche Chemotherapie.

Die Einteilung des Behandlungskonzepts in „kurativ“ und „palliativ“ erfolgte retrospektiv anhand der Höhe der applizierten Gesamtdosis und in Abhängigkeit einer zusätzlich erfolgten Chemotherapie. Für Patienten mit Kopf- und Halstumoren und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom wurde eine Gesamtdosis ≥ 50 Gy mit Chemotherapie beziehungsweise eine Gesamtdosis ≥ 60 Gy ohne Chemotherapie als kuratives Konzept angesehen. Für Patienten mit Ösophaguskarzinom galt eine Bestrahlung ≥ 50 Gy mit Chemotherapie beziehungsweise ≥ 54 Gy ohne Chemotherapie als kurativer Ansatz.

Gemäß dieser Einteilung erhielten 73% aller Patienten eine kurative, 27% eine palliative Behandlung (Tab. 3.11).

Der Anteil der palliativ behandelten Patienten betrug bei der Bronchialkarzinomgruppe 45%, bei der Kopf- und Halsgruppe 15% und bei der Ösophaguskarzinomgruppe 23%. Tab 3.11). Der Unterschied zwischen Kopf- Hals und Bronchialkarzinomgruppe war signifikant ($p=0,007$).

Mit einer palliativen Therapie behandelte Patienten der Kopf- und Halsgruppe erhielten Gesamtdosen von minimal 36 bis maximal 51 Gy zu Einzeldosen von 3 Gy. Einer der Patienten erhielt eine zusätzliche Chemotherapie. In kurativer Intention wurden 85% der Patienten mit Kopf- und Halstumor behandelt (Tab. 3.11). Die Gesamtdosen lagen zwischen 60 und 70 Gy zu Einzeldosen von 2 Gy oder 2,5 Gy beziehungsweise 2 Gy, 1,5 Gy und 1,8 Gy bei Anwendung des Concomitant Boost Schemas. Dieses kam bei 59% der kurativ behandelten Patienten zum Einsatz. 12 der Patienten erhielten eine zusätzliche Chemotherapie.

Palliativ behandelte Patienten mit Ösophaguskarzinom erhielten eine Bestrahlung bis zu Gesamtdosen von minimal 36 bis maximal 50 Gy à Einzeldosen von 2 Gy, 2,5 Gy oder 3 Gy. Drei der Patienten erhielten eine zusätzliche Chemotherapie. Zwei der mit Radiochemotherapie behandelten Patienten sollten ursprünglich eine kurative Therapie mit höheren Enddosen erhalten, jedoch musste die Therapie vorzeitig (bei 37,8 Gy beziehungsweise 44,4 Gy) abgebrochen werden. Der Anteil der kurativ behandelten Patienten der Ösophaguskarzinomgruppe betrug 77% (Tab. 3.11). Sie wurden mit

Gesamtdosen zwischen 54 und 70 Gy behandelt, wobei Einzeldosen von 1,8 Gy oder 2 Gy eingesetzt wurden. 14 Patienten erhielten eine zusätzliche Chemotherapie.

Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und palliativem Behandlungskonzept erhielten eine Bestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von minimal 30 bis maximal 57,5 Gy zu Einzeldosen von 1,8 Gy, 2 Gy, 2,5 Gy oder 3 Gy. Zwei von ihnen erhielten eine zusätzliche Chemotherapie. Der Anteil der kurativ behandelten Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom betrug 55% (Tab. 3.11). Sie wurden bis zu einer Gesamtdosis von minimal 50 bis maximal 70 Gy bestrahlt, wobei Einzeldosen von 1,8 Gy, 2 Gy oder 2,5 Gy angewendet wurden. 12 der Patienten erhielten eine zusätzliche Chemotherapie.

	kurativ		palliativ	
	N	%	N	%
Gesamtgruppe (91 Patienten)	66	73%	25	27%
Radiochemotherapiegruppe (44 Patienten)	38	86%	6	14%
Strahlentherapiegruppe (47 Patienten)	28	60%	19	40%
Kopf- und Hals (34 Patienten)	29	85%	5	15%
Radiochemotherapiegruppe (13 Patienten)	12	92%	1	8%
Strahlentherapiegruppe (21 Patienten)	17	81%	4	19%
Ösophagus (26 Patienten)	20	77%	6	23%
Radiochemotherapiegruppe (17 Patienten)	14	82%	3	18%
Strahlentherapiegruppe (9 Patienten)	6	67%	3	33%
NSCLC (31 Patienten)	17	55%	14	45%
Radiochemotherapiegruppe (14 Patienten)	12	86%	2	14%
Strahlentherapiegruppe (17 Patienten)	5	29%	12	71%

Tab. 3.11: Behandlungskonzept

Beim Vergleich von Radiochemotherapie- und Strahlentherapiegruppe zeigten sich signifikante Unterschiede ($p=0,004$). In der Radiochemotherapiegruppe wurden 86%, in der Strahlentherapiegruppe dagegen nur 60% der Patienten in kurativer Intention behandelt (Tab. 3.11). 6 Patienten (14%) aus der Radiochemotherapiegruppe und 19 Patienten (40%) aus der Vergleichsgruppe erhielten eine palliative Therapie.

3.4.3 Behandlungszeitraum

Die Strahlentherapie der Gesamtgruppe fand in einem Zeitraum von minimal 15 bis maximal 66 Tagen statt (Tab. 3.12). Die Hälfte der Patienten erhielt eine Bestrahlung länger als 41 Tage. Im Mittel betrug die Behandlungsdauer 39,0 Tage. Unterschiede innerhalb Tumor- und Therapiegruppen waren nicht signifikant (Tab. 3.12).

	Behandlungszeitraum in Tagen				
	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Gesamtgruppe (91 Patienten)	39,0	41	15	66	11,5
Radiochemotherapiegruppe (44 Patienten)	41,2	42	18	63	9,5
Strahlentherapiegruppe (47 Patienten)	36,9	41	15	66	12,9
Kopf- und Hals (34 Patienten)	40,5	41	19	63	11,9
Radiochemotherapiegruppe (13 Patienten)	40,6	37	20	63	12,6
Strahlentherapiegruppe (21 Patienten)	40,4	43	19	58	11,7
Ösophagus (26 Patienten)	40,8	42	18	66	9,2
Radiochemotherapiegruppe (17 Patienten)	41,3	42	18	55	7,4
Strahlentherapiegruppe (9 Patienten)	40,0	41	24	66	12,3
NSCLC (31 Patienten)	35,7	41	15	50	12,6
Radiochemotherapiegruppe (14 Patienten)	41,7	44	20	50	9,0
Strahlentherapiegruppe (17 Patienten)	30,8	33	15	49	13,2

Tab. 3.12: Behandlungszeitraum

Bei einem Patienten mit Ösophaguskarzinom und einem Patienten mit Bronchialkarzinom musste eine 7- beziehungsweise 1-tägige Therapiepause eingelegt werden (bei 36 Gy beziehungsweise 46,8 Gy). Beide gehörten zur Radiochemotherapiegruppe.

3.4.4 Zusätzliche Therapieformen

Jeweils zwei Patienten der Kopf- und Hals- beziehungsweise Bronchialkarzinomgruppe wurden zu einem späteren Zeitpunkt erneut im ursprünglichen Bestrahlungsgebiet strahlentherapeutisch behandelt. Grund hierfür war ein Lokalrezidiv. Die hierbei applizierten Gesamtdosen betragen 15, 24, 40 und 50,4 Gy.

Ein Bronchialkarzinompatient aus der Strahlentherapiegruppe wurde zusätzlich brachytherapeutisch behandelt. Die auf diese Weise verabreichte Dosis betrug 15 Gy. Die perkutane Bestrahlung erfolgte bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy à Einzeldosen von 3 Gy. Ein Patient mit Ösophaguskarzinom aus der Radiochemotherapiegruppe erhielt ein Afterloading mit einer Dosis von 5 Gy. Die Gesamtdosis der perkutanen Bestrahlung betrug 36 Gy.

Bei einer Patientin der Kopf- und Halsgruppe wurde nach der Radiochemotherapie eine Salvage-Neckdissection durchgeführt (R0).

3.4.5 Chemotherapieschemata

Die bei den mit Radiochemotherapie behandelten Patienten angewendeten Therapieschemata waren zum Teil relativ heterogen (Tab. 3.13, 3.14 und 3.15).

Bei der Kopf- und Halsgruppe wurde hauptsächlich (zu 69%) eine Kombination aus 5-FU 500mg/m² und Mitomycin 10mg/m² gewählt (Tab. 3.13).

Die Ösophaguskarzinompatienten erhielten zu 47% 5-FU 225-500mg/m² als Monotherapie, zu 24% eine Kombination aus Cisplatin 20-70mg/m² und 5-FU 500mg/m² und zu 18% eine Kombination aus Cisplatin 20-100mg/m², 5-FU 500mg/m² und Carboplatin AUC 5mg/mlxmin (Tab. 3.14).

50% der Patienten mit Bronchialkarzinom wurden mit einer Kombination aus Cisplatin 50-80mg/m² und Vinorelbin 15-35mg/m² behandelt, wobei die Patienten entweder eine sequentielle oder eine Kombination aus sequentieller und simultaner Radiochemotherapie erhielten (Tab. 3.15). Bei Patienten mit Kopf- und Halstumor und Ösophaguskarzinom erfolgte ausschließlich eine simultane Radiochemotherapie (Tab 3.13 und 3.14).

Ein venöser Portkatheter wurde bei 16 (36%) der mit Radiochemotherapie behandelten Patienten implantiert. Bei den Patienten mit Ösophaguskarzinom war der Anteil mit 71% am höchsten. Bei den Kopf-, Hals- und Bronchialkarzinompatienten betrug er 23 beziehungsweise 7 Prozent. Die Unterschiede waren signifikant (p=0,002).

Chemotherapieschema <i>simultan</i>	
	N (%)
5-FU 500mg/m² d1-5, Mitomycin 10mg/m² d1+d29	9 (69)
5-FU 500 mg/m ² d1-5	2 (15)
Mitomycin 10mg/m ² d1+d24	1 (8)
Cisplatin 60mg/m ² d1, 5-FU 600mg/m ² d1-5	1 (8)

Tab. 3.13: Chemotherapieschemata Kopf/Hals

Chemotherapieschema <i>simultan</i>	
	N (%)
5-FU 225-500mg/m² d1-5	8 (47)
Cisplatin 20-70mg/m² d6-10, 5-FU 500mg/m² d6-10	4 (24)
Cisplatin 20-100mg/m² d6, 5-FU 500mg/m² d6-10+d35-39, Carboplatin AUC 5mg/mlxmin d35	3 (18)
Carboplatin AUC 5mg/mlxmin d1+d29	2 (12)

Tab. 3.14: Chemotherapieschemata Ösophagus

Chemotherapieschema <i>simultan</i>	N (%)
3 Zyklen Cisplatin 60mg/m² d1, Vinorelbin 25mg/m² d1+8	3 (21)
4 Zyklen Carboplatin AUC 6mg/mlxmin d1, Vinorelbin 25mg/m ² d1+d8+d15	1 (7)
3 Zyklen Cisplatin 75mg/m ² d1, Etoposid 100mg/m ² d1-3 4. Zyklus Umstellung auf Carboplatin AUC 6mg/mlxmin d1, Etoposid 120mg/m ² d1-3 wegen erhöhtem Kreatininwert	1 (7)
5 Zyklen Gemcitabin 1000mg/m ² d1	1 (7)
Chemotherapieschema <i>sequentiell</i>	
4 Zyklen vor Radiotherapie, 2 Zyklen simultan: Cisplatin 50-80mg/m² d1, Vinorelbin 15-35mg/m² d1+d8	4 (29)
2 Zyklen vor Radiotherapie, 2 Zyklen simultan: Cisplatin 80mg/m ² d1, Vinorelbin 25mg/m ² d1+d8	1 (7)
4 Zyklen vor Radiotherapie, 2 Zyklen simultan: Gemcitabin 1000mg/m ² d1+d8	1 (7)
2 Zyklen vor Radiotherapie, 2 Zyklen simultan: Carboplatin AUC 4mg/mlxmin d1, Docetaxel 60mg/m ² d1+d22	1 (7)
2 Zyklen vor Radiotherapie, 1 Zyklus simultan: Carboplatin AUC 6mg/mlxmin d1, Paclitaxel 175mg/m ² d1	1 (7)

Tab. 3.15: Chemotherapieschemata NSCLC

3.5 Therapieverträglichkeit

In den folgenden Abschnitten werden nicht-hämatologische und hämatologische Akuttoxizität sowie chronische Toxizität vorgestellt. Die Ergebnisse zu den akuten Nebenwirkungen sind neben der Gesamtgruppe auch für die Radiochemotherapiegruppe im Einzelnen dargestellt.

3.5.1 Maximale nicht-hämatologische Akuttoxizität in der Gesamtgruppe

Keine akuten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen (Grad 0 nach CTC) wurden bei 3% aller Patienten beobachtet, maximal leichte akute Nebenwirkungen (Grad 1) traten bei 8% der Gesamtgruppe auf (Tab. 3.16). 41% der Patienten hatten maximal mäßig ausgeprägte akute nicht-hämatologische Nebenwirkungen (Grad 2) und 36% zeigte maximal eine deutliche akute Nebenwirkung (Grad 3). Bei 12% aller Patienten kam es zu einer schwerwiegenden bis lebensbedrohlichen nicht-hämatologischen akuten Komplikation (Grad 4). Eine nicht-hämatologische Akuttoxizität Grad 5 (Tod des Patienten aufgrund von Nebenwirkungen) kam nicht vor.

Innerhalb der Tumorgruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Schweregrades der maximalen nicht-hämatologischen Akuttoxizität (Tab. 3.16). Allerdings war die Art der nicht-hämatologischen Nebenwirkungen je nach Entität verschieden. Nebenwirkungen Grad 3 und 4 waren bei Patienten der Kopf- und Halsgruppe hauptsächlich

Schluckbeschwerden, Mukositiden und Dermatitis. Bei den Ösophaguskarzinompatienten standen Schluckbeschwerden, Mukositiden und Infektionen Grad 3-4 im Vordergrund, während Patienten mit Bronchialkarzinom abgesehen von den ebenfalls häufig vorkommenden Schluckbeschwerden und Infektionen auch von Atemnot Grad 3 und 4 betroffen waren.

Bei den mit Radiochemotherapie behandelten Patienten kam in 48% zu einer maximalen nicht-hämatologischen Akuttoxizität Grad 3-4, bei den ausschließlich bestrahlten Patienten betrug der Anteil 49%. (Tab. 3.16). Der Unterschied war nicht signifikant. Tumorart, Geschlecht, Allgemeinzustand, Fraktionierung, Begleiterkrankungen, Chemotherapieschema und implantierter Port-Katheter wirkten sich nicht auf das Ausmaß der maximalen nicht-hämatologischen Akuttoxizität aus. Für das vermehrte Auftreten von akuten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen bei Steigerung der Gesamtdosis war ebenfalls keine Signifikanz nachweisbar.

	Grad nach CTC				
	0	1	2	3	4
Gesamtgruppe (91 Patienten)	3%	8%	41%	36%	12%
Radiochemotherapiegruppe (44 Patienten)	2%	5%	45%	32%	16%
Strahlentherapiegruppe (47 Patienten)	4%	11%	36%	40%	9%
Kopf- und Hals (34 Patienten)	3%	3%	38%	50%	6%
Radiochemotherapiegruppe (13 Patienten)	-	-	38%	54%	8%
Strahlentherapiegruppe (21 Patienten)	5%	5%	38%	48%	5%
Ösophagus (26 Patienten)	8%	12%	23%	35%	23%
Radiochemotherapiegruppe (17 Patienten)	6%	12%	35%	24%	24%
Strahlentherapiegruppe (9 Patienten)	11%	11%	-	56%	22%
NSCLC (31 Patienten)	-	10%	58%	23%	10%
Radiochemotherapiegruppe (14 Patienten)	-	-	64%	21%	14%
Strahlentherapiegruppe (17 Patienten)	-	18%	53%	24%	6%

Tab. 3.16: Maximale nicht-hämatologische Akuttoxizität

3.5.2 Akute nicht-hämatologische Nebenwirkungen in der Radiochemotherapiegruppe

Der Anteil der mit Radiochemotherapie behandelten Patienten, bei denen keine akuten nicht-hämatologische Nebenwirkungen (Grad 0) beobachtet wurden betrug 2%, eine maximale nicht-hämatologische Akuttoxizität Grad 1 trat bei 5% dieser Patienten auf (Tab. 3.16).

Bei 45% der Patienten, die eine Radiochemotherapie erhalten hatten kam es zu einer maximalen nicht-hämatologischen Akuttoxizität Grad 2 (Tab. 3.16).

		Kopf/Hals		Ösophagus		NSCLC	
		N	%	N	%	N	%
Schluckschmerzen	0	5	38%	5	29%	-	-
	1	2	15%	5	29%	5	36%
	2	3	23%	3	18%	6	43%
	3	2	15%	3	18%	3	21%
	4	1	8%	1	6%	-	-
Mukositis	0	1	8%	13	76%	14	100%
	2	5	38%	-	-	-	-
	3	7	54%	2	12%	-	-
	4	-	-	2	12%	-	-
Atemnot	0	-	-	-	-	7	50%
	1	-	-	-	-	2	14%
	2	-	-	-	-	3	21%
	4	-	-	-	-	2	14%
Haut	0	1	8%	11	65%	5	36%
	1	6	46%	5	29%	7	50%
	2	3	23%	1	6%	2	14%
	3	3	23%	-	-	-	-
Infektion	0	12	92%	13	76%	12	86%
	2	1	8%	2	12%	-	-
	3	-	-	2	12%	2	14%
Heiserkeit	0	12	92%	14	82%	11	79%
	1	-	-	2	12%	1	7%
	2	1	8%	1	6%	1	7%
	3	-	-	-	-	1	7%
Erbrechen	0	13	100%	15	88%	12	86%
	1	-	-	1	6%	-	-
	2	-	-	1	6%	1	7%
	3	-	-	-	-	1	7%
Übelkeit	0	11	85%	14	82%	8	57%
	1	1	8%	2	12%	-	-
	2	1	8%	1	6%	6	43%
Blutung	0	13	100%	16	94%	13	93%
	1	-	-	1	6%	-	-
	2	-	-	-	-	1	7%
Mundtrockenheit	0	4	31%	16	94%	14	100%
	1	4	31%	1	6%	-	-
	2	5	38%	-	-	-	-
Husten	0	-	-	-	-	5	36%
	1	-	-	-	-	6	43%
	2	-	-	-	-	3	21%
Geschmack	0	8	62%	17	100%	13	93%
	1	2	15%	-	-	-	-
	2	3	23%	-	-	1	7%
PEG-Sonde		1	8%	1	6%	-	-

Tab. 3.17: Akute nicht-hämatologische Nebenwirkungen in der Radiochemotherapiegruppe

Sie trat in Form von Schluckbeschwerden (alle drei Tumorgruppen), Mukositiden (Kopf-, Halsgruppe), Atemnot (Bronchialkarzinomgruppe), Hautveränderungen (Kopf-, Halsgruppe), Infektionen (Kopf, Hals- und Ösophaguskarzinomgruppe), Heiserkeit (alle drei Tumorgruppen), Übelkeit und Erbrechen (alle drei Tumorgruppen), Blutung (Bronchialkarzinomgruppe), Mundtrockenheit (Kopf-, Halsgruppe), Husten (Bronchialkarzinomgruppe) und Geschmacksstörungen (Kopf-, Hals- und Bronchialkarzinomgruppe) auf (Tab. 3.17).

Eine maximale nicht-hämatologische Akuttoxizität Grad 3 wurde bei 32% der mit kombinierter Therapie behandelten Patienten beobachtet (zu 54% bei der Kopf- und Halsgruppe, zu 24% bei der Ösophagus- und zu 21% bei der Bronchialkarzinomgruppe) (Tab. 3.16). Symptome waren Schluckbeschwerden (alle drei Tumorgruppen), Mukositiden (Kopf, Hals- und Ösophaguskarzinomgruppe), Dermatitis (Kopf, Halsgruppe), Infektionen (Ösophagus- und Bronchialkarzinomgruppe), Heiserkeit (Bronchialkarzinomgruppe) und Erbrechen (Bronchialkarzinomgruppe) (Tab. 3.17).

Bei 16% der Patienten der Radiochemotherapiegruppe kam es zu einer maximalen nicht-hämatologischen Akuttoxizität Grad 4 (zu 8% bei der Kopf- und Halsgruppe, zu 24% bei der Ösophagus- und zu 14% bei der Bronchialkarzinomgruppe) (Tab. 3.16). Sie trat in Form von Schluckbeschwerden (Kopf-, Hals- und Ösophaguskarzinomgruppe), Mukositiden (Ösophaguskarzinomgruppe) und Atemnot (Bronchialkarzinomgruppe) auf (Tab. 3.17). Bei jeweils einem der mit Radiochemotherapie behandelten Kopf- und Hals- sowie Ösophaguskarzinompatienten musste aufgrund eines zu hohen Gewichtsverlusts während der Therapie eine PEG-Sonde gelegt werden (Tab. 3.17). Bei den Patienten der Strahlentherapiegruppe war das Legen einer PEG-Sonde aufgrund von Nebenwirkungen nicht notwendig.

3.5.3 Maximale hämatologische Akuttoxizität in der Gesamtgruppe

Der Hauptanteil (40%) aller Patienten hatte eine maximale hämatologische Akutnebenwirkung Grad 1 (Tab. 3.18). Bei je einem Viertel (25%) der Patienten kam es zu keiner (Grad 0) oder einer mäßigen (Grad 2) maximalen Ausprägung der akuten Nebenwirkung. 7% der Gesamtgruppe zeigte eine starke (Grad 3), 2% eine lebensbedrohliche (Grad 4) maximale hämatologische Akutkomplikation. Ein Patient (1%) verstarb aufgrund eines neutropenischen Fiebers (Grad 5) (Tab. 3.18). Der Patient stammte aus der Ösophaguskarzinomgruppe und war mit einer simultanen Radiochemotherapie bestehend aus 2 Zyklen Cisplatin 20mg/m² an den Tag 6-10, 5-FU 500mg/m² an den Tagen 6-10 und einer Gesamtdosis von 54 Gy behandelt worden.

	Grad nach CTC						
	0	1	2	3	4	5	
Gesamtgruppe (91 Patienten)	25%	40%	25%	7%	2%	1%	
Radiochemotherapiegruppe (44 Patienten)	9%	34%	39%	14%	2%	2%	
Strahlentherapiegruppe (47 Patienten)	40%	45%	13%	-	2%	-	
Kopf- und Hals (34 Patienten)	Radiochemotherapiegruppe (13 Patienten)	15%	53%	29%	3%	-	-
	Strahlentherapiegruppe (21 Patienten)	-	38%	54%	8%	-	-
		24%	62%	14%	-	-	-
Ösophagus (26 Patienten)	Radiochemotherapiegruppe (17 Patienten)	15%	38%	35%	4%	4%	4%
	Strahlentherapiegruppe (9 Patienten)	12%	35%	41%	6%	-	6%
		22%	44%	22%	-	11%	-
NSCLC (31 Patienten)	Radiochemotherapiegruppe (14 Patienten)	45%	26%	13%	13%	3%	-
	Strahlentherapiegruppe (17 Patienten)	14%	29%	21%	29%	7%	-
		71%	24%	6%	-	-	-

Tab. 3.18: Maximale hämatologische Akuttoxizität

Ein signifikanter Einfluss von Tumorgruppe, Geschlecht, Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen, Fraktionierung, Gesamtdosis und Portimplantation auf den Grad der maximalen hämatologischen Akuttoxizität war nicht feststellbar. Jedoch kam es bei Patienten, die eine Radiochemotherapie erhalten hatten zu einer signifikant höheren maximalen hämatologischen Akuttoxizität als bei den ausschließlich bestrahlten Patienten ($p=0,001$). 40% der mit alleiniger Strahlentherapie behandelten Patienten hatte keine akute hämatologische Nebenwirkung (Grad 0), in der Radiochemotherapiegruppe waren es dagegen nur 9% (Tab. 3.18). Zu einer leichten bis mäßigen maximalen hämatologischen Akuttoxizität (Grad 1 bis 2) kam es bei 58% der ausschließlich bestrahlten und 73% der mit Radiochemotherapie behandelten Patienten. Eine maximale hämatologische Akuttoxizität Grad 3 oder 4 trat bei 2% der primär bestrahlten Gruppe auf, bei der Radiochemotherapiegruppe waren es 16%. In der Radiochemotherapiegruppe kam es zu einem therapieassoziierten Todesfall (siehe oben), während kein Patient der Strahlentherapiegruppe aufgrund von Nebenwirkungen verstarb.

Bei der Betrachtung einzelner Chemotherapeutika (Cisplatin, Carboplatin und 5-Fluoruracil) zeigte sich eine signifikante Steigerung der hämatologischen Toxizitätsrate in der Radiochemotherapiegruppe nach Anwendung von Cisplatin ($p=0,021$).

3.5.4 Akute hämatologische Nebenwirkungen in der Radiochemotherapiegruppe

Eine akute hämatologische Toxizität Grad 2 manifestierte sich in der Radiochemotherapiegruppe in Form eines Abfalls der Leukozytenzahl ($\geq 2,0$ - $< 3,0 \times 10^9/l$) und eines Absinkens der Hämoglobinkonzentration ($4,9$ - $< 6,2$ mmol/l). Laborveränderungen dieser Art wurden in allen drei Tumorgruppen beobachtet (Tab. 3.19).

Ein Abfall der Leukozytenzahl auf $\geq 1,0$ - $< 2,0 \times 10^9/l$ (Grad 3) zeigte sich bei einem (8%) der mit Radiochemotherapie behandelten Kopf- und Halspatienten und bei drei (21%) der radiochemotherapierten Bronchialkarzinompatienten (Tab. 3.19). Bei einem Patienten mit Ösophaguskarzinom (6%) und einem Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (7%) sank die Hämoglobinkonzentration im Blut auf 4 - $< 4,9$ mmol/l ab (Grad 3).

Eine akute hämatologische Nebenwirkung Grad 4 trat in Form einer reduzierten Thrombozytenzahl $< 10 \times 10^9/l$ bei einem (6%) mit Radiochemotherapie behandelten Ösophaguskarzinompatienten auf und war in Form einer Erniedrigung der Leukozytenzahl $< 1 \times 10^9/l$ bei einem radiochemotherapierten Patienten mit Bronchialkarzinom (7%) feststellbar (Tab. 3.19). Ein mit Radiochemotherapie behandelter Patient der Ösophaguskarzinomgruppe (6%) verstarb an den Folgen der Therapie (Grad 5) (Tab. 3.19, Kap. 3.5.3).

		Kopf/Hals		Ösophagus		NSCLC	
		N	%	N	%	N	%
Leukozyten	0	6	46%	9	53%	5	36%
	1	1	8%	1	6%	3	21%
	2	5	38%	6	35%	2	14%
	3	1	8%	-	-	3	21%
	4	-	-	-	-	1	7%
	5	-	-	1	6%	-	-
Hämoglobin	0	2	15%	1	6%	3	21%
	1	7	54%	9	53%	3	21%
	2	4	31%	6	35%	7	50%
	3	-	-	1	6%	1	7%
Thrombozyten	0	9	69%	9	53%	7	50%
	1	4	31%	7	41%	7	50%
	4	-	-	1	6%	-	-

Tab. 3.19: Akute hämatologische Nebenwirkungen in der Radiochemotherapiegruppe

3.5.3 Chronische Toxizität

Von den 20 (22%) überlebenden Patienten konnten 18 zu ihren chronischen Nebenwirkungen befragt werden. Zehn von ihnen waren aus der Kopf- und Halsgruppe, jeweils fünf hatten ein Ösophagus- beziehungsweise ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom. Neun Patienten waren mit einer Radiochemotherapie behandelt worden.

2 Patienten (11%) gaben an unter keinen chronischen Therapiefolgen zu leiden (Tab. 3.20). Bei 14 der Patienten (78%) zeigte sich eine leichte bis mäßige maximale chronische Beeinträchtigung (Grad 1-2). Symptome waren Mundtrockenheit, Hautveränderungen, Heiserkeit, Husten, Übelkeit- und Erbrechen (Tab. 3.20). Eine maximale chronische Toxizität Grad 3 gaben zwei Patienten (11%) an. Diese berichteten über eine ausgeprägte Mundtrockenheit. Eine chronische Grad 4-Toxizität kam nicht vor (Tab. 3.20).

		Befragte Patienten	
		N	%
Maximale chronische Toxizität	0	2	11%
	1	7	39%
	2	7	39%
	3	2	11%
Mundtrockenheit	0	7	39%
	1	5	28%
	2	4	22%
	3	2	11%
Haut	0	17	94%
	2	1	6%
Heiserkeit	0	13	72%
	1	4	22%
	2	1	6%
Husten	0	7	39%
	1	6	33%
	2	5	28%
Übelkeit/Erbrechen	0	16	89%
	2	2	11%

Tab. 3.20: Chronische Toxizität

Der getrennt von den anderen chronischen Nebenwirkungen ausgewertete Sydney-Swallow-Questionnaire zeigte das Vorliegen einer stärker ausgeprägten Dysphagie bei zwei Patienten mit Ösophaguskarzinom. Sie kamen im Fragebogen auf eine Punktzahl von 700 beziehungsweise 940 von 1000 erreichbaren Punkten (Tab. 3.21, Abb. 3.3). Ein Patient mit zervikalem Ösophaguskarzinom gab an, unter deutlichen Schluckbeschwerden zu leiden

(600 Punkte), 3 Patienten berichteten über eine mäßige Dysphagie (200 bis 400 Punkte) (Tab. 3.21). Die Mehrzahl der Patienten (68%) hatte jedoch keine oder nur leichte Schluckbeschwerden (0 bis 200 Punkte) (Tab. 3.21 und Abb. 3.3).

		Befragte Patienten	
		N	%
Punktzahl SSQ-Score	0	3	17%
	20	6	33%
	40	1	6%
	140	1	6%
	180	1	6%
	340	1	6%
	360	1	6%
	380	1	6%
	600	1	6%
	700	1	6%
940	1	6%	

Tab. 3.21: Sydney Swallow Questionnaire

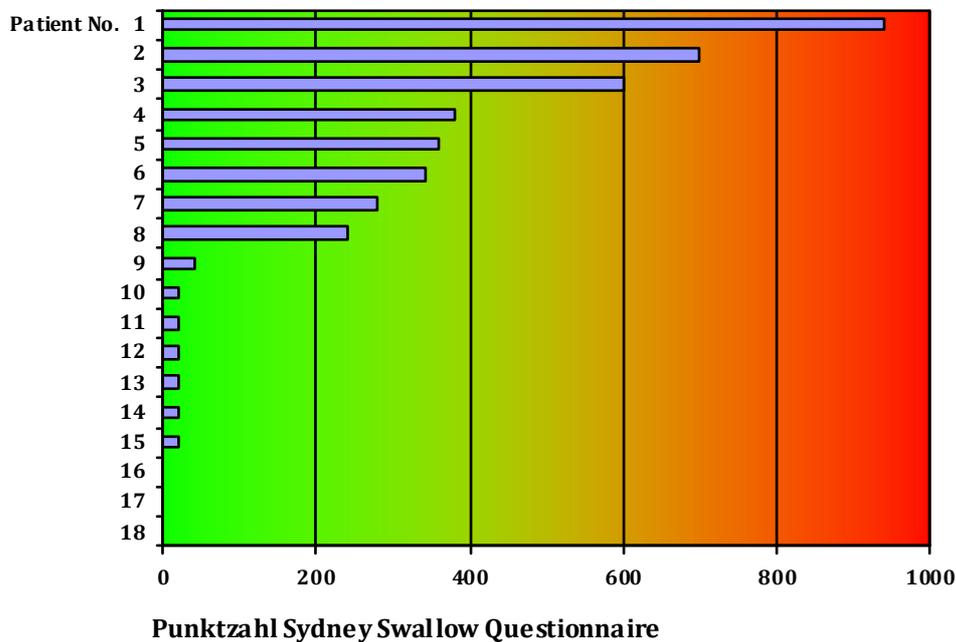


Abb. 3.3: Ergebnisse des Sydney Swallow Questionnaire (Steigerung der Punktzahl=zunehmende Schluckstörung)

3.6 Therapieeffektivität

3.6.1 Nachbeobachtungszeit, Gesamt- und krankheitsspezifisches Überleben

Die Nachbeobachtungszeit betrug minimal einen Monat, maximal 68 Monate. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 10 Monate für die Gesamtgruppe und 37 Monate für die überlebenden Patienten. Die medianen Nachbeobachtungszeiten der einzelnen Untergruppen (Tumor- und Therapiegruppen) unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Insgesamt verstarben 71 der 91 Patienten (78%). Bei 52 (57%) der Patienten wurde als Todesursache ihr jeweiliges Tumorleiden angegeben.

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug in der Gesamtgruppe 42%, die mediane Überlebenszeit 10 Monate (Tab. 3.22). Es ließ sich kein Vorteil der Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Bestrahlung feststellen. Nach Radiochemotherapie betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 36%, nach alleiniger Strahlentherapie 47% (Tab. 3.22 und Abb. 3.4). Die Patienten der Radiochemotherapiegruppe überlebten median 9 Monate, die der Strahlentherapiegruppe 12 Monate. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

	1-Jahres-Überlebensrate	mediane Überlebenszeit (in Monaten)	Krankheitsspezifische 1-Jahres-Überlebensrate	mediane krankheitsspezifische Überlebenszeit (in Monaten)
Gesamtgruppe (91 Patienten)	42%	10	49%	12
Radiochemotherapiegruppe (44 Patienten)	36%	9	43%	10
Strahlentherapiegruppe (47 Patienten)	47%	12	59%	20
Kopf/Hals (34 Patienten)	50%	10	58%	*)
Radiochemotherapiegruppe (13 Patienten)	46%	10	50%	10
Strahlentherapiegruppe (21 Patienten)	52%	12	64%	*)
Ösophagus (26 Patienten)	34%	7	37%	10
Radiochemotherapiegruppe (17 Patienten)	29%	9	32%	10
Strahlentherapiegruppe (9 Patienten)	44%	7	50%	7
NSCLC (31 Patienten)	39%	11	48%	12
Radiochemotherapiegruppe (14 Patienten)	36%	7	54%	15
Strahlentherapiegruppe (17 Patienten)	41%	12	45%	12

*) Wert konnte wegen zu weniger Ereignisse nicht geschätzt werden

Tab. 3.22: 1-Jahres-Gesamt- und krankheitsspezifische Überlebensraten sowie mediane Überlebenszeiten

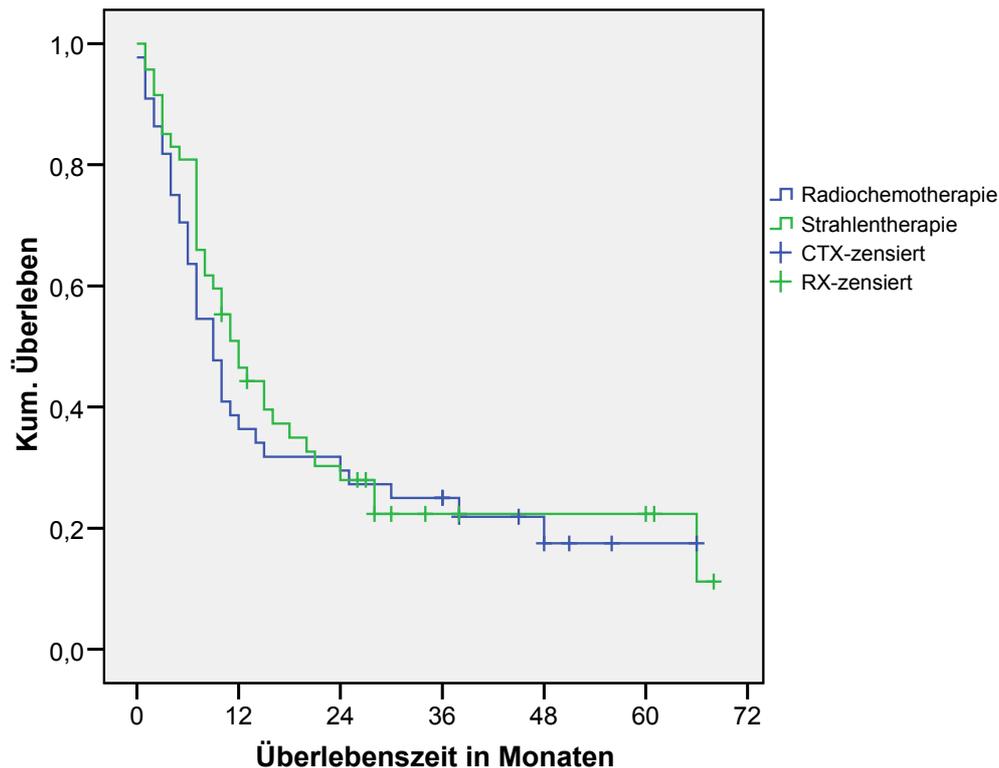


Abb. 3.4: Gesamtüberleben in den beiden Therapiegruppen

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug für mit Radiochemotherapie behandelte Kopf- und Halspatienten 46%, 29% für Ösophagus- und 36% für Lungentumorpatienten (Tab. 3.22). Die Mediane für die Gesamtüberlebenszeit betragen 10 Monate für die Patienten mit Kopf- und Halstumoren, bei der mit Radiochemotherapie behandelten Ösophagus- und Bronchialkarzinomgruppe waren es 9 beziehungsweise 7 Monate (Tab. 3.22).

Die 1-Jahres krankheitsspezifische Überlebensrate betrug in der Gesamtgruppe 49%, in der Radiochemotherapiegruppe 43% und in der Strahlentherapiegruppe 59% (Tab. 3.22). Der Median für das krankheitsspezifische Überleben betrug insgesamt 12 Monate, für die mit Radiochemotherapie behandelten Patienten 10 Monate und für die ausschließlich bestrahlten Patienten 20 Monate (Tab. 3.22). Die 1-Jahres krankheitsspezifische Überlebensrate in der Radiochemotherapiegruppe betrug für Patienten mit Kopf- und Halstumor 50%, für Patienten mit Ösophaguskarzinom 32% und für Patienten mit Bronchialkarzinom 54% (Tab. 3.22). Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Überlebensdaten der kurativ behandelten Patienten zusätzlich getrennt von denen der palliativen Patienten ausgewertet (Tab. 3.23). Hierbei zeigte sich für die Gesamtgruppe eine 1-Jahres-Überlebensrate von 48% (Tab.

3.23). Für die Radiochemotherapiegruppe betrug sie 40% und für die Strahlentherapiegruppe 61% (Tab. 3.23). Signifikant besser war die krankheitsspezifische 1-Jahres-Überlebensrate der Strahlentherapiegruppe (69%) im Vergleich zur Radiochemotherapiegruppe (46%) ($p=0,032$) (Tab. 3.23). Alle anderen Unterschiede waren nicht signifikant.

	1-Jahres-Überlebensrate kurativ	Krankheitsspezifische 1-Jahres-Überlebensrate kurativ
Gesamtgruppe (66 kurativ behandelte Patienten)	48%	56%
Radiochemotherapiegruppe (38 kurativ behandelte Patienten)	40%	46%
Strahlentherapiegruppe (28 kurativ behandelte Patienten)	61%	69%
Kopf/Hals (29 kurativ behandelte Patienten)	Radiochemotherapiegruppe (12 kurativ behandelte Patienten)	55%
	Strahlentherapiegruppe (17 kurativ behandelte Patienten)	65%
Ösophagus (20 kurativ behandelte Patienten)	Radiochemotherapiegruppe (14 kurativ behandelte Patienten)	50%
	Strahlentherapiegruppe (6 kurativ behandelte Patienten)	55%
NSCLC (17 kurativ behandelte Patienten)	Radiochemotherapiegruppe (12 kurativ behandelte Patienten)	44%
	Strahlentherapiegruppe (5 kurativ behandelte Patienten)	46%
NSCLC (17 kurativ behandelte Patienten)	Radiochemotherapiegruppe (12 kurativ behandelte Patienten)	36%
	Strahlentherapiegruppe (5 kurativ behandelte Patienten)	39%
NSCLC (17 kurativ behandelte Patienten)	Radiochemotherapiegruppe (12 kurativ behandelte Patienten)	68%
	Strahlentherapiegruppe (5 kurativ behandelte Patienten)	68%
NSCLC (17 kurativ behandelte Patienten)	Radiochemotherapiegruppe (12 kurativ behandelte Patienten)	41%
	Strahlentherapiegruppe (5 kurativ behandelte Patienten)	52%
NSCLC (17 kurativ behandelte Patienten)	Radiochemotherapiegruppe (12 kurativ behandelte Patienten)	33%
	Strahlentherapiegruppe (5 kurativ behandelte Patienten)	49%
NSCLC (17 kurativ behandelte Patienten)	Radiochemotherapiegruppe (12 kurativ behandelte Patienten)	60%
	Strahlentherapiegruppe (5 kurativ behandelte Patienten)	60%

Tab. 3.23: 1-Jahres-Gesamt- und krankheitsspezifische Überlebensraten bei kurativ behandelten Patienten

Für folgende Vergleichsanalysen wurden wieder alle Patientendaten verwendet.

In der univariablen Analyse zeigte sich, dass ein kuratives Behandlungskonzept zu einem signifikant besseren Gesamtüberleben führte als eine palliative Therapie ($p=0,006$). Dies bestätigte das multivariable Cox-Modell, das bezüglich der Sterblichkeitsrate ein um etwa 62% geringeres Risiko für kurativ behandelte Patienten ergab (Hazard Ratio im Vergleich zu palliativ behandelten Patienten: 0,376; 95% Konfidenzintervall: 0,203-0,699) (Tab.3.24). Berücksichtigt wurden hierfür die Kovariablen Karnofsky-Index, Charlson-Index, Therapieform (RCTX/RX), Tumorstadium und Tumorgruppe (Tab. 3.24). Das Cox-Modell ergab außerdem eine Erhöhung des Sterblichkeitsrisikos um das etwa 3,5-fache für die Ösophaguskarzinomgruppe im Vergleich zur Kopf- und Halsgruppe (Hazard Ratio im Vergleich zur Kopf- und Halsgruppe: 3,534; 95% Konfidenzintervall: 1,166-10,711) (Tab. 3.24).

	Signifikanz	Hazard Ratio	95,0% Konfidenz-intervall für Hazard Ratio	
Karnofsky-Index	,051	,979	,959	1,000
Kurativ/palliativ	,002	,376	,203	,699
Charlson-Index	,538	1,047	,905	1,212
RX/RCTX	,247	,727	,423	1,248
UICC-Stadium	,325			
III/I	,675	1,444	,259	8,037
III/I	,815	1,196	,267	5,351
IV/I	,135	3,818	,658	22,160
Tumorgruppe	,053			
Ösophagus/Kopf-und Hals	,026	3,534	1,166	10,711
NSCLC/Kopf-und Hals	,196	2,120	,678	6,623
Ösophagus/NSCLC	,137	1,667	,849	3,272

Tab. 3.24: Cox-Regression für Gesamtüberleben

Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen, Tumorstadium, Chemotherapieschema und Fraktionierung waren keine signifikanten Einflussfaktoren.

Bezüglich des krankheitsspezifischen Überlebens zeigte die univariable Analyse ebenfalls ein signifikant besseres Ergebnis für kurativ behandelte Patienten ($p=0,002$). Ein besseres krankheitsspezifisches Ergebnis ergab sich außerdem für Patienten mit höherem Karnofsky-Index ($p=0,000$). Dies bestätigte das multivariable Cox-Modell, bei dem die Kofaktoren Karnofsky-Index, Charlson-Index, Therapieform (RX/RCTX), Tumorstadium und Tumorgruppe (Tab. 3.25) berücksichtigt wurden. Es zeigte sich ein um etwa 76% geringeres Risiko für kurativ behandelte Patienten (Hazard Ratio im Vergleich zur palliativen Behandlung: 0,241; 95% Konfidenzintervall: 0,115-0,506). (Tab. 3.25). Ein höherer Karnofsky-Index führte zu einem um etwa 3% geringeren Risiko (Hazard Ratio im Vergleich zu niedrigerem Karnofsky-Index: 0,970; 95% Konfidenzintervall: 0,946-0,996) (Tab. 3.25). Sowohl die Patienten mit Kopf- und Halstumoren als auch die Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom wiesen im Cox-Modell ein signifikant besseres krankheitsspezifisches Überleben auf als die Ösophaguskarzinomgruppe (Tab. 3.25). Es zeigte sich für die Ösophaguskarzinomgruppe eine Risikoerhöhung um das etwa 6,3-fache gegenüber der Kopf- und Halsgruppe (Hazard Ratio im Vergleich zur Kopf- und Halsgruppe: 6,267; 95% Konfidenzintervall: 1,371-28,563) und um das etwa 2,8-fache gegenüber der Bronchialkarzinomgruppe (Hazard Ratio im Vergleich zur Bronchialkarzinomgruppe: 2,828;

95% Konfidenzintervall: 1,288-6,212) (Tab. 3.25). Kofaktoren waren Karnofsky-Index, Charlson-Index, Therapieform (RX/RCTX) Tumorstadium und Tumorgruppe (Tab. 3.25)

	Signifikanz	Hazard Ratio	95,0% Konfidenz-intervall für Hazard Ratio	
			von	bis
Karnofsky-Index	,022	,970	,946	,996
Kurativ/palliativ	,000	,241	,115	,506
Charlson-Index	,546	,945	,787	1,135
RX/RCTX	,099	,572	,294	1,111
UICC-Stadium	,603			
II/I	,716	,701	,104	4,742
III/I	,788	,807	,170	3,841
IV/I	,329	2,795	,354	22,037
Tumorgruppe	,006			
Ösophagus/Kopf-und Hals	,018	6,257	1,371	28,563
NSCLC/Kopf-und Hals	,318	2,213	,465	10,529
Ösophagus/NSCLC	,010	2,828	1,288	6,212

Tab. 3.25: Cox-Regression für krankheitsspezifisches Überleben

Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, Tumorstadium, Chemotherapieschema und Fraktionierung waren keine signifikanten Einflussfaktoren für das krankheitsspezifische Überleben.

3.6.2 Lokoregionäre Rezidivrate und Auftreten von Fernmetastasen

Ein lokoregionäres Rezidiv trat bei 40% aller Patienten im beobachteten Zeitraum auf. Die Unterscheidung zwischen Lokal- und Lymphknotenrezidiv konnte hierbei retrospektiv nicht nachvollzogen werden.

Die 1-Jahres-lokoregionäre-Rezidivrate der Gesamtgruppe betrug 39%, die mediane rezidivfreie Überlebenszeit belief sich auf 20 Monate (Tab. 3.26). In der Radiochemotherapiegruppe wurde eine 1-Jahres-lokoregionäre-Rezidivrate von 38%, in der Strahlentherapiegruppe von 39% beobachtet (Tab. 3.26 und Abb. 3.5). Die mediane lokalrezidivfreie Überlebenszeit betrug bei den mit Radiochemotherapie behandelten Patienten 19 Monate, bei den ausschließlich bestrahlten Patienten 24 Monate (Tab. 3.26). Die Unterschiede waren nicht signifikant.

	1-Jahres-lokoregionäre Rezidivrate	mediane rezidivfreie Überlebenszeit (in Monaten)
Gesamtgruppe (91 Patienten)	39%	20
Radiochemotherapiegruppe (44 Patienten)	38%	19
Strahlentherapiegruppe (47 Patienten)	39%	24
Kopf/Hals (34 Patienten)	37%	*)
Radiochemotherapiegruppe (13 Patienten)	29%	*)
Strahlentherapiegruppe (21 Patienten)	42%	*)
Ösophagus (26 Patienten)	56%	12
Radiochemotherapiegruppe (17 Patienten)	64%	9
Strahlentherapiegruppe (9 Patienten)	33%	24
NSCLC (31 Patienten)	31%	21
Radiochemotherapiegruppe (14 Patienten)	14%	*)
Strahlentherapiegruppe (17 Patienten)	39%	20

*) Wert konnte wegen zu weniger Ereignisse nicht geschätzt werden

Tab. 3.26 1-Jahres-lokoregionäre-Rezidivraten und mediane lokalrezidivfreie Überlebenszeit

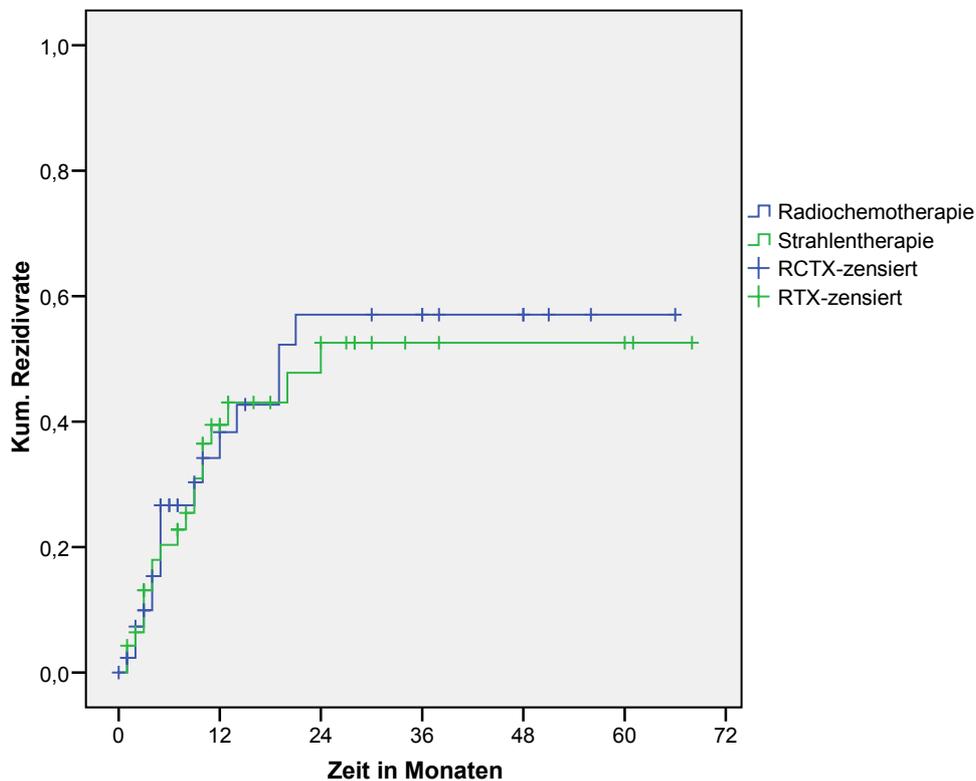


Abb. 3.5: Lokoregionäre Rezidivraten in den beiden Therapiegruppen

Die 1-Jahres-lokoregionäre Rezidivrate der mit Radiochemotherapie behandelten Bronchialkarzinompatienten betrug 14%, die der radiochemotherapierten Ösophaguskarzinompatienten 64% und Kopf- und Halstumorpateinten 29% (Tab. 3.26). Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Die univariate Analyse zeigte eine niedrigere lokoregionäre Rezidivrate für Patienten mit höherem Karnofsky-Index ($p=0,000$). Dies bestätigte das multivariable Cox-Modell, welches eine Reduktion des lokoregionären Rezidivrisikos von 3% für Patienten mit besserem Allgemeinzustand beziehungsweise höherem Karnofsky-Index ergab. (Hazard Ratio im Vergleich zu niedrigerem Karnofsky-Index: 0,969; 95% Konfidenzintervall: 0,941 – 0,998) (Tab. 3.27). Zudem zeigte es eine Reduktion des lokoregionären Rezidivrisikos um etwa 76% für Patienten mit kurativer Behandlung (Hazard Ratio im Vergleich zu palliativer Behandlung: 0,242; 95% Konfidenzintervall: 0,103 – 0,569) (Tab. 3.27). Im Vergleich zur Bronchialkarzinomgruppe hatten Patienten mit Ösophaguskarzinom ein um etwa 1,2-fach erhöhtes Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv (Hazard Ratio im Vergleich zur Bronchialkarzinomgruppe: 2,958; 95% Konfidenzintervall: 1,172 – 7,464) (Tab. 3.27). Für das Cox-Modell berücksichtigt wurden die Faktoren Karnofsky-Index, Behandlungskonzept, Charlson-Index, Therapieform (RX/RCTX), Tumorstadium und Tumorgruppe (Tab. 3.27).

	Signifikanz	Hazard Ratio	95,0% Konfidenz-intervall für Hazard Ratio	
			von	bis
Karnofsky-Index	,035	,969	,941	,998
Kurativ/palliativ	,001	,242	,103	,569
Charlson-Index	,219	,854	,663	1,099
RX/RCTX	,661	,847	,404	1,778
UICC-Stadium	,630			
I/IV	,217	,243	,026	2,298
II/IV	,544	1,556	,374	6,482
III/IV	1,000	1,000	,262	3,819
Tumorgruppe	,065			
Ösophagus/Kopf-und Hals	,304	1,908	,556	6,547
NSCLC/Kopf-und Hals	,519	,645	,170	2,446
Ösophagus/NSCLC	,022	2,958	1,172	7,464

Tab. 3.27: Cox-Regression für lokoregionäre Rezidivrate

Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, Tumorstadium, Chemotherapieschema und Fraktionierung waren für die lokoregionäre Rezidivrate nicht ausschlaggebend.

Bei 26 aller Patienten (29%) wurden im Verlauf Fernmetastasen festgestellt. Die 1-Jahres-Fernmetastasenrate betrug in der Gesamtgruppe 31%, für ausschließlich bestrahlte

Patienten 24% und für mit Radiochemotherapie behandelte Patienten 40% (Tab. 3.28 und Abb. 3.6). Die Unterschiede waren nicht signifikant.

	1-Jahres-Fernmetastasenrate	mediane fernmetastasenfreie Überlebenszeit (in Monaten)
Gesamtgruppe (91 Patienten)	31%	*)
Radiochemotherapiegruppe (44 Patienten)	40%	*)
Strahlentherapiegruppe (47 Patienten)	24%	*)
Kopf/Hals (34 Patienten)	13%	*)
Radiochemotherapiegruppe (13 Patienten)	18%	*)
Strahlentherapiegruppe (21 Patienten)	10%	*)
Ösophagus (26 Patienten)	40%	*)
Radiochemotherapiegruppe (17 Patienten)	50%	12
Strahlentherapiegruppe (9 Patienten)	20%	*)
NSCLC (31 Patienten)	45%	13
Radiochemotherapiegruppe (14 Patienten)	51%	7
Strahlentherapiegruppe (17 Patienten)	40%	13

*) Wert konnte wegen zu weniger Ereignisse nicht geschätzt werden

Tab. 3.28: 1-Jahres-Fernmetastasenraten und mediane fernmetastasenfreie Überlebenszeit

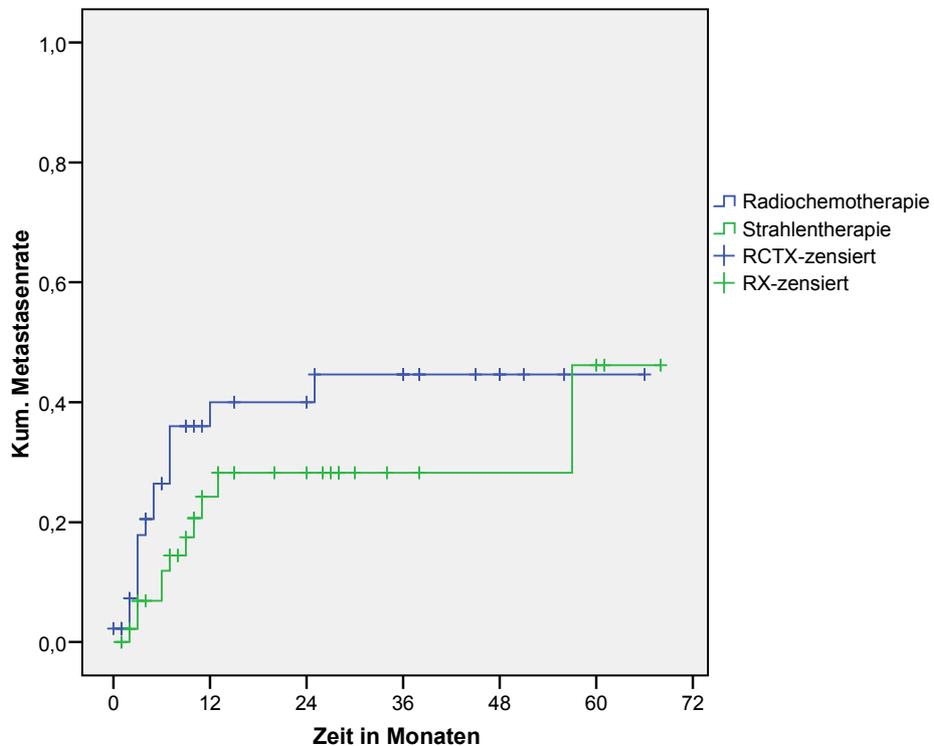


Abb. 3.6: Fernmetastasenraten in den beiden Therapiegruppen

Nach einem Jahr traten bei der mit Radiochemotherapie behandelten Kopf- und Halsgruppe in 18% der Fälle Fernmetastasen auf (Tab. 3.28). Bei der mit Radiochemotherapie behandelten Ösophagus- und Bronchialkarzinomgruppe wurden nach einem Jahr bei der Hälfte der Patienten (50% beziehungsweise 51%) Fernmetastasen diagnostiziert (Tab. 3.28). Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand, Behandlungskonzept, Begleiterkrankungen, Therapieform (RX/RCTX), Tumorstadium, Tumorgruppe, Chemotherapieschema und Fraktionierung waren weder in der univariablen noch in der multivariablen Analyse signifikante Einflussfaktoren für das Auftreten von Fernmetastasen.

4. Diskussion

Für Patienten mit inoperablen Tumoren der Lunge und Speiseröhre wurden in prospektiven klinischen Studien bessere Therapieergebnisse nach kombinierter Radiochemotherapie erzielt als nach alleiniger Bestrahlung [31, 59, 60]. Hierbei waren die Nebenwirkungen tolerabel. Auch für lokal fortgeschrittene Karzinome im Kopf- und Halsbereich zeigte die Radiochemotherapie bessere Resultate im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie [14, 74]. Für ältere Patienten mit Kopf-, Hals- und Thorax Tumoren existieren jedoch nur wenige Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Radiochemotherapie, da diese Patienten oft aus prospektiven klinischen Studien ausgeschlossen werden [33]. Dies hat zur Folge, dass noch immer Unklarheit über die Anwendbarkeit und Effektivität von Radiochemotherapie bei Patienten höheren Lebensalters herrscht. Da die Neuerkrankungsrate und das Mortalitätsrisiko von malignen Erkrankungen ab einem Alter von 75 Jahren stark ansteigen, besteht in Anbetracht der demographischen Entwicklung der westlichen Welt zunehmender Bedarf an wirksamer und verträglicher Tumorthherapie für ältere Patienten [12]. In vorliegender Studie wurden die Daten von 91 älteren Patienten retrospektiv bezüglich Effektivität und Verträglichkeit alleiniger Strahlentherapie und Radiochemotherapie ausgewertet. Berücksichtigt wurden Patienten ≥ 70 Jahre mit malignen Kopf- und Halstumoren, Ösophaguskarzinom und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, die sich im Zeitraum von 2001 bis 2006 im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München in primär strahlentherapeutischer beziehungsweise radiochemotherapeutischer Behandlung befanden. Ergebnisse dieser Arbeit werden im folgenden Abschnitt interpretiert und mit der Literatur zum Thema verglichen. Zuerst wird auf die Ergebnisse zu Verträglichkeit und Effektivität der Radiochemotherapie insgesamt und innerhalb der Tumorgruppen näher eingegangen. Im Anschluss werden die Ergebnisse der Radiochemotherapiegruppe und der Strahlentherapiegruppe gegenüber gestellt.

4.1 Verträglichkeit und Effektivität der Radiochemotherapie

Die Therapie wurde von den 44 mit Radiochemotherapie behandelten Patienten mäßig gut vertragen. Nicht-hämatologische Nebenwirkungen traten dabei in stärkerer Ausprägung auf als hämatologische Nebenwirkungen. Eine nicht-hämatologische Toxizität Grad 3 oder 4 wurde bei 48% (Grad 3 32%, Grad 4 16%), schwere hämatologische Nebenwirkungen bei 16% (Grad 3 14%, Grad 4 2%) der Patienten beobachtet. Ein Patient (2%) mit Ösophaguskarzinom verstarb an den Folgen eines neutropenischen Fiebers (Grad 5). Die über das Telefoninterview eruierte chronische Toxizität fiel milde aus. Nebenwirkungen Grad 3 traten zu 11% auf, eine chronische Toxizität Grad 4 kam nicht vor.

Die besten Therapieergebnisse der Radiochemotherapiegruppe zeigte die Kopf- und Halsgruppe mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 46% und einem medianen Überleben von 10 Monaten. 1-Jahres-lokoregionäre Rezidiv- und Fernmetastasenraten betragen 29% beziehungsweise 18%. Die schlechteste Prognose der mit Radiochemotherapie behandelten Gruppe hatten Patienten mit Ösophaguskarzinom. Ihre 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 29%, ihr medianes Überleben bei 9 Monaten. Die 1-Jahres-lokoregionäre Rezidivrate belief sich auf 64%, die 1-Jahres-Fernmetastasenrate auf 50%. Die 1-Jahres-Überlebensrate für die radiochemotherapierte Bronchialkarzinomgruppe betrug 36%, die mediane Überlebenszeit 7 Monate. 1-Jahres-lokoregionäre Rezidiv- und Fernmetastasenrate beliefen sich auf 14% beziehungsweise 51%.

Ein höherer Karnofsky-Index führte zu einem längeren krankheitsspezifischen Überleben und zu einer niedrigeren Lokalrezidivrate.

Im Folgenden werden die Ergebnisse früherer Studien zu Radiochemotherapie bei älteren Patienten mit Kopf- und Halstumoren, Ösophaguskarzinom und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom vorgestellt und mit den Ergebnissen vorliegender Arbeit verglichen.

4.1.1 Kopf- und Halstumoren

Ähnliche akute Toxizitätsraten nach sequentieller Radiochemotherapie zeigten Ampil et al. 2001 [3]. Sie analysierten retrospektiv die Verträglichkeit einer primären Radiochemotherapie bei 10 älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit lokal fortgeschrittenen Kopf- und Halskarzinomen [3]. Die applizierten Gesamtdosen waren mit 61 ± 4 Gy zu vorliegender Studie vergleichbar, die vor der Strahlentherapie (sequentiell) eingesetzte Chemotherapie bestand aus Cisplatin ($20 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ an den Tagen 1-5), 5-Fluoruracil (800 mg/m^2 Dauerinfusion an den Tagen 1-4) und Etoposid ($60 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ an den Tagen 1-3). Die Rate an akuter Toxizität Grad 3 und 4 lag insgesamt bei 30%, wobei nicht zwischen hämatologischer und nicht-hämatologischer Toxizität unterschieden wurde. Eine Spättoxizität \geq Grad 3 betraf 10% der Patienten. Das Therapieergebnis war mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 30% etwas

besser als das vorliegender Studie, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Patienten der Studie zu 58% ein Alter von Mitte bis Ende 60 Jahren hatten. Somit waren sie deutlich jünger als die Patienten vorliegender Studie.

Eine bessere Therapieverträglichkeit bei jedoch auch niedrig dosierter postoperativer Radiochemotherapie zeigten Airoldi et al. 2004 [1]. In deren prospektiven Studie erhielten 40 Patienten im Alter von 70-78 Jahren mit hauptsächlich lokal fortgeschrittenen Karzinomen im HNO-Bereich nach der Operation eine Kombination aus Radiotherapie (62 Gy Gesamtdosis) und simultaner carboplatinhaltiger Chemotherapie (30mg/m²/d an den Tagen 1-5 der Wochen 1,3 und 5). In 25% der Fälle kam es zu einer Grad-3- Mukositis, in 15% der Fälle trat eine Neutropenie Grad 3 auf. Eine Grad 4 Toxizität wurde nicht beobachtet.

Kodaira et al. evaluierten in einer Phase I Studie 2005 ebenfalls die Verträglichkeit von Radiochemotherapie bei 15 Patienten mit Kopf- und Halstumoren [38]. Das mediane Alter ihres Patientenkollektivs betrug 74 Jahre, eingeschlossen wurden die Tumorstadien I-IV sowie Patienten mit Lokalrezidiv. Es erfolgte eine Steigerung der Anfangsdosis von Docetaxel 10mg/m² auf 14mg/m² innerhalb von fünf Wochen, wobei die Gabe als einstündige Dauerinfusion einmal die Woche erfolgte. Die simultane Strahlentherapie wurde mit Gesamtdosen von 60-70 Gy durchgeführt. Die Entscheidung über die Eignung der Patienten für die Studie wurde im Hinblick auf ihren Allgemeinzustand, sowie ihre Knochenmarks-, Leber- und Nierenfunktion getroffen. Die niedrig dosierte Gabe von Docetaxel führte zu einer geringen Myelosuppressionsrate, jedoch war die Rate an nicht-hämatologischer Toxizität hoch. Eine hämatologische Toxizität Grad 3 und 4 kam nicht vor, bei den Teilnehmern wurden jedoch zu 60% Mukositiden Grad 3 und 4 beobachtet. Angaben zur Therapieeffektivität wurden nicht gemacht.

4.1.2 Ösophaguskarzinom

Die retrospektive Studie zu kombiniert behandelten älteren Ösophaguskarzinompatienten von Nallaparedy et al. zeigte bei ähnlichem Patientenkollektiv und Behandlungsschemata vergleichbare Ergebnisse zu vorliegender Studie [46]. Es wurden die Daten von 30 Patienten analysiert, die im Zeitraum von 1999 bis 2004 mit einer Kombination aus Strahlentherapie und simultaner Chemotherapie behandelt worden waren. Tumorstadien waren hauptsächlich II-III. Das mediane Alter betrug 72,5 Jahre, die Bestrahlungsdosen variierten von 45 bis 64,8 Gy. Die Chemotherapie bestand aus einer Kombination aus 5-FU und Cisplatin oder Oxaliplatin oder einer Monotherapie mit 5-FU oder Paclitaxel. Zu einer hämatologischen Toxizität Grad 3 und 4 kam es bei 17% der Patienten, bei 40% wurde eine Mukositis \geq Grad 3 beobachtet. Auch die Ergebnisse zur Therapieeffektivität ließen sich mit denen der vorliegenden Arbeit in Deckung bringen, so war das mediane Überleben niedrig und betrug 10 Monate.

Uno et al., in deren retrospektiven Studie ebenfalls radiochemotherapierte ältere Ösophaguskarzinompatienten analysiert wurden, zeigten dagegen niedrigere Toxizitätsraten [72]. Im Zeitraum von 1999 bis 2004 wurden die Daten von 22 Patienten mit Stadium I-IV im Alter von 75 bis 85 Jahren erhoben. Die applizierten Bestrahlungsdosen variierten von 50 bis 65 Gy bei einem Median von 60 Gy. Die Chemotherapie bestand aus einer Kombination aus 5-FU 500mg/m² mit Cisplatin 15mg/m² oder 5-FU als Monotherapie. Nur 9% der Patienten entwickelten eine Blutbildveränderung Grad 3, eine nicht-hämatologische Toxizität Grad 3 oder 4 wurde nicht beobachtet. Diese niedrigen Toxizitätsraten wurden von den Autoren auf den Umstand zurückgeführt, dass nur ein Zyklus Chemotherapie verabreicht wurde. Auch die niedrige Cisplatinosis könnte eine Rolle spielen. Die Therapieergebnisse hingegen unterschieden sich nicht wesentlich von denen vorliegender Studie. Das mediane Überleben lag bei 9 Monaten, die 1-Jahres-Überlebensrate bei 39%.

Bessere Überlebensraten für Patienten \geq 65 Jahre (Median 77 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom zeigten Anderson et al. 2008 [4]. Die retrospektive Studie evaluierte 25 Patienten, die mit einer simultanen Radiochemotherapie bestehend aus 2 Zyklen 5-FU 750-1000mg/m² an den Tagen 1-4, Mitomycin 7-10mg/m² an Tag 1 und einer Radiotherapie bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy zu Einzeldosen von 1,8 Gy behandelt worden waren. Die hoch dosierte Radiochemotherapie führte zu einer 1-Jahres-Überlebensrate von 80% und einer medianen Überlebenszeit von 35 Monaten, jedoch waren die hämatologischen Toxizitätsraten vergleichsweise hoch (Grad 3-4 36%). Zudem mussten 36% der Patienten aufgrund von Nebenwirkungen stationär aufgenommen werden.

Therapieverträglichkeit und Effektivität von 109 Patienten über 70 Jahren mit Ösophaguskarzinom evaluierten Tougeron et al. 2008 in einer weiteren retrospektiven Studie [69]. Die im Zeitraum von 1994 bis 2007 behandelten Patienten erhielten als Startdosis entweder 4 Zyklen Cisplatin 75 mg/m² an Tag 1 kombiniert mit 5-FU 1000mg/m² an den Tagen 1-5 oder 8 Zyklen Cisplatin 30mg/m² kombiniert mit Irinotecan 60mg/m². Die Strahlentherapie wurde simultan an den Wochen 1-5 für das Cisplatin/5-FU-Schema beziehungsweise an den Wochen 5-8 für das Cisplatin/Irinotecan verabreicht. Die geplante Gesamtdosis betrug 50-55 Gy zu Einzeldosen von 1,8-2 Gy. Die Gesamttoxizitätsrate Grad 3 und 4 betrug 24,7% und war damit deutlich niedriger als die Toxizitätsraten vorliegender Studie. Jedoch wurde über zwei therapieassoziierte Todesfälle berichtet. Außerdem konnte die Radiochemotherapie nur bei 38,5% der Patienten wie geplant durchgeführt werden, bei 30,3% erfolgte eine Dosisreduktion, bei 45% musste die Radiochemotherapie über eine Woche pausiert werden und bei 15,6% der Patienten musste die Radiochemotherapie abgebrochen werden. Das mediane Überleben war mit 15,2 Monaten etwas besser als das der Patienten vorliegender Studie. Beim Vergleich ist zu beachten, dass das mediane Alter der Patienten aus der Studie von Tougeron et al. mit 74 Jahren niedriger war als das der

Patienten vorliegender Studie (Median der Patienten mit Ösophaguskarzinom 78 Jahre). Die Patienten hatten zwar mehr Begleiterkrankungen (Charlson-Index ≥ 1 bei 75%) als die Patienten vorliegender Studie (Charlson-Index ≥ 1 bei 59%), jedoch war der Allgemeinzustand mit einem Performance-Index 0-1 bei 79,8% bei den Patienten aus der Studie von Tougeron et al. besser als der Allgemeinzustand der Patienten vorliegender Studie (Karnofsky-Index 90-100 bei 35%). Außerdem wiesen mehr als die Hälfte der Patienten (57%) der Vergleichsstudie ein lokal begrenztes Tumorstadium auf, während die Mehrzahl der Ösophaguskarzinom-Patienten vorliegender Studie (85%) ein lokal fortgeschrittenes Karzinom hatte.

Die 2008 von Koussis et al. veröffentlichte prospektive Studie beschäftigte sich mit Verträglichkeit und Effektivität einer Kombination aus sequentieller und simultaner Radiochemotherapie bei älteren Patienten oder Patienten in schlechtem Allgemeinzustand mit lokal fortgeschrittenem Kopf-, Hals- oder Ösophaguskarzinom [39]. Die 35 eingeschlossenen Patienten waren entweder ≥ 70 Jahre alt (16 Patienten) oder hatten einen Karnofsky-Index von 70-80. Einschlusskriterien waren eine gute Leber-, Nieren- und Knochenmarksfunktion. Der Therapieplan bestand aus drei Zyklen Chemotherapie mit Carboplatin AUC 4mg/mlxmin an Tag 1 und Vinorelbin 25mg/m² an den Tagen 1 und 8, gefolgt von einer simultanen Radiochemotherapie mit Carboplatin 100mg/m², das wöchentlich in Kombination mit einer Bestrahlung verabreicht wurde. Die Strahlentherapie erfolgte bis zu einer Gesamtdosis von 70 Gy à 2 Gy pro Tag. Zwischen den älteren Patienten und den in ihrem Allgemeinzustand eingeschränkten Patienten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Gesamtüberleben und Toxizität. Hämatologische sowie nicht-hämatologische Toxizitätsraten waren höher als die der vorliegenden Studie. Bei 37,2% der Patienten wurde eine hämatologische Toxizitätsrate Grad 3 und 4 beobachtet, die Rate an nicht-hämatologischer Toxizität Grad 3 und 4 belief sich auf 57,1% und betraf vornehmlich den Gastrointestinaltrakt. Bei 3 Patienten (8,5%) kam es zu einer Mukositis Grad 4 mit febriler Neutropenie. Die mediane Überlebensrate war mit 19,3 Monaten besser als die der vorliegenden Studie, wobei die unter prospektiven Studienbedingungen besseren konstitutionellen Voraussetzungen der Studienteilnehmer durch festgelegte Ein- und Ausschlusskriterien zu berücksichtigen sind.

4.1.3 Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

In der retrospektiven Analyse von Rocha Lima et al. 2002 wurde ein hoher Anteil an hämatologischer Toxizität Grad 3 und 4 bei älteren Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom beobachtet [57]. Retrospektiv ausgewertet wurden darin unter anderem die Ergebnisse der prospektiven Cancer and Leukemia Group B-Studie 9130, an welcher 54 Patienten im Alter von 70-79 Jahre teilnahmen. Behandelt wurde mit

einer Induktionstherapie bestehend aus Vinblastin 5mg/m² für 5 Wochen an den Tagen 1,8,15,22 und 29 und Cisplatin 100mg/m² an den Tagen 1 und 29. Anschließend erfolgte eine simultane Radiochemotherapie mit Carboplatin 100mg/m² einmal wöchentlich für sechs Wochen und 60Gy applizierter Gesamtdosis. Die hämatologische Toxizität Grad 3 und 4 betrug 83%, wobei nur die Anzahl der Leukozyten signifikant niedriger war als bei den jüngeren Patientengruppen. Die hämatologische Toxizitätsrate war somit um ein vielfaches höher als in vorliegender Studie, was möglicherweise auf die zusätzliche Induktionstherapie mit hoch dosiertem Cisplatin zurückzuführen ist. Jedoch erzielte die Therapie bessere Ergebnisse mit einem medianen Überleben von 13,4 Monaten. Dieses unterschied sich nicht signifikant vom jüngeren Patientenkollektiv. Einschlusskriterien waren ein ECOG-Performance-Status von 0-1 und eine normale Organfunktion. Die aus diesen Einschlussbedingungen resultierende Selektion einer Patientengruppe mit gutem Allgemeinzustand könnte das bessere Therapieergebnis dieser prospektiven Studie im Vergleich zu vorliegender Arbeit erklären.

Die prospektive Phase-II-Studie von Atagi et al. 1999, an der ebenfalls ältere Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkrebs teilnahmen, kam überraschenderweise trotz niedrig dosierter Radiochemotherapie zu einer ähnlich hohen hämatologischen Toxizitätsrate wie Rocha Lima et al. [5]. Die 38 eingeschlossenen Patienten hatten ein medianes Alter von 79 Jahren und wurden mit einer Kombination aus Carboplatin 30mg/m² für 4 Wochen an den Tagen 1-5 und simultaner Bestrahlung mit Gesamtdosen von 50-60Gy behandelt. Einschlusskriterien waren eine adäquate Nieren-, Leber- und Knochenmarksfunktion sowie ein ECOG-Performance-Status von 0-2. Die Rate an Leukozytopenie Grad 3 und 4 betrug 71,1%. Nur ein Patient (3%) litt unter Erbrechen Grad 3 und 2 Patienten (5%) unter pulmonärer Toxizität Grad 4. Allerdings verstarben Letztere 5 Monate später an den Folgen der Pneumonitis. Die beobachteten Überlebensraten waren unter den prospektiven Studienbedingungen ebenfalls besser als in vorliegender Studie. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 52,6%, das mediane Überleben belief sich auf 15,1 Monate.

Erwartungsgemäß niedrigere Überlebensraten zeigten Jeremic et al. 1999 in einer prospektiven Studie mit 50 Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, die mit einer Kombination aus Chemotherapie und niedrig dosierter Strahlentherapie behandelt wurden [34]. Die mediane Überlebenszeit betrug 7 Monate, die 1-Jahres-Überlebensrate 31%. Einschlusskriterien waren ein Karnofsky-Index von 70-100, Alter über 70 Jahre und eine gute Leber-, Nieren-, sowie Knochenmarksfunktion. Ein stattgefundener Herzinfarkt oder eine sonstige schwerere Herzerkrankung galt als Ausschlusskriterium. Behandelt wurde mit einer Kombination aus Carboplatin 300mg/m² an den Tagen 1 und 29, Etoposid 50mg/m² an den Tagen 1-21 und 29-42 und einer

Bestrahlung bis 14Gy in zwei Fraktionen an den Tagen 1 und 8. Hämatologische Nebenwirkungen Grad 3 traten in 19% der 47 auswertbaren Fälle auf, eine Ösophagitis Grad 3 wurde ebenfalls bei 19%, eine bronchopulmonäre Toxizität bei 9% der Patienten beobachtet. Somit waren die Nebenwirkungen bezüglich Blutbildveränderungen vergleichbar mit vorliegender Studie, nicht-hämatologische Nebenwirkungen waren hier bei deutlich niedrigerer Bestrahlungsdosis seltener.

Ebenfalls 1999 veröffentlichten Jeremic et al. eine prospektive Studie zu primärer Radiochemotherapie bei älteren Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom [35]. Die 55 Patienten dieser Phase-II-Studie mit einem medianen Alter von 75 Jahren erhielten eine niedrig dosierte akzelerierte hyperfraktionierte Strahlentherapie mit Gesamtdosen bis 51 Gy, kombiniert mit der Gabe von Carboplatin 400mg/m² an den Tagen 1 und 29 und Etoposid 50mg/m² an den Tagen 1-21 und 29-42. Einschlusskriterien waren ein Karnofsky-Index \geq 70, adäquate Leber-, Nieren- und Knochenmarksfunktion, Ausschlusskriterien ein maligner Pleuraerguss, ein kürzlich stattgefundenener Myokardinfarkt oder eine schwere Herzerkrankung. Die beobachtete nicht-hämatologische Toxizität war vergleichsweise niedrig und könnte auf die relativ niedrig dosierte Strahlentherapie zurückzuführen sein. Eine akute Toxizität Grad 3 und 4 betraf zu 7% die Speiseröhre und zu 4% die Lunge. Die hämatologische akute Toxizitätsrate war mit 22% zu vorliegender Studie vergleichbar, eine Spättoxizität \geq 3 wurde dagegen nicht beobachtet. Die Überlebensraten waren unter den prospektiven Studienbedingungen etwas besser mit einem medianen Überleben von 10 Monaten und einer 1-Jahres-Überlebensrate von 45%.

Eine weitere Studie zu Radiochemotherapie bei älteren Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom Stadium III veröffentlichten Schild et al. 2003 [62]. Retrospektiv wurden die Ergebnisse einer prospektiven Studie, die von 1994 bis 1999 stattgefunden hatte, unter besonderer Berücksichtigung des Patientenalters ausgewertet. 181 Patienten waren jünger, 63 Patienten älter als 70 Jahre. Einschlusskriterien waren ein ECOG-Performance-Status von 0-1, eine gute Knochenmarks-, Nieren- und Leberfunktion, keine schwerere Herzerkrankung oder ein Pleuraerguss. Das sechswöchige Therapieregimen bestand aus Etoposid 100mg/m² und Cisplatin 30mg/m² an den Tagen 1-3 und 28-30. Die simultane Bestrahlung wurde entweder bis zu Gesamtdosen von 60 Gy konventionell in 30 Fraktionen à 2 Gy oder in 20 Fraktionen à 1,5 Gy zweimal täglich, inklusive einer zweiwöchigen Pause nach dem Erreichen von 30 Gy, durchgeführt. Die Toxizitätsraten waren hoch und für die ältere Patientengruppe (\geq 70 Jahre) ausgeprägter. Eine hämatologische Toxizität Grad 4 kam bei 78% der 63 älteren Patienten vor und war signifikant höher als bei der jüngeren Vergleichsgruppe. Eine nicht-hämatologische Toxizität Grad 3 kam bei 54%, eine nicht-hämatologische Toxizität Grad 4 bei 19% der älteren Patienten vor, wobei hierbei nur die Pneumonitis Grad 4 bei den älteren Patienten signifikant häufiger beobachtet wurde. Zwei

der älteren (3%) und drei (2%) der jüngeren Patienten verstarben an den Folgen der Therapie. Das Therapieergebnis war, wiederum unter den prospektiven Studienbedingungen mit den entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien, deutlich besser als das vorliegender Studie. Es wurde über eine 2-Jahres-Überlebensrate von 36% für Patienten über 70 Jahren berichtet, wobei sich kein signifikanter Unterschied zu der jüngeren Patientengruppe ergab. Ein besserer Performance-Status führte zu einem längeren Überleben.

Giorgio et al. führten von 2002 bis 2006 eine Phase-II-Studie zu Radiochemotherapie bei Patienten ≥ 70 Jahren durch [30]. Eingeschlossen wurden 30 Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom Stadium IIIA und B, die eine adäquate Leber-, Nieren-, Lungen- und Knochenmarksfunktion aufwiesen. Alle Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 0-1 und einen Charlson-Index ≤ 1 . Die Therapie bestand aus 2 Zyklen einer Induktionschemotherapie mit Paclitaxel $175\text{mg}/\text{m}^2$ und Carboplatin AUC $5\text{mg}/\text{mlxmin}$ an den Tagen 1 und 22, sowie einer darauffolgenden simultanen Radiochemotherapie, die sich aus einer 12-wöchigen Strahlentherapie bis zu einer Gesamtdosis von 65 Gy (5 Wochen $1,8\text{ Gy}$ pro Tag bis 45 Gy, dann 7 Wochen 2 Gy pro Tag bis 65 Gy) und einer Chemotherapie mit wöchentlich Paclitaxel $50\text{mg}/\text{m}^2$ und Carboplatin AUC $2\text{mg}/\text{mlxmin}$ zusammensetzte. Hämatologische Komplikationen waren häufig. Bei 40% der Patienten kam es zu einer Neutropenie Grad 3-4. Nicht-hämatologische Nebenwirkungen traten in Form von Grad 3 Ösophagitis (20%), Grad 3 Übelkeit/Erbrechen (13,3%), Grad 3 Mukositis (10%) und Grad 3 Diarrhö (6,6%) auf. Somit waren die nicht-hämatologischen Nebenwirkungen zwar schwächer, die hämatologischen Nebenwirkungen aber deutlich stärker ausgeprägt als in vorliegender Studie. Das mediane Überleben war mit 15 Monaten unter den Ein- und Ausschlusskriterien der prospektiven Studie besser als das mediane Überleben der Patienten vorliegender Studie.

Aufgrund der Heterogenität der in den vorgestellten Studien verwendeten Behandlungsschemata, gestaltete sich der Vergleich der Arbeiten untereinander sowie mit vorliegender Studie schwierig. Jedoch zeigte sich, dass sich die Ergebnisse bezüglich der akuten Toxizität größtenteils deckten, wobei kleinere Abweichungen möglicherweise auf unterschiedliche Dosierungen von Strahlen- und Chemotherapie zurückzuführen sind [3, 4, 34, 35, 46]. Die Ergebnisse zur Therapieeffektivität variierten dagegen stärker. Dies könnte durch die unterschiedlichen Studientypen begründet sein. So kamen andere retrospektive Studien zu ähnlich niedrigen Überlebensraten wie vorliegende Studie [46, 72], während in prospektiven Studien mit definierten Ein- und Ausschlusskriterien und somit körperlich besser konstituierten Teilnehmern höhere Überlebensraten gezeigt wurden [5, 30, 35].

4.2 Radiochemotherapie und Strahlentherapie im Vergleich

Nach Untersuchung der Therapiewahl auf mögliche Einflussfaktoren, zeigte sich, dass die Entscheidung für eine zusätzliche Chemotherapie abhängig von Patientenalter, Allgemeinzustand und Ausmaß der Komorbidität getroffen wurde. So waren die kombiniert behandelten Patienten signifikant jünger ($p=0,001$) als die ausschließlich bestrahlten Patienten und hatten einen besseren Allgemeinzustand ($p=0,021$) sowie weniger Begleiterkrankungen ($p=0,023$) als die Vergleichsgruppe.

Außerdem hatten die Patienten der Radiochemotherapie zu einem signifikant höheren Anteil einen lokal fortgeschrittenen Tumor im Vergleich zu den Patienten der Vergleichsgruppe ($p=0,029$). Die Gesamtstrahlendosis der Radiochemotherapie war etwa genauso hoch wie die der alleinigen Bestrahlung und betrug median 58,7 Gy beziehungsweise 60,0 Gy.

Um weitere Hinweise zur Verträglichkeit und Effektivität von Radiochemotherapie zu erhalten, wurden die Ergebnisse der radiochemotherapierten Patienten mit denen der ausschließlich bestrahlten Patienten verglichen. Hierbei zeigten sich Unterschiede bezüglich der akuten hämatologischen Nebenwirkungen, die nach Radiochemotherapie verstärkt auftraten. Bei den mit Radiochemotherapie behandelten Patienten wurde eine hämatologische Akuttoxizität Grad 3 und 4 zu 16% (Grad 3 14%, Grad 4 2%) beobachtet, bei der Strahlentherapiegruppe dagegen nur zu 2% (Grad 3 0%, Grad 4 2%) ($p=0,001$). Außerdem kann es in der Radiochemotherapiegruppe zu einem therapiebedingten Todesfall (2%) aufgrund einer Neutropenie (Grad 5), während in der Strahlentherapiegruppe kein Patient aufgrund einer Therapieunverträglichkeit verstarb. Bei der Betrachtung der einzelnen Chemotherapeutika (Cisplatin, Carboplatin und 5-Fluoruracil) zeigte sich eine signifikante Steigerung der hämatologischen Toxizitätsrate in der Radiochemotherapiegruppe nur nach Anwendung von Cisplatin ($p=0,021$). Bezüglich der nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren dagegen keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Bei der Radiochemotherapiegruppe hatte die Akuttoxizität Grad 3 und 4 einen Anteil von 46%, bei der Strahlentherapiegruppe von 43%.

Auch das Therapieergebnis unterschied sich in den zwei Vergleichsgruppen nicht wesentlich. Es konnte kein Überlebensvorteil für die intensiver behandelte Gruppe festgestellt werden. Die 1-Jahres-Überlebensrate bei der Radiochemotherapiegruppe lag bei 36%, bei der Strahlentherapiegruppe betrug sie 47%. Im Median überlebten die kombiniert behandelten Patienten 9 Monate, die ausschließlich bestrahlten 12 Monate. 1-Jahres-lokoregionäre Rezidiv- und Fernmetastasenraten betrug für die mit alleiniger Strahlentherapie behandelten Patienten 39% beziehungsweise 24% und für die mit Radiochemotherapie behandelten Patienten 38% beziehungsweise 40%.

In der Literatur lassen sich zwei retrospektive und eine prospektive Studie finden, die Verträglichkeit und Effektivität von Radiochemotherapie bei älteren Patienten im Vergleich zu alleiniger Strahlentherapie untersuchen.

Schild et al. werteten 2007 retrospektiv die Daten von 166 älteren Patienten zweier prospektiver Studien der North Central Cancer Treatment Group aus (NCCTG 90-24-51 und 94-24-52) [61]. Darin eingeschlossen wurden Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom Stadium III mit einer guten Knochenmarks-, Nieren- und Lungenfunktion sowie einem ECOG-Performance-Status von 0-2. Verglichen wurden die Ergebnisse von 129 Patienten über 65 Jahren, die mit einer Kombination aus Etoposid 100mg/m² und Cisplatin 30mg/m² an den Tagen 1-3 und 28-30 und einer simultanen Strahlentherapie behandelt wurden mit den Ergebnissen von 37 Patienten gleichen Alters, die ausschließlich eine Strahlentherapie erhalten hatten. Die Strahlentherapie beinhaltete in beiden Gruppen eine Bestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy, die entweder konventionell in 30 Fraktionen à 2 Gy oder zweimal täglich in 40 Fraktionen à 1,5 Gy, inklusive einer zweiwöchigen Pause nach dem Erreichen von 30 Gy, durchgeführt wurde. Bei den mit Radiochemotherapie behandelten Patienten zeigten sich signifikant höhere Toxizitätsraten. Eine hämatologische Toxizität Grad 3 und 4 wurde bei 85% der radiochemotherapierten Patienten beobachtet, bei den allein bestrahlten Patienten waren es im Gegensatz dazu nur 5%. Hinsichtlich der nicht-hämatologischen Nebenwirkungen wurde eine signifikante Toxizitätssteigerung nach Radiochemotherapie nur bei den Symptomen Schwindel und Erbrechen festgestellt, die nicht-hämatologische Toxizitätsrate Grad 3 und 4 belief sich bei der Radiochemotherapiegruppe auf insgesamt 58%, bei der Strahlentherapiegruppe auf 27%. Für die zusätzlich mit Chemotherapie behandelten Patienten zeigte sich ein Überlebensvorteil, der jedoch nur für das metastasenfremie Überleben signifikant war. Dieses belief sich nach zwei Jahren auf 60% bei den radiochemo- und auf 40% bei den ausschließlich strahlentherapierten Patienten. Die mediane Überlebenszeit betrug nach Radiochemotherapie 13,7, nach alleiniger Strahlentherapie 10,5 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensraten beliefen sich auf 14,7% für die Radiochemotherapiegruppe, bei der Strahlentherapiegruppe betrug sie 5,4%. Diese Unterschiede waren nicht signifikant.

Die prospektive Phase-III-Studie von Atagi et al., veröffentlicht 2005, in der Bronchialkarzinompatienten über 70 Jahren entweder mit Radiotherapie oder niedrig dosierter Radiochemotherapie behandelt wurden, zeigte ebenfalls einen höheren Anteil an schwerwiegender (Grad 3 und 4) hämatologischer Toxizität bei den kombiniert behandelten Patienten [6]. Einschlusskriterien der Studie waren eine gute Knochenmarks-, Leber-, Nieren- und Lungenfunktion sowie ein ECOG-Performance-Status von 0-2, Ausschlusskriterium eine nicht kontrollierte Herzerkrankung. Die Therapie bestand aus fraktionierter Strahlentherapie für 6 Wochen bis zur Gesamtdosis von 60 Gy und Carboplatin

30mg/m² als halbstündige Infusion, die jeweils eine Stunde vor Beginn der Strahlentherapie für die ersten 20 Fraktionen gegeben wurde. Die Vergleichsgruppe erhielt die gleiche Strahlentherapie ohne zusätzliche Chemotherapie. Beide Gruppen bestanden aus 23 Teilnehmern und hatten ein lokal fortgeschrittenes Karzinom. Bei den mit Radiochemotherapie behandelten Patienten zeigte sich eine Rate an Neutropenie Grad 4 von 17,4%, während bei den ausschließlich bestrahlten Patienten keine hämatologische Toxizität dieser Ausprägung beobachtet wurde. In der Radiochemotherapiegruppe traten drei (13%), in der Strahlentherapiegruppe ein (4%) durch Pneumonitis bedingte Todesfälle auf. 1-Jahresüberlebensraten betrugen 65% für kombiniert behandelte und 61% für ausschließlich bestrahlte Patienten. Die Studie wurde aufgrund der hohen Rate an therapieassoziiierter Mortalität vorzeitig abgebrochen, was die Aussagekraft der Ergebnisse bedingt durch die geringe Patientenzahl mindert. Sie bestätigt jedoch die Ergebnisse vorliegender Arbeit, in der eine erhöhte akute Toxizitätsrate und kein Überlebensvorteil für zusätzlich mit Chemotherapie behandelte ältere Patienten gefunden wurde.

Auch die Metaanalyse von Movsas et al. 1999 kam zu dem Ergebnis, dass ältere Patienten nicht von einer aggressiven kombinierten Therapie profitieren [44]. Retrospektiv wurden die Daten von 979 Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium II-III ausgewertet, die von 1983 bis 1995 an sechs verschiedenen prospektiven Studien teilgenommen hatten und mit Therapieregimen unterschiedlicher Intensität behandelt worden waren: Alleinige Bestrahlung bis 60 Gy, hyperfraktionierte Strahlentherapie bis 69,6 Gy, sequentielle und simultane Radiochemotherapie mit Etoposid als Monotherapie oder einer Kombination aus Cisplatin und Vinblastin. Es zeigte sich, dass bei Patienten über 70 Jahren, im Gegensatz zu den jüngeren Patienten kein Überlebensvorteil durch kombinierte Therapie erreicht wurde. Nach konventioneller Strahlentherapie wurde eine mediane Überlebenszeit von 13 Monaten, nach Kombination von hyperfraktionierter Strahlentherapie mit simultaner Chemotherapie ein medianes Überleben von nur 11 Monaten beobachtet.

Wie auch in vorliegender Studie konnte somit ein signifikant verbessertes Therapieergebnis durch Radiochemotherapie von keiner der Studien nachgewiesen werden. Die Studien, die sich zusätzlich mit der Therapietoxizität befassten, zeigten eine deutlich höhere akute hämatologische Toxizität bei Radiochemotherapie als bei Strahlentherapie.

4.3 Kritische Bewertung der Studie

Bei kritischer Bewertung vorliegender Studie sind gewisse Mängel einzuräumen. Ein Kritikpunkt ist zum einen die niedrige Anzahl an Patienten, die vor allem in den einzelnen Vergleichsgruppen (Tumorgruppen, Strahlentherapie- und Radiochemotherapiegruppe) zum Tragen kommt und zu einer verminderten Aussagekraft der Ergebnisse führt. Zur

chronischen Toxizität konnten nur 18 Patienten befragt werden. Das Telefoninterview ließ hierbei keine Objektivierung der angegebenen Symptome zu.

Die Interpretation der retrospektiv gesammelten Daten und der Vergleich mit der Literatur gestaltete sich ebenfalls schwierig, da die Patienten nicht mit einem standardisierten Therapieschema behandelt worden waren. Bestrahlungsdosen und Chemotherapieregimen variierten zum Teil stark. Auch die mediane Nachbeobachtungszeit war mit zehn Monaten relativ kurz, so dass eine Aussage zum längerfristigen Therapieerfolg nur eingeschränkt getroffen werden konnte. Allerdings resultierte diese kurze mediane Nachbeobachtungszeit unter anderem aus dem begrenzten Überleben der Studienteilnehmer. Weiterhin ist noch anzumerken, dass die Lebensqualität der Patienten nicht mitberücksichtigt wurde. Ein möglicher Gewinn oder Verlust an Lebensqualität nach Radiochemotherapie konnte somit nicht evaluiert werden.

4.4 Konklusion

Die Radiochemotherapie wurde von den älteren Patienten mäßig gut vertragen. Im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie wurde zwar im nicht-hämatologischen Bereich keine vermehrte Toxizität nachgewiesen, jedoch waren hämatologische Nebenwirkungen deutlich ausgeprägter. Hinzu kam, dass ein Patient an den Komplikationen der Radiochemotherapie verstarb. Im Hinblick auf den durch Radiochemotherapie in dieser Studie nicht nachgewiesenen verbesserten Therapieerfolg bei älteren Patienten mit Kopf-, Halstumoren, Ösophaguskarzinom und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ist fraglich, ob eine solche Behandlung bei diesen Patienten sinnvoll ist. Die beobachteten Überlebenszeiten deuten auf eine primär palliative Situation hin, so dass es möglicherweise besser wäre, die betagten Patienten nicht mit den Nebenwirkungen und Einschränkungen einer intensivierten Therapie zu belasten. Offen bleibt die Frage, in wie weit eine zusätzliche Chemotherapie die Lebensqualität der Patienten beeinflusst.

Beim Vergleich vorliegender Analyse mit früheren Studien ergaben sich Übereinstimmungen vornehmlich bezüglich der akuten Toxizität. Vor allem schwere hämatologische Nebenwirkungen kamen bei nicht dosisreduzierter Chemotherapie teilweise in hoher Prozentzahl vor [5, 39, 57, 62]. Bezüglich der Effektivität gab es unterschiedliche Ergebnisse. Einige Studien kamen zu ähnlich niedrigen Überlebensraten wie die vorliegende Studie [46, 72], vor allem aber in prospektiven Studien mit definierten Ein- und Ausschlusskriterien im Hinblick auf Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen der Teilnehmer wurden bessere Therapieergebnisse für kombiniert behandelte Patienten gezeigt [5, 30, 35]. In retrospektiven Studien, in denen die Resultate von alleiniger Strahlentherapie und Radiochemotherapie miteinander verglichen wurden, konnte kein eindeutiger Überlebensvorteil für die kombiniert behandelten Patienten nachgewiesen werden [44, 61],

es existiert jedoch keine valide prospektive Studie, die dieses Ergebnis bestätigt. Ob ältere Patienten von einer Radiochemotherapie mehr profitieren als von einer alleinigen Bestrahlung bleibt somit fraglich. Weitere prospektive klinische Studien sowie retrospektive Studien mit größeren Patientenzahlen könnten zur Klärung dieser Frage beitragen, vor allem in Bezug auf ein möglicherweise unter Studienbedingungen längerfristig verbessertes Therapieergebnis für ältere Patienten nach einer zusätzlichen chemotherapeutischen Behandlung. Die prospektiven Studien sollten unter sorgfältiger Überwachung der auftretenden Nebenwirkungen stattfinden, um schwere Verläufe möglichst zu vermeiden. Da in dieser Studie Patienten, die eine cisplatinhaltige Chemotherapie erhalten hatten, keine höheren Überlebensraten zeigten als die mit anderen Medikamenten behandelten Patienten, könnte die Anwendung von Carboplatin, welches zu einer geringeren hämatologischen Toxizitätsrate führte, von Vorteil für die älteren Patienten sein.

Bei Patienten ≥ 70 Jahren mit lokal fortgeschrittenem Kopf- und Halstumor, Ösophagus- oder nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in reduziertem Allgemeinzustand und mit schweren Begleiterkrankungen sollte die Indikation zur kombinierten Radiochemotherapie sehr zurückhaltend gestellt werden.

5. Zusammenfassung

In Anbetracht der demographischen Entwicklungen in der westlichen Welt und des bevorzugten Auftretens maligner Erkrankungen im höheren Lebensalter, spielt die Tumorthherapie älterer Patienten eine immer größere Rolle. Aufgrund geringer Erkenntnisse zu Radiochemotherapie im Alter, wurden in dieser retrospektiven Studie Verträglichkeit und Nutzen einer Radiochemotherapie bei älteren Patienten mit Kopf- und Halstumoren, Ösophaguskarzinom und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom untersucht.

Von 2001 bis 2006 erhielten 91 Patienten im Alter von 70 bis 94 Jahren mit malignen Tumoren des Kopf- und Halses, Ösophaguskarzinom und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München eine primär strahlentherapeutische oder radiochemotherapeutische Behandlung. Anhand der Daten dieser Patienten wurden Effektivität und Verträglichkeit der Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Behandlungskonzepts retrospektiv analysiert. Zu diesem Zweck erfolgte die Sammlung und Dokumentation der Patientendaten zu Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen, Bestrahlungsdosis- und -dauer, Chemotherapie und Therapieebenenwirkungen. Alle Informationen stammten aus den archivierten Krankenakten der Patienten und wurden in eine speziell für die Studie konzipierte Datenbank eingegeben.

Um nähere Informationen zu chronischer Toxizität und Therapieeffektivität zu erhalten, fand ein Telefoninterview mit den Patienten statt.

Zur Klassifizierung der akuten sowie chronischen Toxizität diente der CTC- beziehungsweise RTOG-Score, nicht-hämatologische und hämatologische Nebenwirkungen wurden hierbei getrennt voneinander ausgewertet.

Bei 48% der mit Radiochemotherapie behandelten Patienten kam es akut zu schweren bis lebensbedrohlichen nicht-hämatologischen Nebenwirkungen (CTC Grad 3 und 4). Es wurde kein wesentlicher Unterschied zu den ausschließlich bestrahlten Patienten festgestellt. Die hämatologische Toxizität Grad 3 und 4 war bei den radiochemotherapierten Patienten mit einem Anteil von 16% deutlich höher als bei der Vergleichsgruppe (2%). In der Radiochemotherapiegruppe kam es zudem zu einem therapiebedingten Todesfall (Grad 5) aufgrund eines neutropenischen Fiebers.

Die 1-Jahres-Überlebensraten betragen 36% für die Radiochemotherapie- und 47% für die Strahlentherapiegruppe, die mediane Überlebenszeit belief sich auf 9 beziehungsweise 12 Monate. 1-Jahres-lokoregionäre Rezidivraten lagen bei 38% nach Radiochemotherapie und 39% nach Strahlentherapie. Ein signifikanter Überlebensvorteil oder bessere Tumorkontrollraten konnten für die intensiver behandelten radiochemotherapierten Patienten nicht nachgewiesen werden.

Die Radiochemotherapie wurde von den älteren Patienten somit mäßig gut vertragen, wobei ein Patient an den Folgen der Behandlung verstarb. In Anbetracht des geringen Therapieerfolgs und des im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie in dieser retrospektiven Studie nicht nachgewiesenen Überlebensvorteils, ist es fraglich, ob eine zusätzliche Chemotherapie bei älteren Patienten sinnvoll ist. In der Literatur gibt es jedoch Hinweise darauf, dass eine unter Studienbedingungen durchgeführte Radiochemotherapie bei älteren Patienten anwendbar und wirksam sein kann. Weitere prospektive und retrospektive Studien mit größeren Patientenzahlen könnten daher Aufschluss über ein möglicherweise längerfristig verbessertes Therapieergebnis nach Radiochemotherapie geben. Sie sollten unter intensiver supportiver Therapie und sorgfältiger Überwachung der auftretenden Nebenwirkungen stattfinden, um schwere Toxizitäten nach Möglichkeit zu vermeiden.

6. Literaturverzeichnis

1. Airolidi M, Cortesina G, Giordano C, Pedani F, Gabriele AM, Marchionatti S, Bumma C: Postoperative adjuvant chemoradiotherapy in older patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 161-166.
2. Allal AS, Maire D, Becker M, Dulguerov P: Feasibility and early results of accelerated radiotherapy for head and neck carcinoma in the elderly. *Cancer* 2002; 88: 648-652.
3. Ampil FL, Mills GM, Stucker FJ, Burton GV, Nathan CO: Radical combined treatment of locally extensive head and neck cancer in the elderly. *Am J Otolaryngol* 2001; 22: 65-69.
4. Anderson SE, Minsky BD, Bains M, Hummer A, Kelsen D, Ilson DH: Combined modality chemoradiation in elderly oesophageal cancer patients. *Br J Cancer* 2007; 96:1823-1827.
5. Atagi S, Kawahara M, Ogawara M, Matsui K, Masuda N, Kudoh S, Negoro S, Furuse K: Phase II trial of daily low-dose carboplatin and thoracic radiotherapy in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30: 59-64.
6. Atagi S, Kawahara M, Tamura T, Noda K, Watanabe K, Yokoyama A, Suqjura T, Senba H, Ishikura S, Ikeda H, Ishizuka N, Saijo N: Standard thoracic radiotherapy with or without concurrent daily low-dose carboplatin in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG9812). *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 195-201.
7. Baumann M: Is curative radiation therapy in elderly patients limited by increased normal tissue toxicity? *Radiother Oncol* 1998; 46: 225-222.
8. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, Pezet D, Rouillet B, Seitz JF, Herr JP, Paillot B, Arveux P, Bonnetain F, Binquet C: Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1160-1168.
9. Beenken SW, Krontiras H, Maddox WA, Peters GE, Soonq S, Urist MM: T1 and T2 squamous cell carcinoma of the oral tongue: Prognostic factors and the role of elective lymphnode dissection. *Head Neck* 1999; 21: 124-130.
10. Berger C, Chapet S, Reynaud-Bougnoux A, Garand G, Le Floch O, Calais G: Enhanced acute toxicity in oropharynx carcinoma treated with radiotherapy and concomitant cisplatin, 5-fluorouracil and mitomycin C. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1707-1711.
11. Berkman B, Rohan B, Sampson S: Myths and biases related to cancer in the elderly. *Cancer* 1994; 74: 2004-2008.
12. Bertz J, Giersiepen K, Haberland J, Hentschel S, Kaatsch P, Katalinic A, Stabenow R, Stegmaier C, Ziegler H: Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI. Saarbrücken, 2006.
13. Budach V, Boehmer D: Rachen. In: Radioonkologie 2. Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg.), W. Zuckerschwerdt Verlag, München, 2004, 413-445.
14. Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G, Lammert I, Jahnke K, Stueben G, Herrmann T, Bamberg M, Wust P, Hinkelbein W, Wernecke KD: Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent Fluorouracil-Mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: Final results of the Radiotherapy Cooperative Clinical Trials Group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1125-1135.
15. Budach W: Kehlkopf. In: Radioonkologie 2. Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg.), W. Zuckerschwerdt Verlag, München, 2004, 474-496.
16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-383.

17. Chin R, Fisher RJ, Smee RI, Barton MB: Oropharyngeal cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1007-1016.
18. Dörr W, Emmendorfer H, Haide E, Kummermehr J: Proliferation equivalent of accelerated repopulation in mouse oral mucosa. *Int J Radiat Biol* 1994; 66: 157-167
19. Dörr W, Riesenbeck D: Mundhöhle. In: Nebenwirkungen in der Radioonkologie, Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH (Hrsg.), Urban und Vogel, München, 2001, 130-142.
20. Dörr W, Trott KJ: Strahlenbiologie der Normalgewebe. In: Nebenwirkungen in der Radioonkologie, Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH (Hrsg.), Urban und Vogel, München, 2001, 9-23.
21. Edwards B, Howe HL, Ries L, Thun MJ, Rosenberg HM, Yancik R, Wingo PA, Jemal A, Feigal EG: Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer* 2002; 94: 2766-2792.
22. Eisenmenger M, Pöttsch O, Sommer B: Bevölkerung Deutschlands bis 2050 – 11. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2006.
23. Fentiman IS, Tirelli U, Monfardini S, Schneider M, Festen J, Cognetti F, Aapro MS: Cancer in the elderly: why so badly treated? *Lancet* 1990; 335: 1020-1022.
24. Fietkau R: Lippen und Mundhöhle. In: Radioonkologie 2. Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg.), W. Zuckerschwerdt Verlag, München, 2004, 389-412.
25. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcborg J, Simes J; Australasian Gastro-Intestinal Trial Group: Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 226-234.
26. Geinitz H, Liesenfeld S, Zimmermann F, Molls M, Wendt T: Strahlentherapie im Alter: Indikationen, Effektivität und Verträglichkeit, *Dtsch Arztebl* 2003; 46: 3010-3021.
27. Geinitz H, Zimmermann F, Thamm R, Schumertl A, Busch R, Molls M: 3-D conformal radiation therapy for prostate cancer in elderly patients. *Radiother Oncol* 2005; 76: 27-34.
28. Geinitz H, Zimmermann FB, Molls M: Strahlentherapie des alten Patienten. Verträglichkeit und Ergebnisse der Strahlentherapie älterer Personen. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 119-127.
29. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, Zahurak ML, Daniel RW, Viglione M, Spyer DE, Shah KV, Sidransky D: Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 709-720.
30. Giorgio CG, Pappalardo A, Russo A, Santini D, Di Rosa C, Di Salvo C, Castorina S, Marletta F, Bellissima G, Palermo N, Scuderi C, Bordonaro R: A phase II study of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in elderly patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 2007; 18: 713-719.
31. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326: 1593-1598.
32. Huguenin P, Glanzmann C, Lutolf UM: Acute toxicity of curative radiotherapy in elderly patients. *Strahlenther Onkol* 1996; 172: 658-663.
33. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA Jr, Albain KS: Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999; 341: 2061-2067.
34. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Milisavljevic S, Nikolic N, Dagovic A, Radosavljevic-Asic G: Short-term chemotherapy and palliative radiotherapy for elderly patients with stage IV non-small cell lung cancer: a phase II study. *Lung Cancer* 1999; 24: 1-9.

35. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Milisavljevic S, Nikoloic N, Dagovic A, Aleksandrovic J, Radosavljevic-Asic G: A phase II study of concurrent accelerated hyperfractionated radiotherapy and carboplatin/oral etoposide for elderly patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 343-348.
36. Karnofsky DA, Burchenal JH: The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Hrsg.), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press 1949: 196.
37. Karstens JH, Bremer M, Meyer A, Warszawski A, Bruns F: Thoraxtumoren: Bronchialkarzinome, Mediastinaltumoren und Pleuramesotheliom. In: *Strahlentherapie aus interdisziplinärer Sicht*, Lehmanns Media, LOB.DE, 4. Auflage, 2005, 85-97.
38. Kodaira T, Fuwa N, Furutani K, Tachibana A, Yamazaki T: Phase I trial of weekly docetaxel and concurrent radiotherapy for head and neck cancer in elderly patients or patients with complications. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 173-176.
39. Koussis H, Scola A, Bergamo F, Tonello S, Basso U, Karahontzitis P, Chiarion-Sileni V, Pasetto L, Ruol A, Loreggian L, Lora O, Bottin R, Marioni G, Donach M, Jirillo A: Neoadjuvant carboplatin and vinorelbine followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck or oesophageal squamous cell carcinoma: a phase II study in elderly patients or patients with poor performance status. *Anticancer Res* 2008; 28: 1383-1388.
40. Langer C, Scott C, Byhardt R, Movsas B, Sause W, Komaki R, Lee J, Curran W: Effect of advanced age on outcome in Radiation Therapy Oncology Group studies of locally advanced NSCLC (LA-NSCLC) [abstract 340]. *Lung Cancer* 2000; 29: 104.
41. Merchant TE, McCormick B, Yahalom, Borgen P: The influence of older age on breast cancer treatment decisions and outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 565-570.
42. Mitchell PA, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ: Cervical cancer in the elderly treated with radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 291-298.
43. Mitsuhashi N, Takahashi M, Nozaki M, Yamakawa M, Takahashi T, Sakurai H, Maebayashi K, Hayakawa K, Niibe H: Squamous cell carcinoma of the uterine cervix: radiation therapy for patients aged 70 years or older. *Radiology* 1995; 194: 141-145.
44. Movsas B, Scott C, Sause W: The benefit of treatment intensification is age and histology-dependent in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A quality-adjusted survival analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) chemoradiation studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 1143-1149.
45. NCI: Common Toxicity Criteria http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf (30.4.1999). Stand: 15.08.2007
46. Nallapareddy S, Wilding GE, Yang G, Iyer R, Javle M: Chemoradiation is a tolerable therapy for older adults with esophageal cancer. *Anticancer Res* 2005; 25: 3055-3060.
47. Noordijk EM, vd Poest CE, Hermans J, Wever AM, Leer JW: Radiotherapy as an alternative to surgery in elderly patients with resectable lung cancer. *Radioter Oncol* 1988, 13: 83-89.
48. Olmi P, Ausili-Cefaro G: Radiotherapy in the elderly: a multicentric prospective study on 2060 patients referred to 37 Italian radiation therapy centers. *Rays* 1997; 22: 53-56.
49. Ott OJ, Grabenbauer GG: Die Toxizität häufig verwendeter Chemotherapeutika allein und in Kombination mit simultaner Radiotherapie. In: *Nebenwirkungen in der Radioonkologie*, Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH (Hrsg.), Urban und Vogel, München, 2001, 241-250.
50. Pernot M, Malissard L, Hoffstetter S, Luporsi E, Pfeiffert D, Aletti P, Kozminski P, Bey P: The study of tumoral, radiobiological and general health factors that influence results and complications in a series of 448 oral tongue carcinomas treated exclusively by irradiation, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 673-679.

51. Peschel RE, Wilson L, Haffty B, Papadopoulos D, Rosenzweig K, Feltes M: The effect of advanced age on the efficacy of radiation therapy for early breast cancer, local prostate cancer and grade III-IV gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 539-544.
52. Pignon T, Gregor A, Schaake Koning C, Roussel A, Van Glabbeke M, Scalliet P: Age has no impact on acute and late toxicity of curative thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998; 46: 239-248.
53. Pignon T, Horiot JC, Bolla M, van Poppel H, Bartelink H, Roelofsen F, Pene F, Gerard A, Einhorn N, Nguyen TD, Van Glabbeke M, Scalliet P: Age is not a limiting factor for radical radiotherapy in pelvic malignancies. *Radiother Oncol* 1997; 42: 107-120.
54. Pignon T, Horiot JC, Van den BW, Van Glabbeke M, Scalliet P: No age limit for radical radiotherapy in head and neck tumours. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 2075-2081.
55. Rice DC, Correa AM, Vaporciyan AA, Sodhi N, Smythe WR, Swisher SG, Walsh GL, Putnam JB Jr, Komaki R, Ajani JA, Roth JA: Preoperative chemoradiotherapy prior to esophagectomy in elderly patients is not associated with increased morbidity. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:391-397.
56. Riesenbeck D, Herrmann T: Lunge und Bronchialsystem. In: Nebenwirkungen in der Radioonkologie, Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH (Hrsg.), Urban und Vogel, München, 2001, 165-177.
57. Rocha Lima CM, Herndon JE 2nd, Kosty M, Clamon G, Green MR: Therapy choices among older patients with lung carcinoma: An evaluation of two trials of the cancer and leukemia group B. *Cancer* 2002; 94: 181-187.
58. RTOG and EORTC: RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema <http://www.rtog.org/members/toxicity/late.html> (2004). Stand: 15.08.2007.
59. Sause WT, Scott C, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Komaki R, Emami B, Curran WJ, Byhardt RW, Turrisi AT: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 198-205.
60. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, van Houtte P, Kirkpatrick A, Koolen M, Maat B, Nijs A: Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 524-530.
61. Schild SE, Mandrekar SJ, Jatoi A, McGinnis WL, Stella PJ, Deming RL, Jett JR, Garces YI, Allen KL, Adjei AA: The value of combined-modality therapy in elderly patients with stage III non small cell lung cancer. *Cancer* 2007; 110: 363-368.
62. Schild SE, Stella PJ, Geyer SM, Bonner JA, McGinnis WL, Mailliard JA, Brindle J, Jatoi A, Jett JR: The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3201-3206.
63. Schmidberger H, Hess CF: Ösophagus. In: Radioonkologie 2. Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg.), W. Zuckerschwerdt Verlag, München, 2004, 553-578.
64. Schofield CP, Sykes AJ, Slevin NJ, Rashid NZZ: Radiotherapy for head and neck cancer in elderly patients. *Radiother Oncol* 2003; 69: 37-42.
65. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, Klump B, Budach W, Teichmann R, Schmitt M, Schmitt G, Franke C, Wilke H: Chemoradiation with and without Surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2310-2317.
66. Stanley KE: Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 253-261.
67. Stuschke M, Pöttgen C: Lunge und Mediastinum. In: Radioonkologie 2. Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg.), W. Zuckerschwerdt Verlag, München, 2004, 854-897.

68. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351–360.
69. Tougeron D, Di Fiore F, Thureau S, Berbera N, Iwanicki-Caron I, Hamidou H, Paillot B, Michel P: Safety and outcome of definitive chemoradiotherapy in elderly patients with oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 1586-1592.
70. Tsibiribi P, Descotes J, Lombard-Bohas C, Barel C, Bui-Xuan B, Belkhiria M, Tabib A, Timour Q: Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in 1350 patients with no prior history of heart disease. *Bull Cancer* 2006; 93: E27-30.
71. Tumorregister München, Datenbankstand 13.10.2007, www.tumorregister-muenchen.de
72. Uno T, Isobe K, Kawakami H, N, Kobayashi H, Shimada H, Mastubara H, Okazumi S, Nabeya Y, Shiratori T, Ochiai T, Kawata T, Ito H: Efficacy and toxicities of concurrent chemoradiation for elderly patients with esophageal cancer. *Anticancer Res* 2004; 24: 2483-2486.
73. Wallace KL, Middleton S, Cook IJ: Development and validation of a self-report symptom inventory to assess the severity of oral-pharyngeal dysphagia. *Gastroenterology* 2000; 118: 678-687.
74. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, Wustrow TP, Iro H, Popella C, Schalhorn A: Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1318–1324.
75. Wittenkind CH, Meyer HJ, Bootz F: UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 6. Auflage, 2002.
76. Wong R, Malthaner R: Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD002092
77. Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, Thiele W, Mueller G, Flentje M: Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 186-196.
78. Zietman AL, Linggood RM, Brookes AR, Convery K, Piro A: Radiation therapy in the management of early stage Hodgkin's disease presenting in later life. *Cancer* 1991; 68: 1869-1873.
79. Zimmermann FB, Geinitz H, Schill S, Thamm R, Nieder C, Schratzenstaller U, Molls M: Stereotactic hypofractionated radiotherapy in stage I (T1-2 N0 M0) non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Acta Oncol* 2006; 45: 796-801.
80. Zimmermann FB, Kummermehr J: Ösophagus und Magen. In: Nebenwirkungen in der Radioonkologie, Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH (Hrsg.), Urban und Vogel, München, 2001, 143-148.

7. Anhang

7.1 Beurteilung akuter Nebenwirkungen (nach CTC)

Toxizität/Grad	0	1	2	3	4
Hämatologie					
Hämoglobin (mmol/l)	WLN	<LLN-6,2	4,9 - <6,2	4,0 - <4,9	<4,0
Leukozyten (10 ⁹ /l)	WLN	<LLN – 3,0	>=2,0 - <3,0	>=1,0 - <2,0	<1,0
Thrombozyten (10 ⁹ /l)	WLN	<LLN – 75,0	>=50,0 - <75,0	>=10,0 - <50,0	<10,0
Gastrointestinaltrakt					
Übelkeit	keine	Gering, normale Nahrungsaufnahme möglich	Mäßig, Nahrungsaufnahme verhindert	Stark, keine Nahrungsaufnahme möglich	
Erbrechen	kein	Gering (1 mal / Tag)	Mäßig (2 - 5 mal / Tag)	Stark (6 - 10 mal / Tag)	Bedrohlich (> 10 mal / Tag) oder parenterale Ernährung
Diarrhoe	keine	Gering vermehrt im Vergleich zu sonst (2 - 3 Stühle / Tag)	Mäßig vermehrt (4 - 6 Stühle / Tag) oder nächtliche Stühle oder mäßige Krämpfe	Stark vermehrt (7 - 9 Stühle / Tag) oder Inkontinenz oder schwere Krämpfe	Bedrohlich (> 10 Stühle / Tag) oder blutige Diarrhoe
Mukositis	keine	Geringes Wundsein, Erytheme oder schmerzlose Erosionen	Mäßig schmerzhafte Erytheme, Ödem oder Erosion; feste Nahrung möglich	Stark schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Ulzera; flüssige Nahrung nötig	Enterale oder parenterale Ernährung nötig
Ösophagitis/ Dysphagie	keine	Geringes Wundsein, Erytheme oder schmerzlose Erosionen	Mäßig schmerzhafte Erytheme, Ödem oder Erosionen oder mäßige Dysphagie, keine Analgetika nötig	Stark schmerzhafte Dysphagie, Ödeme oder Ulzera; keine feste Nahrungsaufnahme möglich oder Analgetika nötig	Kompletter Verschluss oder Perforation; enterale oder parenterale Ernährung
Mundtrockenheit	keine	Geringe Mundtrockenheit oder Geschmacksstörung; zäher Speichel, normale Kost möglich	Mäßige Mundtrockenheit oder Geschmacksstörung, Speichel sehr zäh; feste bis breiige Nahrung möglich	Komplette Mundtrockenheit, kompletter Geschmacksverlust; flüssige Nahrung nötig	
Lunge / Atmungsorgane					
Dyspnoe	keine	Keine Symptome, pathologischer Lungenfunktionstest	Dyspnoe unter starker Belastung	Dyspnoe unter normaler Belastung	Ruhedyspnoe
Husten	kein	Geringer; leichte Antitussive	Mäßiger; starke Antitussiva nötig	Starker, nicht kontrollierbarer Husten	---
Larynx	keine	Geringe oder intermittierende Heiserkeit, Reizhusten; geringes Schleimhauterythem; keine Therapie nötig	Ständige Heiserkeit, Reizhusten; Hals-, Mund- und Ohrenscherzen, fibrinöses Exsudat, mäßiges Stimmbandödem; leichte Antitussiva nötig	"Flüstersprache", starke Schmerzen, konfluierendes fibrinöses Exsudat, ausgeprägtes Stimmbandödem; starke Analgetika und Antitussiva nötig	Massive Dyspnoe, Stridor oder Hämoptysen: Intubation oder Tracheostoma nötig
Haut / Allergie					
Haut / Unterhaut	keine	Geringes Erythem, Epilation, trockene Desquamation, reduzierte Schweißsekretion	Mäßiges Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolyse (< 50%), mäßiges Ödem; lokale Therapie nötig	Ausgeprägtes Erythem, konfluierende feuchte Epitheliolyse (> 50%), starkes Ödem; intensive lokale Therapie nötig	Tiefe Ulzera, Hämorrhagie oder Nekrose; operative Therapie nötig
Allgemeinsymptome					
Gewichtsabnahme	<5%	5,0 - 9,9 %	10,0 - 19,9 %	> 20,0 %	---
Blutungen (klinisch)	keine	Geringe ; keine Transfusion	Mäßig; 1 - 2 Transfusionen / Episode	Stark; 3 - 4 Transfusionen / Episode	Massiv; > 4 Transfusionen / Episode
Fieber / Infektion					
Infektion	keine	Gering, nicht therapiebedürftig	Mäßig, orale Antibiotika nötig	Stark, i.v. Antibiotika / Antimykotika	Lebensbedrohliche Sepsis
Dysgeusie	keine	Leicht	Deutlich	---	---

7.2 Beurteilung chronischer Nebenwirkungen (nach RTOG)

Toxizität/Grad	0	1	2	3	4
Haut / Unterhaut					
Haut	Normal	geringe Atrophie, Pigmentveränderungen; geringer Haarausfall	flächige Atrophie, mäßige Teleangiektasie (< 50%); vollständiger Haarverlust	ausgeprägte Atrophie, ausgeprägte Teleangiektasie (> 50%)	Ulzeration / Nekrose; (operative Therapie nötig)
Unterhautgewebe	Normal	geringe asymptomatische Fibrose, ohne Kontraktur; gering reduziertes subkutanes Fettgewebe	mäßig, asymptomatische Fibrose mit < 10% linearer Kontraktur; (mäßig reduziertes subkutanes Fettgewebe)	ausgeprägte (symptomatische) Fibrose mit > 10% linearer Kontraktur; stark reduziertes subkutanes Fettgewebe	Ulzeration, Nekrose (operative Therapie nötig)
Speicheldrüsen	Normal	geringe Mundtrockenheit aber gute Stimulierbarkeit (normale Kostform / Ernährung)	mäßige Mundtrockenheit; geringe Stimulierbarkeit; (viel Flüssigkeit, breiige Nahrung)	komplette Mundtrockenheit; keine Stimulierbarkeit; (keine festen Speisen, flüssige Nahrung)	Fibrose (komplette Atrophie) (PEG / parenterale Ernährung)
Magen und Dünndarm	Normal	geringe Anorexie (< 5% Gewichtsverlust), Übelkeit; einmaliges Erbrechen; geringe abdominelle Schmerzen (keine spezifische Therapie - Parasympatholika oder Analgetika)	mäßige Anorexie (< 15% Gewichtsverlust), Übelkeit oder Erbrechen (2-5 mal), Antiemetika nötig; mäßige Bauchschmerzen (leichte Parasympatholika oder Analgetika nötig)	ausgeprägte Anorexie (>15% Gewichtsverlust); Übelkeit oder Erbrechen (6-10 mal); NG / PEG-Sonde oder parenterale Ernährung nötig; ausgeprägte Bauchschmerzen trotz Medikation; Hämatemesis, Mälena; starke Blähungen (Röntgen: weit gestellte Darmschlingen)	Nekrose, Perforation, Fistel; komplette obstruktion (Ileus); GI-Blutung; PEG oder parenterale Ernährung, Transfusionen, OP nötig
Larynx	Normal	Geringe Heiserkeit oder Reizhusten, geringes Stimmbandödem	Mäßige Heiserkeit oder Reizhusten, mäßiges Stimmbandödem (symptomatische Therapie)	Flüstersprache, ausgeprägtes Stimmbandödem (intensive Lokalthherapie, Analgetika)	Massive Dyspnoe und Stridor, Ulzeration (Tracheotomie/Intubation notwendig)
Lunge	Normal	Keine oder geringe Symptome (trockener Reizhusten), geringe radiologische Zeichen (geringe Belastungsdyspnoe)	Mäßige symptomatische Lungenfibrose oder Pneumonitis (massiver Husten), geringes Fieber, radiologisch fleckige Veränderungen, (mäßige Belastungsdyspnoe)	Ausgeprägte symptomatische Lungenfibrose oder Pneumonitis, radiologisch dichte Veränderungen, (starke Ruhedyspnoe, intensive medikamentöse Therapie)	Massive respiratorische Insuffizienz, permanente O2-Gabe und kontrollierte Beatmung nötig (intensivmedizinische Maßnahmen)

7.3 Sydney Swallow Questionnaire

1. Wie würden Sie Ihre Schwierigkeiten beim Schlucken im Moment einschätzen?

1 Überhaupt keine Schwierigkeit – 5 mir ist es überhaupt nicht möglich zu schlucken

2. Wie würden Sie Ihre Schwierigkeiten beim Schlucken von Flüssigkeiten (z.B. Tee, Erfrischungsgetränke, Bier, Kaffee) einschätzen?

1 Überhaupt keine Schwierigkeit – 5 mir ist es überhaupt nicht möglich, Flüssigkeiten zu schlucken

3. Wie würden Sie Ihre Schwierigkeiten beim Schlucken von dickflüssigen Speisen (z. B. Milchshakes, Suppen, Vanillesoße) einschätzen?

1 Überhaupt keine Schwierigkeit – 5 mir ist es überhaupt nicht möglich, dickflüssige Speisen zu schlucken

4. Wie würden Sie Ihre Schwierigkeiten beim Schlucken von weichen Speisen (z.B. Rührei, Kartoffelbrei) einschätzen?

1 Überhaupt keine Schwierigkeit – 5 mir ist es überhaupt nicht möglich, weiche Speisen zu schlucken

5. Wie würden Sie Ihre Schwierigkeiten beim Schlucken von festen Speisen (z.B. Steak, rohes Obst, rohes Gemüse) einschätzen?

1 Überhaupt keine Schwierigkeit – 5 mir ist es überhaupt nicht möglich, feste Speisen zu schlucken

6. Wie würden Sie Ihre Schwierigkeiten beim Schlucken von trockenen Speisen (z.B. Brot, Kekse, Nüsse) einschätzen?

1 Überhaupt keine Schwierigkeit – 5 mir ist es überhaupt nicht möglich trockene Speisen zu schlucken

7. Haben Sie Schwierigkeiten beim Schlucken Ihres Speichels?

1 Überhaupt keine Schwierigkeit – es ist mir überhaupt nicht möglich meinen Speichel zu schlucken

8. Haben Sie Schwierigkeiten beim Beginnen des Schluckaktes?

1 Nie – 5 immer

9. Haben Sie das Gefühl, dass Speisen Ihnen beim Schlucken im Hals stecken bleiben?

1 Nie – 5 immer

10. Müssen Sie husten oder würgen, wenn Sie feste Speisen (z.B. Brot, Fleisch, Obst) schlucken?

1 Nie – 5 immer

11. Müssen Sie husten oder würgen, wenn Sie Flüssigkeiten (z.B. Kaffee, Tee, Wasser, Bier) schlucken?

1 Nie – 5 immer

12. Wie viel Zeit benötigen Sie, um eine durchschnittliche Mahlzeit einzunehmen?

Weniger als 15 Minuten

15 – 30 Minuten

30 – 45 Minuten

45 – 60 Minuten

mehr als 60 Minuten

Es ist mit überhaupt nicht möglich zu schlucken

13. Kommt es vor, dass beim Schlucken Speisen oder Getränke in die Nase gelangen?

1 Nie – 5 immer

14. Kommt es vor, dass Sie mehr als einmal schlucken müssen, um einen Bissen hinunterzubringen?

1 Nie – 5 immer

15. Kommt es vor, dass Sie Speisen oder Getränke aushusten oder ausspucken müssen während sie essen?

1 Nie – 5 immer

16. Wie würden Sie das Ausmaß Ihrer Schluckstörung heute beurteilen?

1 Kein Problem – 5 ein sehr großes Problem

17. Wie sehr beeinflusst Ihre Schluckstörung Ihren Lebensgenuss oder Ihre Lebensqualität?

1 Überhaupt nicht – 5 sehr stark

8. Abkürzungsverzeichnis

3-D	Dreidimensional
5-FU	5-Fluoruracil
Abb.	Abbildung
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body-Mass-Index
CI	Charlson-Index
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
EORTC	European Organisation of Research and Treatment of Cancer
Et al.	Et alii
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
HPV	Humane Papilloma Viren
Hrsg.	Herausgeber
ICD	International Classification of Diseases and Related Health Problems
k. A.	ohne auswertbare Angaben zum Merkmal UICC
KI	Karnofsky-Index
Kum.	kummulativ
MeV	Megaelektronenvolt
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
o.n.A.	ohne auswertbare Angaben zum Merkmal TNM-Kategorie
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PTV	Planungsvolumen
RCTX	Radiochemotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RX	Strahlentherapie
SCLC	Kleinzelliges Bronchialkarzinom
SSQ	Sydney Swallow Questionnaire
Tab.	Tabelle
UICC	International Union Against Cancer
WHO	World Health Organisation

9. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

9.1 Tabellen

Tab. 1.1:	Krebs gesamt: Inzidenz und Mortalität nach Altersgruppen Deutschland...	1
Tab. 2.1:	TNM-Klassifikation nach UICC für Kopf- und Halstumoren, Ösophaguskarzinom und NSCLC.....	17
Tab. 2.2:	Stadieneinteilung nach UICC für Kopf- und Halstumoren, Ösophaguskarzinom und NSCLC.....	18
Tab. 2.3:	Karnofsky-Index.....	19
Tab. 2.4:	Charlson-Index.....	19
Tab. 3.1:	Therapie- und Tumorgruppen	23
Tab. 3.2:	Tumorlokalisierung	24
Tab. 3.3:	Tumorstadium	24
Tab. 3.4:	Grading	25
Tab. 3.5:	Altersverteilung.....	26
Tab. 3.6:	Geschlecht und Body-Mass-Index.....	28
Tab. 3.7:	Karnofsky-Index und Charlson-Index.....	28
Tab. 3.8:	Diabetes mellitus und arterieller Hypertonus.....	29
Tab. 3.9:	Lungenfunktion (FEV 1).....	30
Tab. 3.10:	Gesamtdosis	31
Tab. 3.11:	Behandlungskonzept.....	33
Tab. 3.12:	Behandlungszeitraum.....	34
Tab. 3.13:	Chemotherapieschemata Kopf/Hals	35
Tab. 3.14:	Chemotherapieschemata Ösophagus	35
Tab. 3.15:	Chemotherapieschemata NSCLC.....	36
Tab. 3.16:	Maximale nicht-hämatologische Akuttoxizität	37
Tab. 3.17:	Akute nicht-hämatologische Nebenwirkungen in der Radiochemotherapiegruppe.....	38
Tab. 3.18:	Maximale hämatologische Akuttoxizität.....	40
Tab. 3.19:	Akute hämatologische Nebenwirkungen in der Radiochemotherapiegruppe	41

Tab. 3.20:	Chronische Toxizität.....	42
Tab. 3.21:	Sydney Swallow Questionnaire	43
Tab. 3.22:	1-Jahres-Gesamt- und krankheitsspezifische Überlebensraten sowie mediane Überlebenszeiten	44
Tab. 3.23:	1-Jahres-Gesamt- und krankheitsspezifische Überlebensraten bei kurativ behandelten Patienten	46
Tab. 3.24:	Cox-Regression für Gesamtüberleben	47
Tab. 3.25:	Cox-Regression für krankheitsspezifisches Überleben	48
Tab. 3.26	1-Jahres-lokoregionäre-Rezidivraten und mediane lokalrezidivfreie Überlebenszeit.....	49
Tab. 3.27:	Cox-Regression für lokoregionäre Rezidivrate.....	50
Tab. 3.28:	1-Jahres-Fernmetastasenraten und mediane fernmetastasenfreie Überlebenszeit.....	51

9.2 Abbildungen

Abb. 1.1:	Relatives Überleben für Hypopharynxkarzinom nach TNM-Stadium	3
Abb. 1.2:	Relatives Überleben für Larynxkarzinom nach TNM-Stadium	4
Abb. 1.3:	Relatives Überleben für Ösophaguskarzinom nach UICC-Stadium	6
Abb. 1.4:	Relatives Überleben für NSCLC nach UICC-Stadium	8
Abb. 3.1:	Altersverteilung Tumorgruppen.....	26
Abb. 3.2:	Altersverteilung Therapiegruppen.....	27
Abb. 3.3:	Ergebnisse des Sydney Swallow Questionnaire	43
Abb. 3.4:	Gesamtüberleben in den beiden Therapiegruppen	45
Abb. 3.5:	Lokoregionäre Rezidivraten in den beiden Therapiegruppen.....	49
Abb. 3.6:	Fernmetastasenraten in den beiden Therapiegruppen	51

10. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. M. Molls danke ich für die Möglichkeit, die Arbeit an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie durchführen zu können.

Herrn PD Dr. med. H. Geinitz danke ich für die Überlassung des Themas und die sehr gute wissenschaftliche Betreuung sowie Begutachtung und Durchsicht der Arbeit.

Herrn Dr. med. R. Thamm für die stets bereitwillige Hilfestellung bei Erstellung und Auswertung der Arbeit.

Herrn T. Schuster für die sehr kompetente und stets bereitwillige Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

Meinen Eltern Christiane und Michael Tholen danke ich für Unterstützung und Rückhalt.

Frau Wildemann, Frau Erdogan und Herrn Klein aus den Sekretariaten und Archiven der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologischen Onkologie danke ich besonders für die immer möglichen Fragen und die stetige Unterstützung bei Organisation der Patientenakten.