

Aus der Klinik und Hochschulambulanz für Radioonkologie und Strahlentherapie der
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Wirksamkeit der Radio(chemo)therapie bei älteren Patient/-
innen mit Kopf-Hals-Tumoren im lokal fortgeschrittenen
Stadium**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Berna Yedikat
aus Berlin

Datum der Promotion: 17.09.2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung/ Abstract	6
1. Einleitung	10
1.1 Der ältere Patient und Krebs	10
1.2 Die Physiologie des älteren Menschen	15
1.3 Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren.....	17
1.4 Klinik, Diagnostik und Tumorstaging	20
1.5 Methoden der Radio- und Chemotherapie	22
1.6 Therapie von Kopf-Hals-Tumoren	28
1.7 Prognose von Kopf-Hals-Tumoren	30
1.8 Fragestellung der Arbeit	33
2. Methoden	34
2.1 Patientenauswahl, Ein- und Ausschlusskriterien	34
2.2 Karnofsky-Index und Charlson-Komorbiditäts-Index	35
2.3 Simultane Radiochemotherapie	36
2.4 Statistische Auswertung	37
3. Ergebnisse	38
3.1 Patienten- und Tumorcharakteristika.....	40
3.2 Karnofsky-Index und Charlson Komorbiditäts-Index	42
3.3 Radiotherapie	43
3.4 Chemotherapie.....	46
3.5 Gesamtüberleben.....	49
4. Diskussion.....	64
5. Literaturverzeichnis.....	74
Eidesstattliche Versicherung.....	93
Lebenslauf	95
Publikationsliste	96
Danksagung.....	97

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der Patientencharakteristika.....	41
Tabelle 2: Karnofsky-Index und T-Stadium (T)	42
Tabelle 3: Karnofsky-Index und N-Stadium (N)	42
Tabelle 4: Karnofsky-Index und Alter	43
Tabelle 5: Charlson Komorbiditäts-Index und Alter.....	43
Tabelle 6: Alter und Bestrahlungstechnik.....	44
Tabelle 7: Bestrahlungstechnik.....	44
Tabelle 8: Bestrahlungstechnik und Therapiezielsetzung	45
Tabelle 9: Bestrahlungstechnik und applizierte Gesamtdosis.....	45
Tabelle 10: Radiotherapie und UICC-Stadien.....	46
Tabelle 11: Systemtherapie zur Radiotherapie	46
Tabelle 13: Systemtherapie und Alter	47
Tabelle 14: Chemotherapiesubstanz und Alter	47
Tabelle 15: Systemtherapie und Zielsetzung.....	48
Tabelle 16: Radiochemotherapie und Zielsetzung.....	48
Tabelle 17: Chemotherapie und Zyklen	48
Tabelle 18: Chemotherapiesubstanz und Zyklen.....	49
Tabelle 19: Gesamtüberleben der Gesamtkohorte (n=273).....	50
Tabelle 20: Überleben nach Altersgruppen der Gesamtkohorte (n=273).....	51
Tabelle 21: Log-Rank-Test nach Altersgruppen	51
Tabelle 22: Überleben nach CCI (n=267)	52
Tabelle 23: Log-Rank-Test nach CCI	52
Tabelle 24: Überleben nach GD-Cluster (n= 269).....	53
Tabelle 25: Log-Rank-Test nach GD-Cluster.....	54
Tabelle 26: Überleben nach CCI Gesamtkohorte mit >45 Gy (n=209)	55
Tabelle 27: Log-Rank-Test nach CCI mit >45 Gy	55
Tabelle 28: Überleben nach CCI mit ≤45 Gy (n=54)	56
Tabelle 29: Log-Rank-Test nach CCI mit ≤45 Gy	56
Tabelle 30: Überleben nach Altersgruppen und GD >45 Gy (n=213)	57
Tabelle 31: Log-Rank-Test nach Altersgruppen bei kurativer GD mit >45 Gy	57
Tabelle 32: Überleben nach Altersgruppen bei palliativer GD mit ≤45 Gy (n=56).....	58
Tabelle 33: Log-Rank-Test nach Altersgruppen und GD ≤45 Gy.....	58
Tabelle 34: Überleben nach Altersgruppen in kurativer Zielsetzung (n=224)	59
Tabelle 35: Log-Rank-Test nach Altersgruppen in kurativer Zielsetzung.....	60

Tabelle 36: Überleben nach Altersgruppen in palliativer Zielsetzung (n=47)	60
Tabelle 37: Log-Rank-Test nach Altersgruppen in palliativer Zielsetzung	61
Tabelle 38: Überleben nach KI (n=239)	61
Tabelle 39: Log-Rank-Test nach KI	62
Tabelle 40: Überleben nach KI in kurativer Zielsetzung (n=198)	63
Tabelle 41: Log-Rank-Test nach KI in kurativer Zielsetzung.....	63
Tabelle 42: Überleben nach KI in palliativer Zielsetzung (n=41)	64
Tabelle 43: Log-Rank-Test nach KI in palliativer Zielsetzung	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anteil der Tumorneuerkrankungen verschiedener Altersgruppen nach Geschlecht.....	10
Abbildung 2: Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen (in Prozent, %) an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016 (Quelle: RKI)	19
Abbildung 3: Darstellung der Altersgruppenverteilung des Patientenkollektives bei Diagnosestellung	39
Abbildung 4: Gesamtüberleben der Gesamtkohorte (n=273)	49
Abbildung 5: Überleben nach Altersgruppen, 70-75 Jahre und >75 Jahre der Gesamtkohorte (n=273).....	50
Abbildung 6: Überleben nach CCI der Gesamtkohorte (n=267)	52
Abbildung 7: Überleben nach GD-Cluster, GD >45 Gy kurative oder GD ≤45 Gy palliative Radio(chemo)therapie (n= 269)	53
Abbildung 8: Überleben nach CCI der Kohorte mit kurativer GD >45 Gy (n=209)	54
Abbildung 9: Überleben nach CCI der Kohorte mit palliativer GD ≤45 Gy (n=54).....	55
Abbildung 10: Überleben nach Altersgruppen bei kurativer GD mit >45 Gy (n=213).....	57
Abbildung 11: Überleben nach Altersgruppen bei palliativer GD mit ≤45 Gy (n=56).....	58
Abbildung 12: Überleben nach Altersgruppen in kurativer Zielsetzung (n=224)	59
Abbildung 13: Überleben nach Altersgruppen in palliativer Zielsetzung (n=47)	60
Abbildung 14: Überleben nach KI (n=239).....	61
Abbildung 15: Überleben nach KI in kurativer Zielsetzung (n=198)	62
Abbildung 16: Überleben nach KI in palliativer Zielsetzung (n=41).....	63

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoruracil
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CCI	Charlson-Komorbiditäts-Index
CGA	Geriatrisches Basisassessment, Comprehensive geriatric assessment
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume
CTX	Chemotherapie
CUP	Cancer of Unknown Primary
DSS	krankheitsspezifisches Überleben
EBV	Epstein Barr Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
GeKiD	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GTV	Gross Tumor Volume
GÜ	Gesamtüberleben
HNO	Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde
HPV	Humane Papillomviren
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
KHT	Kopf-Hals-Tumor
KI	Karnofsky-Index
MRT	Magnetresonanztomographie
NNH	Nasennebenhöhle
OPTG	Orthopantomogramm
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PY	Package Years
QoL	Quality of Life
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SIB	Simultan integrierter Boost
SMART	Simultaneous modulated accelerated radiation therapy
TNM	Tumor, Lymphknoten, Metastasen (Tumorklassifikation)
VMAT	Volumen-modulierte Arc Therapie
WHO	World Health Organization
UICC	Union international contre le cancer

Zusammenfassung

Hintergrund:

Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit soll das Gesamtüberleben von kurativer und palliativer Radio(chemo)therapie (R(C)T) bei „älteren“ Patient/-innen (≥ 70 Jahre) mit Kopf-Hals-Tumoren evaluiert werden.

Zudem war eine Analyse der Begleiterkrankungen und weiterer potentieller Prognosefaktoren für das Überleben beim „alten“ onkologischen Patienten nach Radio(chemo)therapie von Interesse.

Material und Methoden:

Aus der klinikinternen Datenbank wurden retrospektiv 273 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im Alter ≥ 70 Jahre identifiziert, die zwischen Januar 2005 und Oktober 2015 eine moderne, kurative definitive oder adjuvante Radio(chemo)therapie bzw. eine palliative Radiotherapie an der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité erhalten haben.

Das Patientenkollektiv bestand aus 194 männlichen (71,1%) und 79 weiblichen (28,9%) älteren Patient/-innen im medialen Alter von 76 Jahre (minimal/ maximal: 70-92 Jahre) mit überwiegend lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren UICC Stadium III/ IV (89,4%) und kurativer Intention (82,1%). 177 bzw. 70 Patienten erhielten volumenmodulierte (VMAT) (64,8%) bzw. intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) (25,6%).

Zur Analyse der Prädiktoren für das Gesamtüberleben wurden Patientencharakteristika, Nebendiagnosen, Karnofsky-Index (KI), Charlson-Komorbiditäts-Index (CCI) vor Beginn der Radio(chemo)therapie sowie Tumor- und Therapiecharakteristika erhoben.

Die Datenanalyse erfolgte im SPSS mittels deskriptiver Statistik und Kaplan-Meier-Überlebensmodellen.

Ergebnisse:

Das mediane Follow-Up betrug 25 Monate (minimal/ maximal: 16,1-33,9 Monate).

54,9% der Patienten hatten einen KI $> 60\%$ und 75,3% einen CCI < 6 Punkte (minimal/ maximal: 3-14 Punkte).

Insgesamt war bei 137 von 273 Patienten eine definitive Radio(chemo)therapie (50,6%), bei 87 Patienten eine adjuvante R(C)T (32,1%) und bei 47 eine palliative R(C)T (17,3%) intendiert worden. Kurative Radiotherapiedosis erhielten 92,8% der initial kurativ intendierten Patienten.

Die 2-Jahres-Gesamtüberlebens-Rate nach kurativer primärer bzw. adjuvanter R(C)T lag bei CCI <6 vs. ≥6 bei 61% bzw. 49%, bei einem Alter ≤75 vs. >75 Jahren bei 64% vs. 47% und bei KI >60% vs. ≤60% bei 64% bzw. 34%.

Das mediane Gesamtüberleben der Gesamtkohorte war signifikant besser bei Patienten mit CCI <6 vs. ≥6 (35 Monate vs. 7 Monate, $p<0,001$), bei ≤75 vs. >75-Jährigen (36 vs. 10 Monate, $p<0,05$) und bei KI >60% vs. ≤60% (43 vs. 7 Monate, $p<0,001$).

Signifikant unterschied sich das mediane Gesamtüberleben in der palliativen Radiotherapie bei KI >60% vs. ≤60% (9 vs. 3 Monate, $p=0,046$).

Schlussfolgerungen:

Alter >75 Jahre, ein reduzierter KI oder im palliativen Setting ein höherer CCI, aufgrund multipler Komorbiditäten und geringerer Gesamtdosis, sind Indikatoren für ein schlechteres Gesamtüberleben bei „älteren“ Patient/-innen (≥70 Jahre) mit Kopf-Hals-Tumoren.

Das kurative Therapiekonzept war bei >90% der älteren Patienten durchführbar und mit guten onkologischen Ergebnissen einhergehend.

Abstract

Background:

In this scientific work, the overall survival of curative and palliative radio(chemo)therapy (R(C)T) in "elderly" patients (≥ 70 years) with head and neck tumors should be evaluated. In addition, an analysis of concomitant diseases and other potential prognostic factors for survival in the "elderly" oncological patient after radio(chemo)therapy was of interest.

Materials and Methods:

Retrospectively, 273 patients aged ≥ 70 years with head and neck tumors who received modern curative definitive or adjuvant radio(chemo)therapy or palliative radiotherapy at the Charité - Universitätsmedizin Berlin between January 2005 and October 2015 were identified from the hospital's internal database.

The patient population was composed of 194 male (71.1%) and 79 female (28.9%) elderly patients with a median age of 76 years (range: 70-92 years), mostly locally advanced UICC stage III/ IV (89.4%) and curative intent treated (82.1%). 177 and 70 patients received volume-modulated (VMAT) (64.8%) and intensity modulated radiotherapy (IMRT) (25.6%).

Patient characteristics, secondary diagnoses, Karnofsky index (KI), Charlson comorbidity index (CCI) before initiation of radio(chemo)therapy and tumor and treatment characteristics were collected to analyze predictors of overall survival.

Data analysis was performed in SPSS using descriptive statistics and Kaplan-Meier survival models.

Results:

The median follow-up was 25 months (minimum/ maximum: 16.1-33.9 months).

54.9% of patients had a KI $> 60\%$ and 75.3% had a CCI < 6 points (minimum/ maximum: 3-14 points).

Definitive radio(chemo)therapy was intended in 137 of 273 patients (50.6%), adjuvant R(C)T in 87 patients (32.1%), and palliative R(C)T in 47 (17.3%).

The 2-year overall survival rate after curative primary or adjuvant R(C)T was for CCI < 6 vs. ≥ 6 at 61% and 49%, respectively, for age ≤ 75 vs. > 75 years at 64% and 47% for KI $> 60\%$ vs. $\leq 60\%$ at 64% and 34%.

Median overall survival of the total cohort was significantly better in patients with CCI <6 vs. ≥6 (35 months vs. 7 months, $p<0.001$), in ≤75 vs. >75 years (36 vs. 10 months, $p<0.05$) and in KI >60% vs. ≤60% (43 vs. 7 months, $p<0.001$).

Significantly, median overall survival differed in palliative radiotherapy at KI >60% vs. ≤60% (9 vs. 3 months, $p=0.046$).

Conclusion:

Age >75 years, reduced KI or higher CCI in palliative setting due to multiple comorbidities are indicators of poorer overall survival in "elderly" patients (≥70 years) with head and neck cancer.

Physician assessment on curative therapeutic approach was feasible in >90% of elderly patients and was accompanied by good oncologic results.

1. Einleitung

1.1 Der ältere Patient und Krebs

Durch die moderne Medizin in den Entwicklungsländern wird die Bevölkerung zunehmend älter, sodass generell eine Überalterung der Bevölkerung zu beobachten ist (1, 2).

Es gibt keine einheitliche Definition für ein bestimmtes Alter, ab dem man als älterer Mensch bezeichnet wird.

Die World Health Organization (WHO) definiert den „alten Menschen“ ab dem 65. Lebensjahr in hoch entwickelten Ländern. Die Vereinten Nationen definieren in Entwicklungsländern ältere Menschen ab dem 60. Lebensjahr, um eine kürzere Lebenserwartung bei niedrigem Einkommen zu berücksichtigen (3).

Zudem erfolgt nach National Institute of Health (NIH) weitere Subgruppierung in jung-alt („young old“, 65-74 Jahre), älter-alt („older old“, 75-85 Jahre) und am ältesten alt („oldest old“, >85 Jahre) (3, 4).

In den Industrieländern nimmt die Alterspyramide zu und somit auch die Zahl der onkologischen Patienten. Ältere Menschen bzw. alte Menschen weisen im Vergleich zur jüngeren Bevölkerung 11-mal häufiger Krebserkrankungen auf (siehe Abbildung 1).

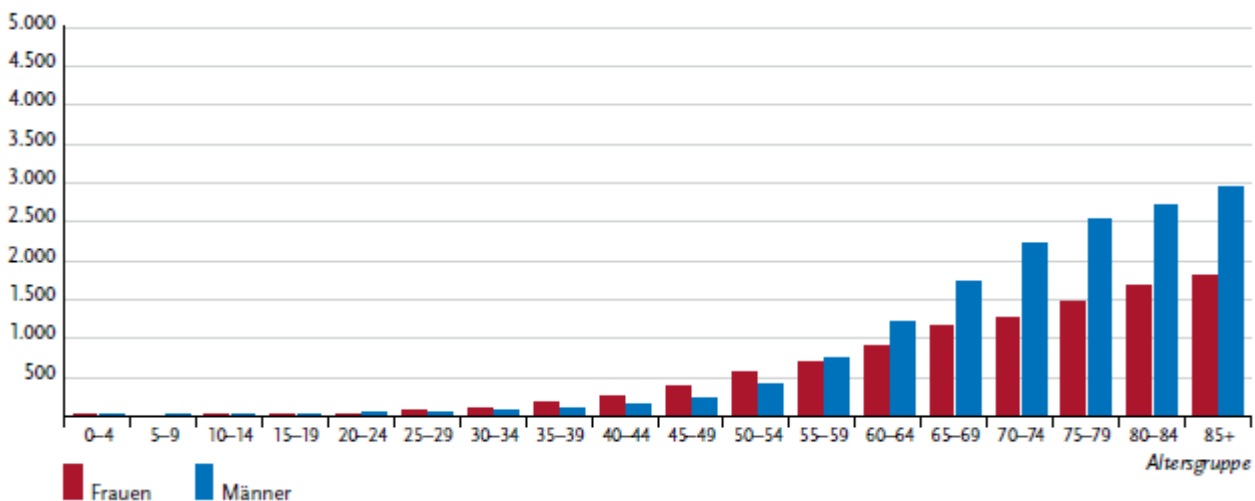


Abbildung 1: Anteil der Tumorneuerkrankungen verschiedener Altersgruppen nach Geschlecht (Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten - Robert Koch Institut - "Krebs in Deutschland" 2015-2016)

Somit gehört Krebs vor allem auch zu den Erkrankungen des älteren Menschen. Das hohe Alter kann somit als ein Risikofaktor für eine Karzinogenese gewertet werden. Geschwächtes Immunsystem, erhöhte Mutationsrate und beeinträchtigte

Desoxyribonukleinsäure DNA-Reparaturmechanismen erhöhen möglicherweise die Rate von Karzinomen im Alter (5). Darüber hinaus sterben Krebspatienten ≥ 80 Jahre fast doppelt so häufig an Herzerkrankungen wie an das Tumorleiden (6).

Tumorerkrankungen stellen bei Patienten aller Altersklassen, und insbesondere beim älteren Patienten, eine große gesundheitliche Belastung dar. Deren Management ist sehr komplex, nicht nur hinsichtlich der therapeutisch möglichen Maßnahmen. Ältere Patienten sind daher eine herausfordernde Gruppe, da Gebrechlichkeit und Komorbiditäten berücksichtigt werden müssen, um die Behandlung und das Therapieergebnis zu optimieren.

Beim alten/ geriatrischen Kopf-Hals-Tumor (KHT) Patienten kommt mit größerer Wahrscheinlichkeit als beim jungen bzw. im mittleren Alter stehenden Menschen neben der Tumorerkrankung multiple mit zum Teil schwerwiegenden Komorbiditäten hinzu.

Ein wichtiger Risikofaktor für die Mortalität sind beim alten Menschen besonders die Komorbiditäten. Insbesondere kardiovaskuläre, respiratorische, gastrointestinale Nebenerkrankungen und der Diabetes mellitus zeigen eine starke Beziehung bezüglich Mortalität (7).

Gegebenenfalls kann noch eine potentiell reduzierte Behandlungstoleranz sowie eine veränderte Pharmakokinetik und -dynamik vorkommen.

Die Freisetzung und Absorption von Medikamenten kann beispielsweise aufgrund von Dysphagie generell erschwert sein. Auch die Distribution von Medikamenten kann im Alter aufgrund von niedrigerem Anteil an Körperwasser und Plasmaproteinen aber gleichzeitig auch bei erhöhtem Anteil an Körperfett verändert sein.

Der Metabolismus und die Elimination können infolge einer verminderten Nieren- und Leberfunktion ebenso beeinträchtigt sein. Medikamente mit anticholinergem Potenzial sollten bekannterweise bei älteren Patienten vermieden werden. Anticholinergika können das bereits vorhandene cholinerge Defizit zusätzlich verstärken und ein Delir verursachen oder aggravieren (8).

Die Betreuung geriatrisch-onkologischer Patienten bedarf somit in Abhängigkeit von der Art der Tumorerkrankung die Zusammenarbeit eines multidisziplinären Teams bestehend aus Ärzten unterschiedlicher Fachdisziplinen wie (Radio)-Onkologie, Geriatrie, Psychotherapeuten, Logo-/ Ergo-/ und Physiotherapeuten, Sozialdienst sowie Ernährungsberatung und ist zum Teil sehr zeitintensiv. Allerdings können durch gezielten

Einsatz von geriatrischen Assessments und geriatrischen Tests 2-mal häufiger vulnerable Patienten selektiert werden (9).

Die Diagnostik geriatrischer Patienten beinhaltet neben den bestehenden medizinischen Problemen auch die sozialen Umstände eines Patienten. Daher kommt einer umfassenden Einschätzung des älteren Patienten, dem sogenannten geriatrischem Basisassessment (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA), eine besondere Bedeutung hinzu.

Ältere Patienten haben häufig mehrere Erkrankungen gleichzeitig und sind dadurch auch auf verschiedenen Ebenen eingeschränkt (z.B. motorische und kognitive Defizite). Daher ist die multidimensionale Erfassung der Krankheiten und die Formulierung von realistischen Therapiezielen relevant.

Zudem ist auch die Entwicklung und Optimierung eines Behandlungs- und Betreuungsplans (inklusive Prävention und soziales Umfeld) sehr wichtig. Das Ziel ist die Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität und funktioneller Fähigkeiten (10).

Beispiele für das geriatrische Basis-Assessment sind:

- Barthel-Index: Einschätzung der Fähigkeiten zur eigenständigen Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (anhand Bewertung von 10 Leistungen)
- Tinetti-Test: Abschätzung des Sturzrisikos (Gleichgewichts- und Gehetest)
- Mini-Mental-State-Test (MMSE): neurologischer Test zur Beurteilung der Orientierung und der kognitiven Fähigkeiten
- Weitere geriatrische Screening-Tests: Geriatrische Depressions-Skala (GDS), Soziale Situation (SoS), Handkraft, Geld zählen, Timed Up and Go Test, Clock Completion (CC)/ Uhren-Test (10)

Weitere Basis-Assessments wie der Timed Up and Go-Test bieten zusätzliche Leistungsinformationen beispielsweise in Bezug auf das Sturzrisiko bei der Beurteilung älterer Patienten. Die Beurteilung des funktionellen Status in diversen Assessments beinhaltet die Durchführbarkeit von Aktivitäten des täglichen Lebens (z.B. The Lawton instrumental activities of daily living). Eine Verschlechterung der Durchführbarkeit von alltäglichen Aktivitäten zeigte signifikant schlechteren prognostischen Faktor für das Überleben von älteren Patienten unter Krebstherapie (11).

Eine genauere Einschätzung zur weiteren Abschätzung des Allgemeinzustandes und der möglichen Therapieoptionen für ältere Tumorpatienten kann durch Erfassung und Bewertung der Komorbiditäten und des Allgemeinzustandes durch den Charlson-

Komorbiditäts-Index, den Karnofsky-Index oder durch weitere Methoden wie den ECOG-Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group) erfolgen, um dann eine Einleitung des Patienten in „fit“, „frail“ vs. „präfrail“ zu ermöglichen.

In den meisten Fällen versuchen Kliniker die Einschätzung des Allgemeinzustandes pauschal an einem Parameter wie z.B. des Alters auszumachen. Allerdings kann man hier schon grundlegend chronologisches Alter von biologischem Alter des Patienten unterscheiden. Das chronologische Alter errechnet sich ab dem Tag der Geburt. Deutlich schwieriger ist allerdings die Definition des biologischen Alters. Das biologische Alter wird am Zustand des „Körpers“ festgemacht und kann ebenfalls mittels geriatrischen Tests und weiteren Assessments ermittelt werden (9).

Mit steigendem Lebensalter steigt auch das Risiko für die Gebrechlichkeit eines Menschen („frailty“). Dieser Begriff beschreibt das biologische Syndrom der verminderten Reserven und Resistenz eines Menschen gegen Stressoren. Damit verbunden sind die Risiken für eine verringerte Behandlungstoleranz, häufigere Stürze, Behinderung, Hospitalisierung und Tod (12). Durch mannigfaltige altersbedingte Funktionseinschränkungen kommt es zur erhöhten Vulnerabilität des Patienten und zur Verschlechterung des Selbsthilfestatus. Ein wichtiger Risikofaktor für die Gebrechlichkeit ist das Vorhandensein von Komorbiditäten (12).

Komorbiditäten bieten wie das biologische Alter eine potenzielle Grundlage für die klinische Beurteilung gebrechlicher Patienten und für die Auswahl der Intensität der Behandlung. Weitere altersspezifische Faktoren stellen beispielsweise die allgemeine Lebenserwartung, die Organfunktionsstörung und der kognitive Rückgang dar (9).

Assessments für ältere Patienten beinhalten die Evaluation von klinisch pathologischen und altersspezifischen Faktoren, Tumorcharakteristika und die Organfunktionen. Zudem erfolgt eine Mitbewertung vorhandener Komorbiditäten und die Erfassung und Notwendigkeit zur psychosozialen Unterstützung als wichtige ausschlaggebende Punkte. Ob ein geriatrisches Assessment für alle onkologischen Patienten ≥ 65 Jahren durchgeführt werden sollte, ist aktuell umstritten, zumindest für die Patienten, die in die sogenannte Kategorie „fitte“ Alte fallen. Das Vorscreening älterer Patienten erscheint relevant für die mögliche Intensität der Therapie.

Evidenzbasiert sind die Komorbiditäten als ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben älterer Patienten mit Kopf- Halstumoren von wichtiger Bedeutung (13, 14).

Es wurden mehrere auf Komorbiditäten basierende Prognosetools entwickelt, wie zum Beispiel der Charlson Komorbiditäts-Index (CCI), die Adulte Komorbiditätsevaluation oder die kumulative Krankheitsbewertungsskala.

Der Performancestatus wird im Rahmen von Prognosetools manchmal in Form von Karnofsky-Index (KI), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), biologischen Tests (z.B. der Nierenfunktion), molekularen Markern, der frailty Maße oder im Komorbiditätsindex angegeben.

Kopf-Hals-Tumore stellen eine heterogene Tumorentität dar. Das Überleben ist trotz immer intensiverer und aggressiverer Therapien mit schlechter Prognose und mit einer hohen Morbidität (Dysphagie, PEG-Abhängigkeit, Xerostomie etc.) verbunden (15).

Die verschiedenen Therapiekonzepte (kurativ vs. palliativ) sind abhängig von der Tumorausdehnung und vielen weiteren Faktoren.

Weltweit treten jährlich etwa 650.000 Kopf-Hals-Tumor Fälle auf (6). In Europa macht es schätzungsweise 4% aller Krebserkrankungen aus (16).

Die Performance-Status oder Komorbiditätsindex können Therapeuten und Ärzten bezüglich der Entscheidungsfindung helfen, ob der ältere Kopf-Hals-Tumor Patient von einer kurativen Therapie (z.B. simultane Radiochemotherapie oder Radiotherapie) „durchhalten“ und davon profitieren könnte oder eben besser von einer palliativen, kürzeren schonenderen bzw. symptomlindernden Therapie (wie z.B. eine alleinige Radiotherapie) profitieren würde (9).

Wie bereits oben erwähnt, scheint neben der reinen Betrachtung des chronologischen Lebensalters vor allem das biologische Alter einen dominierenden Faktor in der Auswahl des sinnvollsten und durchführbarsten Behandlungskonzeptes für ältere Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zu sein. Dies hilft den Klinikern dabei die Aggressivität/ Toxizität der Therapie und die dafür nötige „Robustheit“ und Toleranz oder eben die „frailty“ des Patienten einzuschätzen.

Die größte Schwierigkeit ist dabei Patienten der intermediären Gruppe der prä-frailen Patienten für eine ggf. leicht modifizierte Therapie heraus zu selektieren.

Ältere Patienten sind häufig in klinisch onkologischen Studien aufgrund multiplen Komorbiditäten und Bedenken hinsichtlich Toleranz und Toxizität der Therapie unterrepräsentiert. Diese in Studien eingeschlossene Patienten sind für kurative und intensive Krebstherapie wie z.B. eine Radiochemotherapie für lokal fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumoren oft eher auf die fitten alten Patienten begrenzt (17, 18).

Ältere und gebrechliche Kopf-Hals-Tumor Patienten werden meist für radikale Therapien als nicht geeignet eingestuft. Diese Patientengruppe der alten Krebspatienten wird in der Regel symptomkontrolliert therapiert und mit einem Palliativkonzept versorgt, um die Lebensqualität hinsichtlich der therapieassoziierten Toxizitäten zu erhalten und die Lebenserwartung nicht weiter zu kürzen. Es ist Gegenstand der aktuellen Forschung, ob ältere Patienten von aggressiven Therapien profitieren (18-20). Andererseits kann die Strahlentherapie möglicherweise bei älteren Patienten (auch noch >90 Jahren) effektiv und gut toleriert werden (19, 21).

Zudem werden in den meisten Studien zur Krebstherapie ergänzend Komorbiditäten und Lebensqualität nicht bewertet.

Es gibt Hinweise dafür, dass Komorbiditäten einen negativen Effekt auf die Lebensqualität in der Nachbehandlungszeit haben können.

Komorbiditäten und schlechte Baseline-Lebensqualität (QoL) hatten einen negativen Einfluss auf QoL in Nachbehandlungszeit, Gesamtüberleben und funktionellem Ergebnis. Dieser Effekt war allerdings bei jüngeren Patienten nicht nachgewiesen. Daher scheint eine Therapieselektion nach Alter und Komorbiditäten in Hinblick auf die QoL und das Gesamtüberleben sehr sinnvoll.

Krankenhausstandort, Alter, Bildungsniveau, Geschlecht, Rasse und Familienstand waren ebenfalls wichtige Prädiktoren für die Lebensqualität (22, 23).

Kopf-Hals-Tumor Patienten >70 Jahre sind in den bisherigen prospektiven randomisierten Studien selten eingeschlossen worden. In der Literatur finden sich nur wenige Daten über die Behandlung und Langzeitergebnisse nach Radiotherapie (24).

Wie die optimale Therapie von älteren onkologischen (KHT)-Patienten gestaltet werden sollte, ist eine Frage, die in den letzten Jahren häufig von Onkologen, Chirurgen und Radioonkologen gestellt wird und ist der Hauptfokus dieser vorliegenden Arbeit.

1.2 Die Physiologie des älteren Menschen

Alle vitalen Organismen unterliegen einem multifaktoriell bedingten Alterungsprozess. Dieser kann durch exogene Veränderungen (z.B. Ernährung, Lebensstil) zwar entschleunigt, aber nicht rückgängig gemacht werden (25).

Im Alter des Menschen folgen mehrere physiologische Veränderungen. Altersspezifische Veränderungen beruhen auf der Abnahme der physiologischen Funktionsfähigkeit (z.B. verminderte Atemzeitvolumen, herabgesetzte Glukosetoleranz, veränderte Blutdruckregulation und verminderte renale Clearance). Es kommt mit der Zeit zur

Abnahme der Organreserven, die sich vor allem bei körperlicher Belastung bemerkbar machen. Dies beschreibt die herabgesetzte körperliche Belastbarkeit bzw. die „Alterschwäche“, welches auch als frailty-Syndrom bezeichnet wird.

Zudem kann es mit zunehmendem Alter zur Immobilität und Bettlägerigkeit aufgrund von degenerativen Muskel-, Knochen- und Gelenkveränderungen aufgrund der Abnahme der Muskelmasse und -kraft mit Ersatz durch Binde- und Fettgewebe kommen (25). Die Muskelschwäche, Sarkopenie, Schwindel, Seh- und/ oder Hörbehinderungen führen zur erhöhter Sturzneigung (Sturz-Syndrom).

Eine weitere wichtige Alterserscheinung stellt die häufige Arteriosklerose der Gefäße dar. Im Weiteren wird das Knochenmark zunehmend durch Fett- und Bindegewebe ersetzt. Die Abnahme von Lymphozyten führt dann zu einer zunehmenden generellen Immunschwäche.

Morphologische Veränderungen führen zu einer Abnahme der Lungen- (Vitalkapazität und Compliance nimmt ab), Leber- und Nierenfunktion (Abnahme der Nephrone, Glomerulosklerose). Wesentliche Folgen hierdurch betreffen dann auch die Absorption, die Distribution, den Metabolismus und die Exkretion von Medikamenten. Bei älteren Patienten haben Medikamente eine geringere therapeutische Breite (26).

Bei dem älteren, geriatrischen Patientenkollektiv finden sich häufiger Erkrankungen des peripheren vaskulären Systems, eine Niereninsuffizienz, zerebrovaskuläre Vorerkrankungen, eine Herzinsuffizienz sowie vorangegangene koronare Bypassoperationen (27).

Alzheimer-Demenz oder Multiinfarkt-Demenz führen zur Reduktion der geistigen Leistungsfähigkeit und zu kognitiven Defiziten. Zusätzlich bestehen häufig aufgrund von Appetitminderung und Veränderung von Geschmacksempfindung Fehl- und Mangelernährung sowie Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt. Das verminderte Durstempfinden und eine eingeschränkte Nierenfunktion erschweren die Flüssigkeits- und Elektrolythomöostase zusätzlich.

Die Multimorbidität führt zu vermehrtem Medikamenteneinsatz, der aufgrund von pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften zu ungünstigen Medikamenten-Interaktionen führen kann (26). Hierzu gibt es diverse Listen potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen (z.B. Beers-Liste, Priscus-Liste) (28). Je mehr Medikamente die älteren und multimorbiden Patienten einnehmen, desto geringer wird oftmals die Compliance (29).

Ein weiterer, wichtiger Punkt ist das erhöhte Blutungsrisiko bei alten und sehr alten Patienten. Diese können zu schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Komplikationen führen (30) (31).

Akute Krankheitsbilder können sich im Alter atypisch präsentieren. Es kann zu irreführenden oder fehlenden Symptomen, zur Symptomverschiebung oder Maskierung von Erkrankungen durch verminderte körperliche Belastbarkeit bzw. Bettlägerigkeit kommen.

Einige Erkrankungen treten erst nach langer Latenz in Erscheinung oder entstehen infolge langfristiger Kumulation/ Schädigung.

Häufig bestehen mehrere Erkrankungen im Sinne einer Multimorbidität. Vor allem die Koexistenz von somatischen (Herzinsuffizienz, Mangelernährung) und psychischen (Demenz, Depression) Erkrankungen kann zu einer Verstärkung der Krankheitssymptome führen. Häufige Diagnosen älterer Patienten sind Schlaganfall und andere akute zerebrovaskuläre Erkrankungen, koronare Herzerkrankung und dekompensierte Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Osteoporose mit Frakturen, Cox- und Gonarthrose, Demenz, Depression, Suizidalität sowie paranoide Syndrome.

1.3 Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren

Kopf-Hals-Tumore sind in >90% Plattenepithelkarzinome, gefolgt von Adenokarzinomen und sehr seltenen Sarkomen.

Hierzu zählt man die anatomischen Lokalisationen bzw. auch funktionell zusammenhängenden Regionen von Mundhöhle, Rachen (Oro- und Hypopharynx, Nasopharynx, Nasennebenhöhlen, Nase etc.) und Kehlkopf (Larynx) (32).

Etwa zwei Drittel der Kopf-Hals-Tumor Patienten präsentieren sich zum Diagnosezeitpunkt mit einem lokal fortgeschrittenem Stadium III und IV.

Eine Besonderheit bei dieser Art von Krebserkrankungen ist, dass auch syn- oder metachron mehrere bzw. weitere Kopf- Hals-Tumore wachsen können (33).

Zu den bekannten karzinogenen Risikofaktoren für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Krebserkrankung gehören vor allem neben dem Tabak- und Alkoholkonsum auch eine chronische Infektion mit Humanen Papillomviren (HPV) oder mit dem Epstein Barr Virus (EBV) (34-36). HPV positive Patienten mit Oropharynxkarzinom weisen im Vergleich zu HPV negativen Patienten eine wesentlich bessere Prognose auf und sind aufgrund der virusgetriebenen Karzinogenese molekularbiologisch und genetisch von HPV-negativen Tumoren abgrenzbar. Trotz dessen wird bei der Wahl der Therapie

nicht aufgrund des HPV-Status unterschieden, sondern von der individuellen Situation des Patienten und der anatomischen Gegebenheiten abhängig gemacht (37).

Das Rauchen steht an erster Stelle der Risikofaktoren, gefolgt vom Alkohol, wobei die Kombination aus Rauchen und Alkoholkonsum hierbei das Risiko potenziert (35).

Nikotin und ähnliche Stoffe aktivieren bestimmte Wachstumsfaktoren, die wiederum die Proliferation, zelluläre Angiogenese und Apoptose beeinflussen können (38).

Auch der sozioökonomische Status, der Lifestyle sowie eine Multimorbidität (koronare Herzerkrankung, chronische Niereninsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung) sind ausschlaggebende Kriterien (39).

Ergebnisse konnten zeigen, dass durchschnittliche bis schlechte Mundhygiene und ein unzureichender Zahnstatus unabhängig vom Tabak- und Alkoholkonsum weitere signifikante Risikofaktoren für die Entstehung von oralen und oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen sind (39). Zudem können Mund- und Pharynxkarzinome auch mit Leberzirrhose einhergehen (34).

Externe Risikofaktoren wie die Sonneneinstrahlung oder eine berufliche Exposition mit bestimmten Chemikalien und Holzstäuben können ursächlich für die Entstehung eines Kopf-Hals-Tumors sein. Zu diesen Chemikalien gehören beispielsweise Asbest, Blei, Nickel, Nitrosamine und polyzyklische Kohlenwasserstoffe.

Weiterhin zeigte sich, dass verschiedene Schadstoffe im Produktionsablauf das Risiko für Mundhöhlenkrebs signifikant erhöhen können (40).

Studien konnten in der Vergangenheit zeigen, dass Nicht-Weiße ein erhöhtes Risiko für Lippenkarzinome aufwiesen als Weiße (41).

Als eine Hypothese der Ursache der Entstehung wird die Schädigung von Schleimhäuten angesehen. Der chronische Alkoholabusus führt durch das Ethanol zur schnelleren Schleimhautinfiltration, welcher dann rascher anfällig gegenüber Karzinogenen wird.

Die Tumorentstehung bildet sich als Folge von verminderter Resistenz gegenüber Tumorzellen (42, 43).

Tabak und Alkohol führen unter anderem durch die Induktion von Mutationen im p53 Gen und damit verbundenen Verlust von DNA-Reparaturmechanismen zur Entstehung von syn- und metachronen Zweittumoren (44, 45). Eine p53 Mutation kann als Marker für orale Karzinogenese gesehen werden (46).

Hieraus resultieren aus längerer Sicht Präkanzerosen wie zum Beispiel die Leukoplakie (47).

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister (GeKiD) geht im Jahr 2013 von 482.500 neu aufgetretenen Krebserkrankungen in Deutschland aus. Von denen sind

Tumoren des Mund-Rachen-Raumes 12.992 neue Fälle bei Männern und 4.532 bei Frauen (4).

Das Auftreten tritt vermehrt in der 6. Lebensdekade auf, im medianen Alter von circa 60 Jahren (48). Die Anzahl älterer Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren variiert zwischen 20% bis 25% (49, 50).

In Deutschland erkranken pro Jahr etwa 50 von 100.000 Einwohnern an Tumoren im Kopf-Halsbereich. Die untere Abbildung 2 zeigt die häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland in 2014. Hierbei sind Tumore im Mund- und Rachenbereich bei den Männern die 7. häufigste und bei Frauen die 15. häufigste Tumorerkrankung. Die häufigste Krebsart hierbei im Kopf-Hals-Bereich ist das Larynxkarzinom, gefolgt von Tumoren der Mundhöhle und des Pharynx (4).

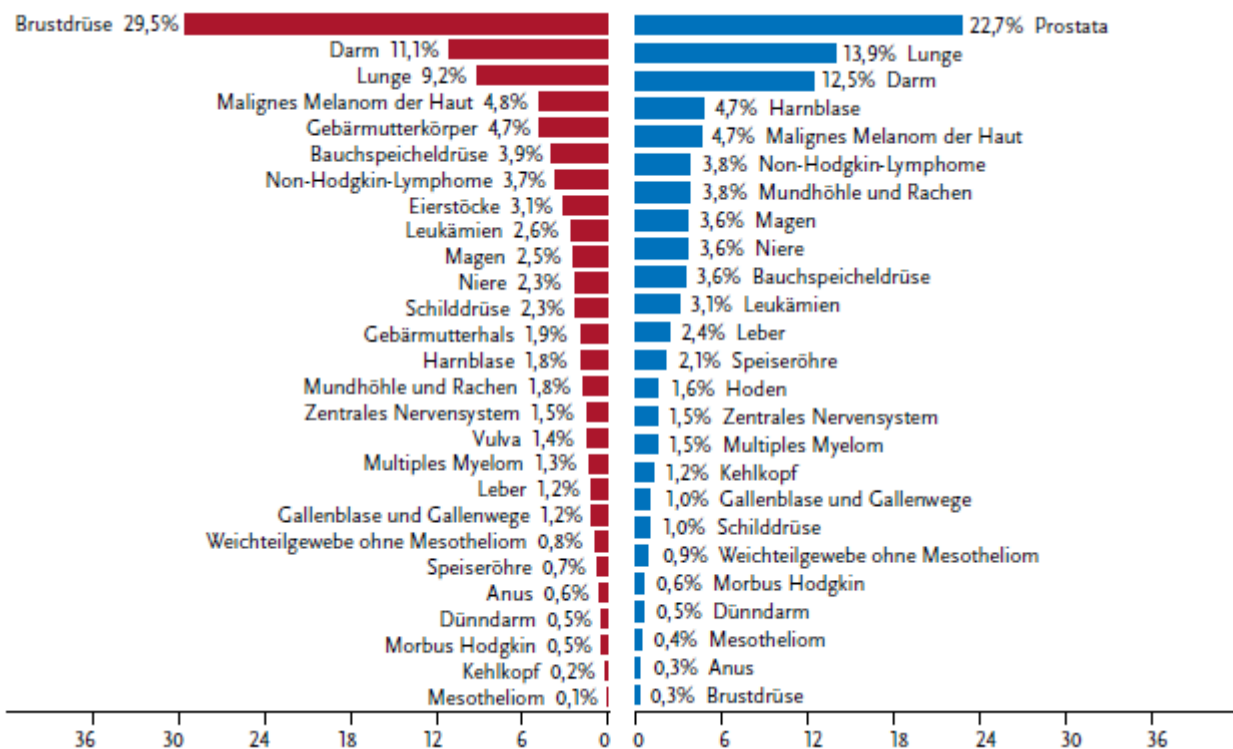


Abbildung 2: Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen (in Prozent, %) an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016 (Quelle: RKI)

Männer sind dreimal häufiger betroffen als Frauen (51). Die Häufigkeit dieser Tumorentitäten ist bei Männern als auch bei Frauen steigend. Der zunehmende Nikotin- und Alkoholkonsum der Frauen seit den 70er Jahren infolge Akzeptanz in der Gesellschaft führt zum Anstieg bei Frauen. Aktuell ist die Erkrankungshäufigkeit und Sterblichkeit an Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland bei Frauen langfristig angestiegen und bei Männern sind die Daten dagegen auf höherem Niveau stabil beziehungsweise rückläufig (4).

1.4 Klinik, Diagnostik und Tumorstaging

Die Klinik von Kopf-Hals-Tumoren verläuft anfänglich meist asymptomatisch. Frühsymptome können fehlen oder auch subjektiv vor allem im Rachenbereich schwierig zu definieren sein.

Oftmals wird zum Diagnosezeitpunkt ein fortgeschrittenes Tumorstadium (Stadium III bis IV) festgestellt. Diese fallen mit Symptomen wie Dysphagie, Heiserkeit, Foetor ex ore, Bolusgefühl im Hals, chronische Ulcera mit Blutungen, Hypästhesien, progredienter Dysphonie, Kieferklemme (Trismus), Lymphknotenmetastasen, Leukoplakie (weißliche Läsionen der Mundschleimhaut) oder Schädelbasisinfiltration mit Hirnnervenausfällen (zum Beispiel Fazialisparese) auf (52).

Je nach Ort des Primarius können weitere Beschwerden wie brennende Schmerzen (vor allem beim Schluckvorgang), Hypersialorrhoe, Halitosis oder eine eingeschränkte Motorik der Zunge auftreten. Bei Infiltration des Oropharynx sind Otagien, Tubenventilationsstörungen, Epistaxis, eine behinderte Nasenatmung oder Rhinorrhoe ebenso weitere mögliche Symptome (53).

Die Diagnostik ist die Basis für eine stadiengerechte Therapie der Tumorerkrankung. Zur Diagnostik des Tumorstadiums gehören neben ausgedehnter Anamnese (inklusive Identifizierung von Risikofaktoren) eine komplette körperliche und endoskopische Untersuchung von Mundhöhle, Rachen, Larynx und Nasopharynx mit ggf. der Ohren. Auch die Sonographie ist eine nahezu obligatorische Untersuchung. Die weitere primäre Diagnostik beinhaltet die Panendoskopie mit anschließender Feinnadelbiopsie in Intubationsnarkose mit mehreren Probeentnahmen auch von anatomischen Nachbarstrukturen zur Detektion von möglichen syn- oder metachronen Zweitumoren.

Weitere obligate Staging-Untersuchungen zur Diagnostikkompletzierung sind eine Computertomographie des Halses, eine Sonographie der Halsweichteile und des Abdomens, sowie eine Röntgen Untersuchung des Thorax.

Im fortgeschrittenen Tumorstadium kommen eine Computertomographie des Abdomens und Thorax sowie ggf. zusätzlich eine Skelettszintigraphie mit der Suche nach ossären Metastasen in Frage. Supportiv kann eine Röntgenuntersuchung des Zahnapparates (Orthopantomogramm, OPTG) und eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Kopf-Hals-Bereiches zur genaueren Beurteilung vor allem der Weichteilgewebe durchgeführt werden. Eine Magnetresonanztomographie kann auch bei Hirnnerveninfiltration oder Zahnimplantaten bessere Bildqualitäten liefern und somit zur genaueren Beurteilung beitragen.

Aktuell bestehen in der Diagnostik keine sicheren Tumormarker. Des Weiteren gibt es auch kein zuverlässiges Screeningmodell, keine Frühdiagnostik und außer Nikotin- und Alkoholverzicht keine sicheren Präventionsprogramme für die Früherkennung von Kopf-Hals Tumore (35).

Teilweise gilt der Tumormarker SCC-Antigen mit geringer Sensitivität und ebenso geringer Sensibilität. Die Zytokin-Subtypen CK-17, CK-19 und CK-20 spielen auch eine wichtige Rolle im Rahmen der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren. Das plattenepitheltypische Zytokeratin CK-17 ist vor allem für die Beurteilung von Lymphknotenmetastasen des Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich relevant. Dies könnte somit eine Differenzierung vereinfachen (54, 55).

Ein weiteres Problem stellen die Zweittumore dar. Es ist nicht selten, dass auch simultan Zweittumore oder multiple Primärtumore vorliegen. Diese entwickelt sich meist im selben Organ oder Organsystemen (beispielsweise im Bereich des Respirations- oder Verdauungstraktes) (56). Eine erklärende Theorie der Entstehung liefert die Hypothese der Feldkanzerisierung von Slaughter et al. (57).

Die klassische Einteilung der Tumoren erfolgt gemäß den TNM-Stadien (Tumorstadium T, Lymphknotenmetastasierung N und Fernmetastasierung M) und den Stadien der UICC/AJCC. In der 8. Version der TNM-Klassifizierung für das Oropharynxkarzinom wurde eine Trennung der Klassifikation in Abhängigkeit zur Assoziation mit einer HPV-Koinfektion hergestellt.

Plattenepithelkarzinome werden nach dem WHO nach dem Stadium der Differenzierung, Pleomorphie und Mitoseaktivität gruppiert. Die Einteilung erfolgt nach dem Keratinisierungsgrad, der Mitoseanzahl und der Kernpolymorphismen (58):

G1: gut differenziert

G2: mäßig differenziert

G3: wenig differenziert

G4: undifferenziert

Weitere Einteilungskriterien beinhalten die verschiedenen Morphologien wie verrukös, papillär oder adenoide Typen. Beispielsweise ist der Schmincke-Tumor ein undifferenziertes, lymphoepitheliales Karzinom von Nasopharynx, häufig mit Epstein-Barr-Virus (EBV) Infektion assoziiert und weist eine erhöhte Strahlensensibilität auf (59).

Adenokarzinome gehen mit einer verminderten Strahlenempfindlichkeit einher.

Sehr seltene weitere Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich sind Lymphome, Sarkome oder maligne Melanome (51).

1.5 Methoden der Radio- und Chemotherapie

Radiotherapie

Die Therapie von Kopf-Hals-Tumoren gestaltet sich stadienabhängig. Man unterscheidet daher Frühstadium von lokal fortgeschrittenem und fernmetastasiertem Stadium. Die Therapie richtet sich danach und kann kurativ vs. palliativ intendiert sein.

Der kurative Ansatz beinhaltet meist eine operative Therapie mit RCT oder eine definitive Radiochemotherapie. Beim palliativen Konzept wird eine RT oder RCT mit niedrigerer Strahlendosis (<45 Gy) bei hoher Einzeldosis eingesetzt.

Die Strahlentherapie bezeichnet den Einsatz von ionisierender Strahlung, welche das maligne Gewebe unter größtmöglicher Schonung von gesundem Normalgewebe zerstört, indem es die Zellteilung hemmt (60). Dies stellt neben der Operation eine wichtige und effektive Therapieoption dar. Die Bestrahlungsdosis wird in der Einheit Gray (Gy) angegeben. Die Einheit Gray (Gy) beschreibt die verabreichte Energiedosis.

Zum Einsatz kommt sie dabei sowohl als kurative Therapie als auch als alleiniger Therapieansatz bei palliativer Therapie. Insbesondere die Bestrahlung von Knochenmetastasen ist effektiv und trägt erheblich zur Schmerzlinderung und Knochenstabilität bei.

In kurativer Intention kann die Strahlentherapie neoadjuvant zum Downstaging von Tumoren (z.B. Rektumkarzinom), adjuvant zur Abtötung verbliebener Tumorzellen nach Operation oder in Kombination mit einer Chemotherapie (Radiochemotherapie) eingesetzt werden. Durch die Radiochemotherapie ist auch eine Verbesserung der Strahlensensibilität eines Tumors möglich.

Die konventionelle Strahlentherapie bezeichnet die konventionelle Fraktionierung (Gesamtdosis GD wird auf tägliche, kleine Einzeldosen ED aufgeteilt, 1,8-2,0 Gy). Hypofraktionierung bedeutet höhere Dosis pro Fraktion, Hyperfraktionierung bezeichnet weitere Aufteilung von Tages- oder Wochenfraktionen, die dann jeweils kürzere bzw. längere Gesamtbestrahlungszeit zur Folge haben.

Akzelerierung bedeutet eine Verkürzung der Behandlungszeit durch Erhöhung der Fraktionsfrequenz bei gleichbleibender Dosis, woraus meist konsekutiv mehr Nebenwirkungen folgen. Die Akzelerierung der Radiotherapie verbessert die lokoregionäre Tumorkontrolle, während im hyperfraktioniertem Regime aufgrund der reduzierten Fraktionsdosis das Risiko von strahlenbedingten Spättoxizitäten gesenkt wird (61-63).

Die Boosttherapie (Dosisaufsättigung) beschreibt eine Erhöhung der Strahlendosis nach der initialen Strahlentherapie in dem Tumor- und Resektionsbereich zur Verminderung der Lokalrezidivrate.

Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches zeigen häufig ein beschleunigtes Wachstumsverhalten. Dies hat eine schnelle lokale oder regionäre Tumorprogression zur Folge (64). Es werden ausgewählte Zytostatika simultan zur Radiotherapie als Radiosensitizer eingesetzt. Daher hat sich die simultane Radiochemotherapie als Therapie der Wahl im kurativen Behandlungsansatz von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren bewährt. Allerdings ist die Entstehung von Sekundärmalignomen nach Jahren möglich.

Die moderne Radiotherapie benutzt eine dreidimensionale, intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) oder Volumen-modulierte Arc Therapie (VMAT) auf Computertomographie-Basis.

Während der Planung werden Zielvolumina (der Primärtumor, die histologisch befallenen Lymphknoten und die elektiven Lymphabflüsse) sowie die Risikoorgane in der CT-Aufnahme konturiert, und eine Einzel- und Gesamtbestrahlungsdosis durch den Facharzt evidenzbasiert verordnet. Bei der physikalischen Bestrahlungsplanung erfolgt zunächst die Abdeckung der Zielvolumina und Schonung von Risikoorganen, wobei für die Volumina unterschiedliche Prioritäten vergeben werden (65).

Bei der IMRT kann neben der Feldgröße auch die Intensität der Strahlung im Feld (typischerweise über 5-9 Felder) gesteuert werden (66), mit simultanem Boost können unterschiedliche Dosen verschiedenen Zielgebieten während einer Bestrahlung erfolgen (67).

Das IMRT Verfahren hat bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren aufgrund der komplex geformten Zielvolumina und der umliegenden Risikoorgane gegenüber der konventionellen Radiotherapie diverse Vorteile (68, 69). Durch diese Technik wird die Dosisverteilung an das Zielvolumen unter Schonung des Normalgewebes angepasst. Dies minimiert Nebenwirkungen, steigert das Therapieoutcome und ermöglicht eine Bestrahlung mit hoher Dosis.

Die IMRT Technik ist bezüglich der Tumorkontrollraten und Überlebenszahlen sowie Akut- und Spätnebenwirkungen bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mindestens äquivalent im Vergleich zu den konventionellen Bestrahlungsmethoden. An den Spätnebenwirkungen ist hier vor allem die Xerostomie signifikant verbessert. Der Einsatz von IMRT ist bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren generell empfohlen (66).

Es besteht die Möglichkeit eine höhere Anzahl der Bestrahlungsfelder zu verwenden.

Neuerdings kommt in den meisten Fällen die VMAT, eine Weiterentwicklung des IMRT Verfahrens, zum Einsatz. Dies ist eine IMRT-Technik mit dynamischen Multi-Leaf-Collimator-Bewegungen sowie kombinierter gleichzeitiger Rotation des Strahlenkopfes (70). Mit VMAT besteht eine kürzere tägliche Behandlungszeit (71). An der Charité wird die Bestrahlungstechnik mit VMAT seit 2010 eingesetzt und hat die IMRT abgelöst.

Zur modernen Bestrahlungsplanung erfolgt eine Computertomographie mit/ ohne intravenöser Kontrastmittelgabe in Bestrahlungslagerung mittels thermoplastischer Maske zur exakten Reproduzierbarkeit der Lagerung während der täglichen Radiotherapie. Es erfolgt dann die Konturierung durch den Arzt und Dosisverschreibung (definitiv, postoperativ, palliativ).

Bei Kopf-Hals-Tumoren kann man eine kurative (definitiv oder adjuvant) von einer palliativen Bestrahlung anhand der verordneten Gesamtdosis und verordneten Einzeldosis unterscheiden (Dosis >45 mit ED von 1x/Tag 1,8- rund 2.2 Gy bzw. 2x/Tag 1-1.4 Gy kurativ, ≤ 45 Gy mit einer ED von ≥ 3 Gy palliative Radiotherapie, verkürzte Behandlungszeit).

Anschließend folgt die Erstellung des Bestrahlungsplans durch die Physik, der dann ärztlich begutachtet und die Zielvolumenabdeckung sowie die Risikoorganschonung anhand der Dosisverteilung und des Dosis-Volumen-Histogramms beurteilt. Nach Freigabe des Planes erfolgt dann die tägliche Bestrahlung am Linearbeschleuniger mit täglicher Überprüfung der Lagerung.

Man kann zwischen kurativen (definitive und adjuvant) und palliativen Bestrahlungen unterscheiden. Kurative Dosen sind bis >45 Gy definiert, palliative bis zu 45 Gy.

Weiterhin ist mittels IMRT die Applikation eines simultan integrierten Boosts möglich, welcher hohe Bestrahlungsdosen pro Fraktion risikoadaptiert an die Zielvolumina unterschiedlicher Ordnungen applizieren kann. Es konnten ähnliche Überlebenszahlen mit leicht erhöhter Toxizität im Vergleich von IMRT mit und ohne SIB gezeigt werden (72). Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) wurde an der Charité für Kopf-Hals Patienten von 2000 bis 2010 angewendet.

Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder frühen Tumorstadien sollen eine kurative Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 70 – 72 Gy erhalten, die Behandlungszeit beträgt 6-7 Wochen. Im Rahmen eines palliativen Settings ist eine kurze Behandlungszeit und Symptomkontrolle das Ziel, hier wird deshalb eine hohe Einzeldosis z.B. 3-4 Gy und eine Gesamtdosis zwischen 20-45 Gy gewählt. Die Radiotherapie erfolgte an fünf Tagen

der Woche über einen Zeitraum von mehreren Wochen und sollte nach Möglichkeit kontinuierlich verlaufen, um bestmögliche Therapieergebnisse zu erzielen (73).

Anschließend erfolgte eine Nachsorge bei HNO/ MKG- und strahlentherapeutischen Ärzten.

Chemotherapie

Die zytostatische Therapie von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich stellt neben der Radiotherapie die zweitgrößte Säule dar. Neben Platinderivaten kommen auch Mitomycin C (MMC), 5-Fluorouracil (5-FU) und Taxane zum Einsatz (74-77).

Platine hemmen die Vermehrung der DNS und zelleigene Reparaturmechanismen durch Anschaltung der Apoptose. Dies wirkt auch unerwünschter Weise im gesunden Gewebe, und hat zum Teil erhebliche Nebenwirkungen zur Folge (78).

Bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren ist eine Radiochemotherapie mit 70-72 Gy mit simultaner Cisplatin Therapie in 3 Zyklen oder einmal wöchentlich in 6 Zyklen ggf. in Kombination mit 5-FU an Tag 1 und 5 Goldstandard (79), (80, 81). Kombinationschemotherapien führen häufig zu verbesserten Ansprechraten, sind jedoch mit einer erhöhten Toxizität und einer Verbesserung des Gesamtüberlebens verbunden (82).

Leitlinien empfehlen die Dosierung für Cisplatin auf 100 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche (KOF, mg/m^2) einmal täglich an Tag 1, 22 und 43, oder 40 mg/m^2 wöchentlich zur Radiotherapie. Die Verabreichung von zwei simultanen Zyklen Cisplatin 5 x 20 mg/m^2 KOF im Rahmen einer Radiotherapie zeigte bessere Tolerabilität bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumor Patienten (80, 81). Bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren mit einem R1 Status oder extrakapsulärem Wachstum ist die Durchführung einer platinhaltigen Chemotherapie simultan zur Radiotherapie mit 60-66 Gy empfohlen (74, 76, 83).

Postoperative Hochrisikopatienten erhalten zusätzlich zur Radiotherapie eine Chemotherapie mit Cisplatin 20 mg/m^2 und 5-FU 600 mg/m^2 an Tag 1-5 und Tag 29-33 der Strahlentherapie. Zwei große prospektive Studien konnten in den 1990er Jahren den positiven Effekt auf Überleben und lokoregionärem Rezidiv vom simultanen Cisplatin zur Radiotherapie zeigen. Hieraufhin wurde die platinhaltige Chemotherapie zum Goldstandard in der postoperativen Therapie bei vor allem Hochrisikopatienten. Adjuvante Radiochemotherapie nach einer Operation zeigte günstige Krankheitsverläufe durch eine Verbesserung der lokoregionären Kontrolle (84)

Die Clearance von Cisplatin erfolgt überwiegend renal. Cisplatin kann aufgrund überwiegend renaler Eliminierung durch tubuläre Schäden zum akuten Nierenversagen führen (85). Zudem kann es unter Platin-Therapie auch zu peripheren Neuropathien mit Parästhesien, Krämpfen oder Verminderung der Motorik kommen. Seltene mögliche Folgen können auch eine durch Ototoxizität verursachte Hochtonschwerhörigkeit oder Tinnitus sein (86, 87). Diese Nebenwirkungen sind bei Cisplatin wesentlich höher als bei Carboplatin (88).

Bei chronischer Niereninsuffizienz mit Gefahr einer Dialysepflichtigkeit wird aufgrund weniger ausgeprägter Nephrotoxizität alternativ Carboplatin eingesetzt. Es kann mittels Formelberechnungen eine nierenfunktionadaptierte Carboplatindosis errechnet werden (89). Die Wahl der Chemotherapeutika sollte daher nach dem Toxizitätsprofil erfolgen (90).

Ein weiterer wichtiger Faktor bezüglich Nebenwirkungen stellt die Myelosuppression dar. Hierbei kann es bis zu Panzytopenien mit Infektanfälligkeit, Blutarmut und allgemeiner Immunschwäche kommen. Die Myelosuppression ist vor allem bei Carboplatin dosislimitierend.

Die Emesis (bei Cisplatin vermehrt auftretend) kann mit supportiver Verabreichung von Co-Chemotherapeutika (Serotonin-Rezeptorantagonisten (5-HT) oder Kortikosteroiden) gut kontrolliert werden (91, 92).

Im Fall von Kontraindikation kommt für definitive Therapien Mitomycin M 10 mg/m^2 KOF an Tag 5 und 29 in Kombination mit 5-FU, Carboplatin oder auch der Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Inhibitor Cetuximab in Einsatz, in postoperativen Situationen allerdings nicht (93).

Alternativ zur alleinigen hyperfraktionierten Radiotherapie wird der simultane Einsatz von monoklonalen Antikörper Cetuximab empfohlen (94, 95). Falls eine simultane RCT aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes, des Alter oder der Begleiterkrankungen nicht durchführbar ist, ist die simultane Radioimmuntherapie mit EGFR-Inhibitor Cetuximab der alleinigen RT überlegen (94). Dies ist im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie bei der Therapie von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren überlegen (94). Studien untersuchten, ob Cetuximab bei HPV positiven oropharyngealen Tumoren Cisplatin im radiochemotherapeutischem Setting ersetzen könnte. Diese Studien waren allerdings bei Mehanna et al (De-ESCALaTE HPV) und in der Studie der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 1016 negativ (96) (97).

Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen EGFR. EGFR und zwei von den Liganden (transforming growth factor alpha und epidermal growth factor) üben mitogene Aktivitäten in epithelialen Zellen aus und sind in Kopf-Hals-Tumoren häufig überexprimiert. Patienten mit metastasierten oder rezidivierten Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich profitierten durch eine zusätzliche Gabe des Anti-EGFR-Antikörpers Cetuximab hinsichtlich des Überlebens (98-100). Die zusätzliche Behandlung mit 5-FU zeigte keinen eindeutigen positiven Effekt (79).

Die Rolle von Chemotherapie als simultane Therapie zur Radiotherapie ist bei älteren Patienten nicht gut erforscht. Die Applikation von Chemotherapie kann bei älteren Patienten aufgrund von Komorbiditäten oder beeinträchtigter physikalischer Funktion (z.B. Bettlägerigkeit, verminderte körperliche Funktion) oder Organfunktionen limitiert sein.

Es konnte bereits gezeigt werden, dass ältere Kopf-Hals-Tumor Patienten >70 Jahre mit gutem funktionellem Status und wenig Komorbiditäten noch lange leben, um den Progress der Erkrankung zu erleben (101). Das Gesamtüberleben war für Patienten im Alter von 70-84 vs. ≥ 85 deutlich besser (18 vs. 46 Monate). Ein ECOG von ≥ 2 Punkten, ein Head-Neck-CCI über ≥ 2 Punkte und das Alter ≥ 85 sind wichtige Prädiktoren für ein schlechtes Gesamtüberleben (101).

Veränderte Pharmakodynamik und -kinetik aufgrund des physiologischen Funktionsrückgangs älterer Patienten tragen zu einer zunehmenden Frequenz von chemotherapieassoziierten Toxizitäten bei (102). Diesem liegt unter anderem die Abnahme der Nieren- und Leberfunktion zugrunde (103, 104).

Weitere Gründe sind ein allmählicher Rückgang der Immunfunktion und der Inflammationsreaktion. Diese spielen möglicherweise auch in der zunehmenden Karzinogenese im Alter eine wichtige Rolle (105).

Vor allem bei älteren Patienten mit Presbyakusis und eingeschränkter Nierenfunktion ist die Auswahl der geeigneten systemischen Therapie zur Vermeidung schwerwiegender therapieassoziierten Folgeerscheinungen sehr wichtig.

Intensive Hydrierung vor Cisplatin-Applikation kann Toxizitäten vermindern. Allerdings kann die aggressive Hydrierung bei älteren Patienten mit komprimierter kardialer Funktion zu einem Hydrops mit möglichen lebensbedrohlichen Folgen führen.

Eine retrospektive Analyse des ECOG 5592 konnte eine höhere Inzidenz von Leukopenie und neuropsychiatrischer Toxizität nach Krebstherapie bei fortgeschrittenen NSCLC bei älteren männlichen Patienten und einen höheren Gewichtsverlust bei weiblichen älteren Patientinnen im Vergleich zum jüngeren Patientenkollektiv zeigen (106).

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Doktorarbeit wurde bei Kontraindikationen oder bei Ablehnung durch den Patienten auf eine Chemotherapie verzichtet.

Bereits stattgehabte chemo- oder strahlentherapeutische Behandlungen, höheres Alter zu Therapiebeginn, eine eingeschränkte Nierenfunktion oder ein schlechter Allgemeinzustand (niedriger Karnofsky-Index) sind ausschlaggebende Faktoren für das schlechtere Ergebnis einer Chemotherapie mit Platin.

Simultaner Nikotinabusus kann über Beeinflussung der Apoptose sowohl die Wirkung von Chemotherapie (Cisplatin) als auch die Strahlentherapie vermindern (107).

1.6 Therapie von Kopf-Hals-Tumoren

In Abhängigkeit von Tumorlokalisierung, -größe sowie -histologie, -stadium und dem Allgemeinzustand des Patienten können Kopf-Hals-Tumore primär operiert, primär radio- oder radiochemotherapiert werden (108).

Beim alten Patienten ergibt sich allerdings die Frage der therapieassoziierten Morbiditäten und Mortalitäten. Dieses Patientenkollektiv verstirbt eventuell eher an nicht-tumorassoziierten Folgeerscheinungen bzw. Nebenwirkungen der Radiochemotherapie.

Nach Sicherung der Diagnose (beispielsweise durch Histologie) ist eine Vorstellung des jeweiligen Patientenfalls in einer Tumorkonferenz notwendig, um ein Behandlungskonzept im Rahmen einer interdisziplinären Gesamtempfehlung (Kopf-Hals-Chirurgie, Radiologie, Onkologie, Pathologie, Strahlentherapie und in seltenen Fällen Neurochirurgie) zu erstellen. Einfluss hierauf können Patientenalter, Allgemeinzustand des Patienten (z.B. frailty) sowie Komorbiditäten und gesonderte Patientenwünsche haben. Es sollte zudem eine Selektion von fit alten und fitten Patienten aus dem intermediären Bereich vorgenommen werden.

In Abhängigkeit von TNM-Stadium, Lage und Ausbreitung des Tumors stehen verschiedene Behandlungskonzepte zur Verfügung.

Chirurgische Therapie

Das Ziel beim operativen Vorgehen ist grundsätzlich die R0- oder R1-Resektion inklusive metastasierter Lymphknoten (Neck-Dissection). Ist ein operatives Vorgehen zur Heilung des Tumors möglich, so ist stets eine R0-Resektion angestrebt.

Nach Abschluss der operativen Therapie soll komplettierend bei lokal fortgeschrittenen Tumoren in Abhängigkeit des Risikoprofils (z.B. geriatrisches Assessment, Komorbiditätsindex) eine Therapie in Form von einer adjuvanter Radio(chemo)therapie erfolgen (76, 109).

Zum Organerhalt bzw. Funktionserhalt bei lokal-fortgeschrittener Tumorerkrankung oder wenn der Patient zu gebrechlich ist und die Operation vermutlich nicht überstehen sollte, steht eine definitive kurative Radiochemotherapie zur Verfügung. Vor allem ältere Patienten (ab 70 Jahre) und Patienten mit inoperablem Tumor profitieren eher von einer alleinigen primären Radiotherapie.

Bei kleinen Tumoren (Stadium I-II) ist die primäre Strahlentherapie eine mindestens gleichwertige gute Alternative zur kurativen laserchirurgischen Tumorresektion.

Radiochemotherapie

Eine postoperative Radio- bzw. kurative kombinierte Radiochemotherapie ist bei lokal fortgeschrittenen Tumoren Goldstandard für kurative Therapien bei Patienten bis zu 70 Jahren (83). Die Durchführung einer platinhaltigen Chemotherapie simultan zur Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von über 60-66 Gy ist empfohlen.

Die Therapie im UICC-Stadium III/ IV sollte bei Patienten bis zu 70 Jahren möglichst als primär kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt werden. Das Gesamtüberleben wird hierdurch erheblich verbessert um 6,5% nach 5 Jahre (110).

Die Radiochemotherapie zeigte einen Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Radiotherapie und ist mit positivem Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle einhergehend (76) (111).

Wie bereits zuvor erwähnt, wird die normofraktionierte kurative externe Strahlentherapie in Einzeldosen von 1,8-2 Gy bis zu einer Gesamtdosis (GD) von 50-70 Gy appliziert. Bei der hyperfraktionierten Bestrahlung variieren die ED variieren von 1,2-1,5 Gy bis kumulativ 76-80 Gy GD. Die Gesamtdosis der Strahlentherapie variiert je nach Behandlungskonzept (palliativ, definitiv kurativ, postoperativ, R2-Stadium).

Durch Änderung der Fraktionierung (Hyperfraktionierung, Akzelerierung) konnte in der RTOG 9003 Studie eine verbesserte lokale Kontrolle bei nahezu gleichbleibendem Gesamtüberleben gezeigt werden (112). Allerdings war dies auch mit verminderter Compliance und erhöhter schwergradiger Toxizität bei älteren Patienten verbunden.

In einer weiteren RTOG-Studie zur postoperativen Situation konnte eine 2-Jahres lokoregionäre Kontrollrate von 82 bzw. 72% (RCT vs. RT) gezeigt werden. Die RCT hatte auch einen Vorteil auf das krankheitsfreie Intervall nach 5 Jahren (78 vs. 61%), allerdings unterschied sich das Gesamtüberleben nicht signifikant (76).

Im Langzeit-Follow-Up dieser Studie konnte für Patienten bis zu 65 Jahren mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren und/ oder involvierten Resektionsrändern eine bessere 10-Jahres-Lokalrezidivrate (33,1% vs. 21%) sowie krankheitsfreies Intervall (19,6% vs. 27,1%), allerdings kein signifikant besseres Ergebnis bezüglich des Gesamtüberlebens (19,6% vs. 27,1%) durch eine RCT gezeigt werden (109).

Eine matched-pair Analyse zeigte, dass bei fortgeschrittenen Tumoren die postoperative RT bzw. RCT einen nur minimal besseren Effekt zeigte wie die primäre RCT.

Derzeit ist weiterhin die primäre kombinierte Radiochemotherapie mit einer Gesamtdosis von 70-72 Gy und simultaner Applikation von Cisplatin oder MMC C Behandlungsstandard in der Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren (113-115).

1.7 Prognose von Kopf-Hals-Tumoren

Wenn die Therapieempfehlung auf die Durchführung einer Strahlentherapie fällt, sollte eine Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Alter und Vorbelastung erfolgen, um das Nebenwirkungsprofil und weitere mögliche Komplikationen zu vermeiden bzw. zu minimieren.

Bei der Durchführung einer simultanen Radiochemotherapie oder Radiotherapie im Kopf-Hals Bereich ist eine Reduktion von therapieinduzierten Nebenwirkungen durch maximale Schonung von Normalgewebe durch moderne Radiotherapie wie IMRT und VMAT entscheidend, um therapieassoziierte Mortalität und Morbidität zu vermeiden.

Bekannte Prognosefaktoren für das Überleben von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren kann man in erkrankungsspezifische-, patienten-, molekularspezifische, demographische und weitere individuelle Faktoren unterteilen.

Erkrankungsspezifische Faktoren beinhalten die initiale Tumorgöße (T-Stadium), Lymphknotenbeteiligung (N-Stadium), Volumen, Differenzierungsgrad, Perineuralinvasion, vaskuläre Beteiligung und Fernmetastasen (M-Status). Die initiale Tumorgöße und Lymphknotenbefall sowie die Verkleinerung des Tumolvolumens nach

Therapieansprechen mit Abnahme PET-Positivität sind wichtige Prädiktoren für die lokale Kontrolle (116). Wichtige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben stellen die Histologie des Tumors, der Karnofsky-Index vor Therapiebeginn und das T-, N- und M-Tumorstadium dar (80). Kopf-Hals-Tumore im fortgeschrittenem UICC-Stadium haben eine schlechtere Prognose als kleinere, lymphogen nicht metastasierte Tumoren (117, 118).

Große, nekrotische Tumore bzw. Lymphknotenmetastasen zeigen aufgrund der Hypoxie im Nekrosebereich eine bis zu 2,8-fache geringere Radiosensitivität (119). Aufgrund chronischer Hypoxie in diesem Areal kann sich wiederum die Metastasierungsbereitschaft der Tumorzellen erhöhen (120, 121).

Auch die jeweiligen Tumorlokalisationen haben einen wichtigen Einfluss auf Therapieergebnis. 5-Jahresüberlebensraten für Naso-, Oro-, Hypopharynx- und Mundhöhlenkarzinomen im Stadium III bzw. IV sind 56,3 bzw. 38,9%, 43,2 bzw. 29,6%, 35,5 bzw. 19,9% und 41,3% bzw. 26,5% (122).

Patientenspezifische Faktoren stellen das Alter, der Allgemeinzustand und das Komorbiditätsprofil dar.

Ein fortgesetzter Nikotinkonsum während laufender Therapie kann eine bis zu 20%ige Verschlechterung der Outcomes für die lokoregionäre Kontrolle, das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben zur Folge haben (123-125). Der Nikotinstopp kann die Überlebenschancen erhöhen und gleichzeitig das Auftreten von Zweittumoren vermindern (36).

Auch der Familienstand und die Baseline QoL haben prognostischen Einfluss gezeigt (126-128).

Die Bedeutung des Alters als ein prognostischer Faktor ist nicht gut verstanden. Das chronologische Alter per se wird nicht als Kriterium für eine allgemeine Vorselektion für eine onkologische Therapie eingesetzt und scheint kein abhängiger Prädiktor für das Therapieansprechen oder das Gesamtüberleben zu sein (129-131).

Das Patientenalter bei Erstdiagnose scheint aber einen Einfluss auf das Auftreten von Akutnebenwirkungen und die lokoregionäre Kontrolle zu haben (132).

Die Vorteile der simultanen Chemotherapie scheinen mit steigendem Lebensalter der Patienten abzunehmen (110). Die Radiochemotherapie führt zu erhöhten therapieassoziierten Akut- und Spätnebenwirkungen und Folgeerscheinung. Zudem sind auch nicht Radiochemotherapie assoziierte Folgeerkrankungen wie zum Beispiel

Pneumonien häufiger. Unter anderem deshalb kann ein älterer KHT-Patient stärker unter der intensiven Krebstherapie leiden als der jüngere.

Mit zunehmendem Alter steigt im Rahmen einer Chemotherapie das Risiko von Akutnebenwirkungen an (133) (110).

Einige retrospektive und prospektive Daten deuten darauf hin, dass Überlebensergebnisse bei älteren KHT-Patienten nach Stadiumstratifikation nicht wesentlich verschieden sind als die von jüngeren Patienten, andere fanden das Gegenteil (133, 134).

Möglicherweise entwickeln ältere Patienten höhere Toxizitäten im Rahmen der Radiotherapie in Form von oraler Mukositis, Xerostomie, Hautreaktion und aufgrund der Chemotherapie in Form von Neutropenie, Anämie, Blutung und Neurotoxizität (49).

Wenn vor allem die therapieassoziierte Spätnebenwirkungen nicht erheblich erhöht werden, scheint die Lebensqualität deutlich verbessert zu sein (135, 136).

Radiochemotherapie ist eher bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und mit guter Compliance vertretbar (137).

Therapieassoziierte Faktoren wie ausgeprägter Gewichtsverlust während Radiochemotherapie mit einhergehendem Eiweißmangel und Tumorkachexie zu Therapiebeginn sind prognostisch ungünstige Faktoren bezüglich des Therapieergebnisses (138). Es konnte auch nachgewiesen werden, dass paraklinische Parameter wie der Hämoglobinwert unter Strahlentherapie einen prognostischen Einfluss auf das Therapieergebnis haben können (123). Dieser sollte demnach konstant gehalten werden, um die Sauerstoffversorgung des Gewebes optimal zu erhalten.

Eine Verlängerung der Gesamtbehandlungszeit durch Unterbrechungen der Radiotherapie zeigte eine prognostisch ungünstige Tendenz (139). Die Fraktionierung der Radiotherapie scheint wichtig. Bei hyperfraktionierter Radiotherapie konnte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei <70 Jährigen von 14,1 Monaten erzielt werden. Allerdings hat hyperfraktioniert akzelerierte Radiotherapie ohne Reduktion der Gesamtdosis eine erhöhte Akuttoxizität bei nahezu unveränderter Therapiespätfolge und reduzierter Gesamtbehandlungszeit zur Folge. Hyperfraktionierte Radiotherapie führt zur besseren lokoregionären Kontrolle und Gesamtüberleben als die konventionelle Methode, allerdings ist dies überwiegend für jüngere Patienten <65 Jahre untersucht (18, 140).

Wird zusätzlich mit platinbasierter Chemotherapie kombiniert, konnte ein verbessertes Therapieergebnis mit weiterer Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt werden (61). Hierbei erwies sich der Einsatz von Cisplatin mit oder ohne 5-FU als vorteilhaft (141).

Molekulare Faktoren spielen auch eine Rolle. Für eine schlechtere Prognose sorgen wahrscheinlich molekulare Eigenschaften wie eine p53 Mutation, vascular endothelial growth factor (VEGF) Expression, cyclin D1 Amplifikation, und eine EGFR Überexpression. Hochrisiko HPV und p16 positive Oropharyngealkarzinome haben ein günstiges Ergebnisprofil. Ein positiver HPV-16-Status (in 18-46% der Fälle von Oropharynxkarzinomen) ist bei Nichtrauchern die häufigste Ursache von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich (142, 143). Weiterhin zeigen Analysen bei HPV-assoziierten Tumoren ein bis zu 30% signifikant besseres Ergebnis, nach fünf Jahren eine geringere Rate an Rezidiven, 25% verringertes Risiko des Versterbens und ein besseres Therapieansprechen (120, 144). HPV positive Kopf-Hals Tumore insbesondere Oropharynx- und Nasopharynx-tumore tendieren bei jüngeren Patienten aufzutreten (typischerweise in den 50ern). Allerdings ist Nikotinabusus ein Faktor, der bei HPV positiven KHT-Patienten mit Alkoholabusus zum erhöhten Risiko eines Rezidivs beiträgt (145).

1.8 Fragestellung der Arbeit

Ziel dieser retrospektiven wissenschaftlichen Arbeit ist es die onkologischen Ergebnisse von älteren Kopf-Hals-Tumor Patienten nach Radio- bzw. Radiochemotherapie zu evaluieren.

Eine Beurteilung des Überlebens von älteren Patienten (≥ 70 Jahre) mit Kopf-Hals-Tumoren behandelt mit definitiver/ adjuvanter/ palliativer Radio(chemo)therapie an der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie an den drei Campi der Charité soll erfolgen.

In der Überlebensanalyse werden mögliche Zusammenhänge von Karnofsky-Index, Charlson-Komorbiditäts-Index und der gebotenen Intensität der Bestrahlung untersucht. Die an der Klinik verwendeten Radio(chemo)therapiekonzepte für ältere Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren sollen bezüglich Wirksamkeit evaluiert werden.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen mögliche prognostische Faktoren wie Karnofsky-Index und Charlson-Komorbiditäts-Index vor Beginn der Strahlentherapie identifiziert werden, die den Radioonkologen bei der Einschätzung der optimalen Intensität der Strahlentherapie für den individuellen älteren Patienten unterstützen können.

Abrundend erfolgt der Vergleich und die Bewertung der bei dieser Arbeit analysierten Daten zur aktuell verfügbaren Literatur.

2. Methoden

2.1 Patientenauswahl, Ein- und Ausschlusskriterien

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden ältere Patient/-innen ≥ 70 Jahre mit Kopf-Hals-Tumoren analysiert, die zwischen Januar 2005 und Oktober 2015 nach Indikationsstellung durch den Radioonkologen mit moderner definitiver, adjuvanter oder palliativer Radio- bzw. Radiochemotherapie an der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité therapiert wurden.

Einschlusskriterien:

- Patienten mit Kopf-Hals-Tumor,
- Alter größer bzw. gleich 70 Jahre (zur Diagnosestellung, vor Radiotherapie),
- Kurative oder palliative Radio(chemo)therapie.

Ausschlusskriterien:

- Keine verfügbaren Unterlagen

Datenerhebung

Retrospektiv wurden Daten aus den elektronischen klinischen Datenbanken (SAP, Aria) und dem Charité Comprehensive Cancer Center (CCCC) sowie aus den Patientenpapierakten erhoben. Der Zeitpunkt wurde vor Beginn der Radio(chemo)therapie definiert (Alter des Patienten vor Radiochemotherapie/ Radiotherapie).

Patientencharakteristika

- Alter (≥ 70 Jahren, bei Diagnosestellung, vor 1. Radiotherapie),
- Geschlecht (männlich, weiblich),
- Nebendiagnosen (Anzahl der Diagnosen),
- Karnofsky-Index (KI),
- Charlson-Komorbiditäts-Index (CCI),
- Datum der Tumordiagnosestellung.

Tumorcharakteristika

- Tumorlokalisierung (Oropharynx, Mundhöhle, Hypopharynx, Larynx, Nasopharynx und der Parotis),

- TNM-Stadium (T1-4, N0-3, M0-1),
- UICC-Stadium Version 7.

Therapiecharakteristika

- Intention der Radiotherapie (kurativ: definitiv/ adjuvant GD >45 Gy, palliativ: GD ≤45 Gy),
- Radio(chemo)therapie (Gesamtdosis, Bestrahlungstechnik),
- Simultane Chemotherapie (ja vs. nein, verabreichter Wirkstoff).

Es erfolgte eine nachträgliche Evaluierung mittels Charlson Komorbiditäts-Index, welcher mit einem Webtool für die Berechnung des altersadjustierten 10-Jahres-Überlebens kalkuliert wurde.

Sodann wurden insgesamt von 273 Patienten die Daten retrospektiv erhoben und untersucht.

2.2 Karnofsky-Index und Charlson-Komorbiditäts-Index

Eine Einschätzung des Allgemeinzustandes des Patienten ermöglicht der Karnofsky-Index. In der vorliegenden Arbeit wurde der Karnofsky-Index vor Beginn der Radiochemotherapie erfasst.

Der **Karnofsky-Index** ermöglicht eine Einschätzung der symptombezogenen Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung von Patienten bezogen auf Aktivität und Selbstversorgung im Alltag. Die Klassifikation nach Karnofsky wurde hierbei zugrunde gelegt (146).

Den Patienten wird bei dieser Klassifikation eine Prozentzahl von 0-100% zugeordnet, die eine Aussage über den Allgemeinzustand und den Fähigkeiten im alltäglichen Leben macht.

Ein reduzierter Allgemeinzustand entspricht demnach einem Prozentsatz von circa 40-50%, ein mäßiger Allgemeinzustand 70-80% sowie keine Beschwerden 100%.

Evidenzbasiert ist die Bedeutung der Komorbiditäten als ein unabhängiger Prädiktor für das Gesamtüberleben von älteren Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zu werten (7, 13, 14). Folgende Vorerkrankungen sind in der Medizin generell als potentielle Risikofaktoren einzuordnen: insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2, chronische Niereninsuffizienz,

arterieller Hypertonus, Hyperlipoproteinämie, Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung und weitere kardiovaskuläre Erkrankungen.

Es gibt diverse bewertende Prognosetools, die auf Komorbiditäten basieren und für Forschungszwecke und als klinische Prognosetools eingesetzt werden.

Der **Charlson Komorbiditäts-Index** ist ein weiterer wichtiger Komorbiditätsindex und zugleich ein nützlicher statistischer Test zur Abschätzung der Morbidität und Mortalität von Patienten anhand 19 prognostisch relevanter Nebenerkrankungen wie Herzinfarkt, Lebererkrankung oder Demenz. Die Haupttumor Erkrankung des Patienten (hier: Kopf-Hals-Tumor) fließt hierbei in die Berechnung nicht ein.

Der Index hilft u. a. bei der Therapieentscheidung, beim Erstellen eines Therapieplans und ist prognostisch im onkologischen Fachgebiet relevant. Der CCI variiert von 1 bis 6 Punkten pro Grunderkrankung und je nach Alter des Patienten und sagt das 1- bzw. 10-Jahres-Gesamtüberleben vorher.

Der Charlson Komorbiditäts-Index präsentiert valide das Krankheits- und Sterberisiko des Patienten außerhalb seiner Krebserkrankung (147). Bei der vorliegenden Arbeit wurde die altersadjustierte Variante angewandt (Weblink: <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>).

Weitere Prognosetools sind beispielsweise der Cumulative Illness Rating Scale und die Adult Comorbidity Evaluation (147).

2.3 Simultane Radiochemotherapie

Erhoben werden zur Radiotherapie die Intention der Radiotherapie also das Therapieziel (kurativ, und hier definitive oder adjuvant nach einer OP, palliativ), die applizierte Einzeldosis und Gesamtdosis, Bestrahlungstechnik (3D-konformale RT, IMRT, helikale IMRT mittels Tomotherapie, VMAT, jeweils mit oder ohne SIB, oder andere Techniken) und die Verordnung und Applikation einer (simultanen) Chemotherapie, sowie die verwendete Substanz (Cisplatin, MMC, 5FU, Cetuximab, andere).

Bei lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren ist die Radiochemotherapie der Goldstandard. Durch die Kombination von Strahlen- und Chemotherapie werden die Repopulation von Tumorzellen verhindert und gleichzeitig Radioresistenzen überwunden. Radiochemotherapie kann selbst zu einer langfristigen Heilung für eine kleine Gruppe von Patienten mit rezidivierendem oder zweitem primären Kopf-Hals-Tumoren führen (148).

Die Chemotherapie kann vor der Radiotherapie (als Induktionschemotherapie), seltener neoadjuvant vor der Operation (nicht bei KHT) oder simultan zur kurativen Strahlentherapie erfolgen.

Diese wird genutzt, um beispielsweise das biologische Ansprechen des Tumors zu bestimmen oder zum Downstaging der Erkrankung vor Einleitung einer Radiotherapie oder chirurgischen Therapie z.B. beim Rektumkarzinom (149).

Die kombinierte Radiochemotherapie bringt einen Überlebensvorteil von circa 6,5% gegenüber einer alleinigen Radiotherapie (110). Auch die Rate an Tumorrezidiv war im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie deutlich verbessert (114).

In der Radiochemotherapie hat sich Cisplatin als Radiosensitizer in der Therapie von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren als Mittel der Wahl gut etablieren können (150).

2.4 Statistische Auswertung

Die Patienten-, Tumorcharakteristika und Behandlungsdaten der Patienten (Alter, Zeitpunkt der Tumordiagnose, TNM, Chemotherapie, Radiotherapie) wurden initial nach gezielter Suche (ICD Codes, OPS-Code für Radio- oder Radiochemotherapie, Alter, etc.) in Microsoft Excel 2010 über das Charité Comprehensive Cancer Center zur Verfügung gestellt und erweitert.

Die studienrelevante Datenanalyse, Kodierung und Auswertung erfolgte dann nach Import in das Statistikprogramm, IBM SPSS Statistics, Version 25.2 (SPSS, IBM Corp., Armonk, NY, USA). Für die Stichprobenbeschreibung wurden Häufigkeitszählungen und Kreuztabellen erstellt. Für die induktive Statistik wurde das Signifikanzniveau mit einem p-Wert $<0,05$ als signifikant definiert.

Deskriptive Statistiken von Baseline Patienten- und Tumoreigenschaften und adjuvant kurativer vs. definitiver RCT/RT Therapie wurden erstellt und untersucht.

Der primäre Endpunkt untersucht das Gesamtüberleben (GÜ) von älteren KHT-Patienten mit kurativer (definitiv, adjuvant) oder mit palliativer R(C)T entsprechend der initialen Therapieintention gestellt durch den Radioonkologen.

Zur Auswertung statistischer Unterschiede in Gesamtüberlebensraten wurden die Kaplan-Meier-Methode und der Log-rank-Test angewandt. Die Zeit zum Auftreten des Events (Tod) oder letzten Überlebensdatum wurde ab 1. Tag der RT/ RCT berechnet. Die

Überlebenskurven für die Auswertungen und die Sterbetafeln wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Das mediane Gesamtüberleben und der 95%-Konfidenzintervall (KI 95%) wurden erhoben.

3. Ergebnisse

Aus den initial identifizierten Patienten erfüllten n=273 die Einschlusskriterien. Ausgewertet wurden dann die Patientencharakteristika und die Daten von 273 Kopf-Hals-Tumor Patient/-innen ≥ 70 Jahre, die nach klinischer Beurteilung zwischen Januar 2005 und Oktober 2015 eine moderne, definitive, adjuvante oder palliative Radio- bzw. Radiochemotherapie an der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité erhalten haben.

Das mediane Alter bei Diagnosestellung betrug 76 Jahre (Minimum 70, Maximum 92). 39,9% der Patienten waren 76 Jahre alt oder älter. 194 Patienten waren männlich (71,1%) und 79 der Patienten waren weiblich (28,9%).

177 und 70 Patienten erhielten VMAT (64,8%) bzw. IMRT (25,6%), davon erfolgte in 33,2% ein Simultan integrierter Boost (VMAT-SIB, IMRT-SIB).

Das mediane Follow-Up des gesamten Patientenkollektivs betrug 25 Monate (Spannweite: 16,1 - 33,9 Monate).

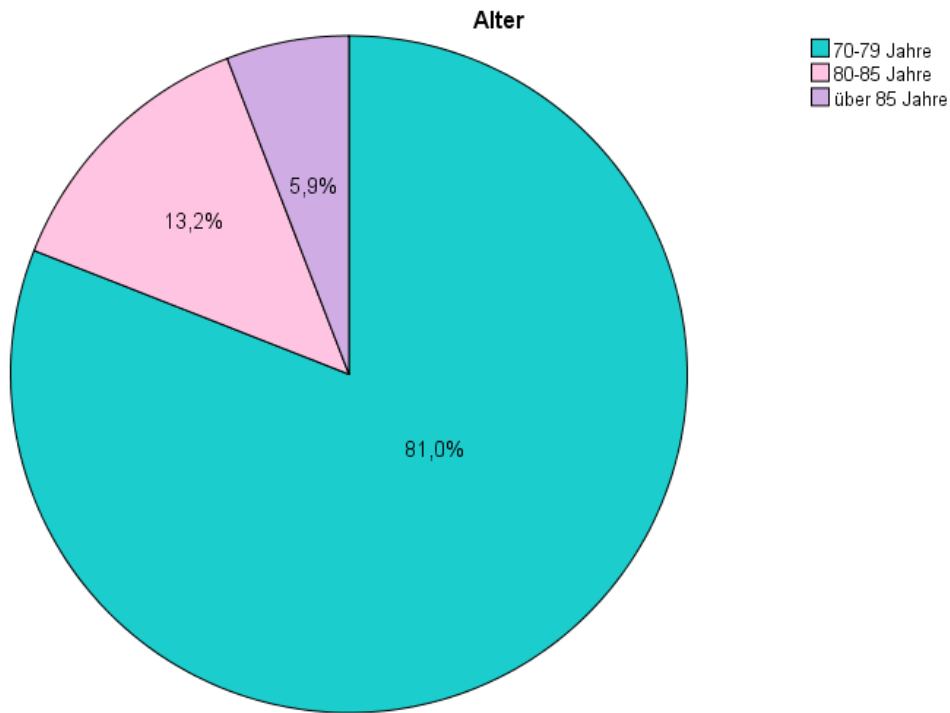


Abbildung 3: Darstellung der Altersgruppenverteilung des Patientenkollektives bei Diagnosestellung

Im **kurativen Setting** waren 224 Patienten (82,1%) eingeschlossen. Das mediane Alter betrug 75 Jahre (Minimum 70, Maximum 92). Alterskategorien: 70-79 Jahre: 192 (85,7%), 80-85 Jahre: 24 (10,7%), >85 Jahre: 8 (3,6%).

Komplettiert wurde die kurative Radiotherapie bei 206 von 222 Patienten (92%). 16 Patienten konnten die Therapie nicht wie geplant erfolgreich absolvieren. Die mittlere Bestrahlungsgesamtdosis betrug 64,11 Gy. Bei 2 Patienten fehlten die Angaben zur erhaltenen Gesamtdosis.

Systemische Therapie wurde bei 145 von insgesamt 224 Patienten mit kurativer Intention (64,7%) gegeben, 58 Patienten mit kurativer Therapieintention hatten keine systemische Therapie erhalten. Zu 21 Patienten gab es keine näheren Angaben zur Systemtherapie.

107 Patienten von 224 Patienten, die eine Chemotherapie erhielten (61,2%), hatten eine definitive Radiochemotherapie, 21 Patienten keine Chemotherapie und zu 9 Patienten gab es keine Angaben (von insgesamt 137 Patienten mit definitiver RCT). 87 von 224 Patienten (38,8%) erhielten eine adjuvante Radio(chemo)therapie, davon bekamen 38 Patienten eine RCT und 37 eine alleinige RT. Cisplatin oder Mitomycin C in Kombination mit 5-FU wurden hierbei bei 72 Patienten (32,1%) bzw. 53 Patienten (23,7%) der insgesamt 224 Patienten im kurativem Therapiesetting eingesetzt. Hierbei wurde im definitiv kurativem Setting Cisplatin in 51 von insgesamt 128 Patienten und MMC in 44 der Fälle eingesetzt.

In das **palliative Therapiekonzept** wurden insgesamt 47 Patienten (17,3%) eingeschlossen. 18 Patienten (38,3%) waren 70-75 Jahre alt, 11 Patienten (23,4%) waren 76-80 Jahre alt. Patienten >85 Jahre waren im palliativen Setting 38,3% vertreten (18 Patienten). 20 Patienten (42,6%) hatten einen CCI von ≥ 6 Punkte und 25 Patienten (53,2%) einen CCI bis 5 Punkte, bei 2 Patienten konnte kein CCI berechnet werden. 30 Patienten (63,8%) hatten eine KI $\leq 60\%$ und 11 Patienten $>60\%$ (23,4%), zu 6 Patienten gab es keine Angabe zum KI. Die Mehrzahl der Patienten (n=40, 85,1%) hatten ein Tumorleiden im fortgeschrittenen Stadium entsprechend UICC Stadium IV. Palliative Systemtherapie erhielten 16 Patienten (34,0%), davon die meisten MMC (35,1%).

Bei 2 von insgesamt 273 eingeschlossenen Patienten gab es keine genaueren auswertbaren Angaben zum Therapiesetting.

3.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

Von den eingeschlossenen Patienten waren 81,0% (n=221) 70 bis 79 Jahre alt und 13,2% (n=36) über 80 bis 85 Jahre alt. Nur 16 Patienten (5,9%) hatten ein Alter >85 Jahren.

In der Gruppe der 70 bis 79-jährigen Patienten waren 165 (85,1%) Männer und in der Gruppe der ≥ 80 Jährigen waren 29 (15%) Männer.

Am häufigsten waren Patienten der Altersgruppe 70-75 und im Alter von 70 Jahren vertreten.

28,9% der behandelten Patienten waren Frauen, 71,1% Männer. Das Geschlechterverhältnis lag somit bei 2,5 Männern zu einer Frau.

61 Patienten (22,3%) des untersuchten Patientenkollektives wiesen eine positive Nikotinanamnese auf, 20 davon waren Ex-Raucher. Bei dem Rest der Patienten (77,7%) lagen keine Angaben zum Raucherstatus vor.

Der geschätzte Nikotinabusus, angegeben als „package-years“ (PYs) variierte zwischen 10 und 100 PYs.

27 Patienten wiesen einen chronischen Alkoholabusus auf, 20 davon waren abstinent.

Detailliertere Informationen können von der nachstehenden Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: Darstellung der Patientencharakteristika

Kategorie	Subkategorie	Anzahl (n) n = 273	Prozent (%)
Alter (Jahre)	70-79	221	80,9%
	80-85	36	13,2%
	>85	16	5,9%
Geschlecht	Männlich	194	71,1%
	Weiblich	79	28,9%
Lokalisation	Oropharynx	36	13,2%
	Hypopharynx	27	9,9%
	Mundhöhle	119	43,6%
	Larynx	39	14,3%
	Sonstige Lokalisationen (Parotis, Speicheldrüse, NNH, Trachea)	52	19,0%
p/c T	T1	23	8,4%
	T2	49	18,0%
	T3	79	28,9%
	T4	110	40,3%
	Fehlend	12	4,3%
p/c N	N0	69	25,3%
	N1	39	14,3%
	N2a, 2b, 2c	138	50,5%
	N3	7	2,6%
	Nx	11	4%
	Fehlend	5	1,8%
p/c M	M0	80	29,3%
	M1	0	0%
	Mx	9	3,3%
	Fehlend	184	67,4%
UICC	I	2	0,7%
	II	19	7,0%
	III	54	19,8%
	IV	190	69,6%
	Fehlend	8	2,9%
CCI	≥6 Punkte	66	24,7%

	<6 Punkte	201	75,3%
	Fehlend	6	2,2%
KI	≤60%	89	32,6%
	>60%	150	54,9%
	Fehlend	34	12,5%
Systemtherapie	Keine	79	28,9%
	Cisplatin	73	26,7%
	MMC	66	24,2%
	Andere (TPF, Cetuximab u.a.)	22	8,1%
	Fehlend	33	12,1%

3.2 Karnofsky-Index und Charlson Komorbiditäts-Index

Karnofsky-Index und fortgeschrittenes Tumorstadium

Von den Patienten mit einem KI >60% hatten 102 von 149 (68,4%) ein fortgeschrittenes Tumorstadium T3-4. Bei Patienten mit einem schlechteren KI ≤60% war das Tumorstadium T3-4 mit 69 von 89 Patienten (77,5%) vertreten.

Ein positiver Lymphknotenstatus war in bei einem KI ≤60% in 25,6% der Fälle (61 von 238) und bei einem KI >60% in 47,1% (112 von 238) der Fälle vorhanden. Einen N0-Status wiesen 27,3% der Patienten (65 von 238) auf, siehe Tabelle 3 unten.

Tabelle 2: Karnofsky-Index und T-Stadium (T)

		Anzahl (n)		Gesamt
		T0-2	T3-4	
KI	≤60%	20 (29,9%)	69 (40,4%)	89 (37,4%)
	>60%	47 (70,1%)	102 (59,6%)	149 (62,6%)
Gesamt (n, %)		67 (28,2%)	171 (71,8%)	238

Tabelle 3: Karnofsky-Index und N-Stadium (N)

		Anzahl (n)		Gesamt
		N0	N+	
KI	≤60%	28 (43,1%)	61 (35,3%)	89 (37,4%)
	>60%	37 (56,9%)	112 (64,7%)	149 (62,6%)
Gesamt (n, %)		65 (27,3%)	173 (72,7%)	238

Karnofsky-Index und Alter

Retrospektiv lässt sich beurteilen, dass insgesamt die Mehrzahl (n=193; 80,8%) der Patienten in der Altersgruppe von 70-79 Jahren vertreten war.

62,8% von insgesamt 239 Patienten (n=150) wiesen einen KI >60% auf. Dies war vor allem in der Altersgruppe von 70-79 Jahren signifikant unterschiedlich. In der Altersgruppe von 80-85 Jahren war kein signifikanter Unterschied zu sehen, 13 Patienten von den 80-85 Jährigen hatten einen KI ≤60% und 20 >60%. In der Gruppe der Patienten >85 Jahren hatten mit 76,9% der Großteil der Patienten einen KI ≤60%.

Tabelle 4: Karnofsky-Index und Alter

		Altersgruppen (Jahre)			Gesamt
		70-79	80-85	>85	
KI	≤60%	66 (34,2%)	13 (39,4%)	10 (76,9%)	89 (37,2%)
	>60%	127 (65,8%)	20 (60,1%)	3 (23,1%)	150 (62,8%)
Gesamt (n, %)		193 (80,8%)	33 (13,8%)	13 (5,4%)	239

Charlson Komorbiditäts-Index und Alter

In der Gruppe der 70-79-jährigen Patienten (siehe Tabelle 5) hatten 175 Patienten und somit die Mehrzahl (n=150, 65,6%) einen CCI von <6 Punkten. Dieses Verhältnis ändert sich allerdings mit steigendem Alter, sodass innerhalb den 80-85-jährigen mehr Patienten mit höherem CCI ≥6 Punkte (48%) vorhanden waren. Bei den Patienten >85 Jahren zeigt sich hier ein Verhältnis von 1:1.

Tabelle 5: Charlson Komorbiditäts-Index und Alter

		Altersgruppen (Jahre)			Gesamt
		70-79	80-85	>85	
CCI	<6 Pkt	175 (80,6%)	19 (52,8%)	7 (50%)	201 (75,3%)
	≥6 Pkt	42 (19,4%)	17 (47,2%)	7 (50%)	66 (24,7%)
Gesamt (n, %)		217 (81,3%)	36 (13,5%)	14 (5,2%)	267

3.3 Radiotherapie

Laut Tabelle 6 erhielten insgesamt 273 Patienten eine Radiotherapie. 81% dieser Patienten (n=221) waren 70-79 Jahre alt. Ein kleinerer Teil (36 Patienten, 13,2%) der Patienten waren über 79 Jahre alt. 16 Patienten (5,9%) waren zum Zeitpunkt der Radiotherapie >85 Jahre alt.

Radiotherapie, Bestrahlungstechnik und Alter

Als Bestrahlungstechnik wurde überwiegend VMAT (64,8%) angewandt, davon 20,9% mit SIB. IMRT wurde in 25,6% der Fälle eingesetzt, hiervon 35,7% in Kombination mit SIB. Am dritthäufigsten war die Technik mit 3DCRT (8,1%) im Einsatz. Andere Techniken der Strahlentherapie wie Stereotaxie (STX) oder 2DRT kamen sehr seltenen zum Einsatz.

Tabelle 6: Alter und Bestrahlungstechnik

		Bestrahlungstechnik									Gesamt Anzahl (n)
		VMAT	IMRT	TOMO	VMAT SIB	IMRT SIB	Tomo SIB	3DCRT	STX	2DRT	
Alter (Jahre)	70-79	92	36	4	49	15	8	13	2	2	221
	80-85	19	3	0	7	0	0	7	0	0	36
	>85	9	2	0	1	0	2	2	0	0	16
Gesamt (n)		120	41	4	57	15	10	22	2	2	273

Tabelle 7: Bestrahlungstechnik

	Anzahl (n)	Prozent (%)
VMAT	120	44,0
IMRT	41	15,0
TOMO	4	1,5
VMAT SIB	57	20,9
IMRT SIB	15	5,5
Tomo SIB	10	3,7
3DCRT	22	8,1
STX	2	0,7
2DRT	2	0,7
Gesamt	273	100,0

Radiotherapie, Zielstellung und Gesamtdosis

Bei 271 der älteren Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (99,3%) war die initiale radioonkologische Therapieintention nachträglich zu eruieren (kurativ vs. palliativ). Bei 224 Patienten (82,7%, siehe Tabelle 8) ist ein kurativer Therapieansatz intendiert worden. 50,6% war als definitive Radio(chemo)therapie, 32,1% als adjuvante Radio(chemo)therapie und 17,3% als palliative Radio(chemo)therapie erfolgt. Insgesamt haben 79,2% der Patienten eine Gesamtdosis >45 Gy erhalten. Der größte Teil (65,8%) war auch hier mit moderner VMAT-(SIB) Technik bestrahlt worden, siehe Tabelle 9.

Tabelle 8: Bestrahlungstechnik und Therapiezielsetzung

		Radiotherapie Zielsetzung			Gesamt
		def R(C)T kurativ	adj R(C)T kurativ	pall R(C)T palliativ	
Bestrahlungstechnik	VMAT	68 (49,6%)	24 (27,6%)	28 (59,6%)	120 (44,3%)
	IMRT	29 (21,2%)	4 (4,6%)	8 (17%)	41 (15,1%)
	TOMO	1 (0,73%)	2 (2,3%)	1 (2,1%)	4 (1,5%)
	VMAT SIB	22 (16,1%)	34 (39,1%)	1 (2,1%)	57 (21%)
	IMRT SIB	3 (2,2%)	12 (13,8%)	-	15 (5,5%)
	Tomo SIB	5 (3,7%)	5 (5,8%)	-	10 (3,7%)
	3DCRT	8 (5,8%)	4 (4,6%)	8 (17%)	20 (7,4%)
	STX	-	1 (1,2%)	1 (2,1%)	2 (0,74%)
	2DRT	1 (0,73%)	1 (1,2%)	-	2 (0,74%)
Gesamt (n, %)		137 (50,6%)	87 (32,1%)	47 (17,3%)	271

Tabelle 9: Bestrahlungstechnik und applizierte Gesamtdosis

		Gesamtdosis		Gesamt
		>45Gy	≤45	
Bestrahlungstechnik	VMAT	92 (43,2%)	28 (50%)	120 (44,6%)
	IMRT	31 (14,6%)	10 (17,9%)	41 (15,2%)
	TOMO	2 (0,9%)	2 (3,6%)	4 (1,5%)
	VMAT SIB	53 (24,9%)	4 (7,1%)	57 (21,2%)
	IMRT SIB	14 (6,6%)	1 (1,8%)	15 (5,6%)
	Tomo SIB	10 (4,7%)	-	10 (3,7%)
	3DCRT	8 (3,8%)	10 (17,9%)	18 (6,7%)
	STX	1 (0,5%)	1 (1,8%)	2 (0,7%)
	2DRT	2 (0,9%)	-	2 (0,7%)
Gesamt (n, %)		213 (79,2%)	56 (20,8%)	269

Radiotherapie und UICC-Stadien

Angesichts dessen, dass Kopf-Hals-Tumore häufig erst im lokal-fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden, sind hier kurative radiochemotherapeutische Ansätze intendiert. Kopf-Hals-Tumore im UICC-Stadium III - IVb erhielten zu 81,6% eine definitive oder adjuvante Radio(chemo)therapie mit kurativer Behandlung. Lediglich 18,4% der lokal fortgeschrittenen Tumore wurden mit palliativem Therapieansatz behandelt.

Tabelle 10: Radiotherapie und UICC-Stadien

		Radiotherapie Zielsetzung			Gesamt
		def R(C)T	adj R(C)T	pall R(C)T	
UICC Stadien (c/p)	unbekannt	3 (2,2%)	2 (2,3%)	1 (2,1%)	6 (2,2%)
	I	1 (0,7%)	1 (1,2%)	-	2 (0,7%)
	II	11 (8%)	7 (8%)	1 (1,8%)	19 (7%)
	III	22 (16,1%)	27 (31%)	5 (10,6%)	54 (19,9%)
	IV	100 (73%)	50 (57,5%)	40 (85,1%)	190 (70,1%)
Gesamt (n, %)		137 (50,6%)	87 (32,1%)	47 (17,3%)	271

3.4 Chemotherapie

Insgesamt erhielten 161 Patienten (58,9%) des Patientenkollektivs eine simultane Chemo- bzw. Antikörpertherapie: 73 Patienten davon (26,7%) erhielten eine Chemotherapie mit Cisplatin. 66 Patienten (24,2%) erhielten eine Chemotherapie mit Mitomycin C (MMC), zumeist kombiniert mit 5-FU.

Bei 17 Patienten (6,2%) wurde eine simultane Antikörpertherapie mit Cetuximab appliziert. Die Anzahl der Patienten, die eine alleinige Radiotherapie erhielten betrug 79 (28,9%). Bei 12,1% der Patienten waren keine Angaben machbar.

Tabelle 11: Systemtherapie zur Radiotherapie

	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
Keine	79	28,9
Cisplatin	73	26,7
MMC	66	24,2
Cetuximab	17	6,2
TPF	3	1,1
Andere	2	0,7
Gesamt	240	87,9
Fehlend	33	12,1
Gesamt	273	100,0

	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
Cisplatin	73	26,7
MMC	66	24,2
Cetuximab	17	6,2
TPF	3	1,1

Andere	2	0,7
Gesamt	161	87,9
Fehlend	33	12,1
Keine	79	28,9

Chemotherapie und Alter

53,1% von 161 der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, waren zwischen 70-79 Jahre alt. Hier wurde primär Cisplatin (49,7%) und MMC (36,6%) appliziert. Mit 10,3% blieb eine Antikörpertherapie mit Cetuximab noch relativ selten im Einsatz.

Nur 5,5% der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, waren über 80 Jahre alt. Hier wurde in den meisten Fällen MMC (81,3%) eingesetzt.

Tabelle 12: Systemtherapie und Alter

		Systemtherapie			Gesamt Anzahl (n)
		Nein	Ja	Unbekannt	
Alter (Jahre)	70-79	57 (72,2%)	145 (90,1%)	19 (57,6%)	221 (81%)
	80-85	16 (20,3%)	11 (6,8%)	9 (27,3%)	36 (13,2%)
	>85	6 (7,5%)	5 (3,1%)	5 (15,1%)	16 (5,8%)
Gesamt (n, %)		79 (28,9%)	161 (58,9%)	33 (12,1%)	273

Tabelle 13: Chemotherapiesubstanz und Alter

		Chemotherapiesubstanz						Gesamt
		keine	Cisplatin	MMC	Cetuximab	TPF	Andere	
Alter (Jahre)	70-79	57	72	53	15	3	2	202
	80-85	16	0	10	1	0	0	27
	>85	6	1	3	1	0	0	11
Gesamt (n)		79	73	66	17	3	2	240

Chemotherapie und Zielstellung

84,6% der Fälle wurden initial mit kurativem Therapieansatz vorgesehen. Im palliativen Setting erhielten 56,8% keine Systemtherapie, 43,2% erhielten zusätzlich zur Radiatio eine palliative Chemotherapie.

Beim kurativem Therapieansatz kommt vor allem Cisplatin (35,5%) und MMC (26,1%) zum Einsatz. Beim palliativem Procedere wird vorrangig nach MMC (35,1%) gegriffen.

53,3% der durchgeführten Systemtherapien waren definitive Radio(chemo)therapien, 31,3% als adjuvante Radiochemotherapien und 15,4% als palliative Radio(chemo)therapien.

Tabelle 14: Systemtherapie und Zielsetzung

		kurative oder palliative Zielsetzung		Gesamt
		Kurativ	Palliativ	
Chemotherapiesubstanz	Keine	58 (28,5%)	21 (56,8%)	79 (32,9%)
	Cisplatin	72 (35,5%)	1 (2,7%)	73 (30,4%)
	MMC	53 (26,1%)	13 (35,1%)	66 (27,5%)
	Cetuximab	15 (7,4%)	2 (5,4%)	17 (7,1%)
	TPF	3 (1,5%)	0 (0%)	3 (1,3%)
	Andere	2 (1%)	0 (0%)	2 (0,8%)
Gesamt (n, %)		203 (84,6%)	37 (15,4%)	240

Tabelle 15: Radiochemotherapie und Zielsetzung

		kurative oder palliative Zielsetzung			Gesamt
		def R(C)T	adj R(C)T	pall R(C)T	
Chemotherapiedrug zur RT	keine	21 (16,4%)	37 (49,3%)	21 (56,8%)	79 (32,9%)
	Cisplatin	51 (39,8%)	21 (28%)	1 (2,7%)	73 (30,4%)
	MMC	44 (34,4%)	9 (12%)	13 (35,1%)	66 (27,5%)
	Cetuximab	10 (7,8%)	5 (6,7%)	2 (5,4%)	17 (7,1%)
	TPF	2 (1,6%)	1 (1,3%)	0 (0%)	3 (1,3%)
	andere	0 (0%)	2 (2,7%)	0 (0%)	2 (0,8%)
Gesamt (n, %)		128 (53,3%)	75 (31,3%)	37 (15,4%)	240

Chemotherapie und Zyklen

53 von 127 Patienten (41,7%) erhielten 2 Zyklen Chemotherapie. 18,9% der Patienten (von 127) haben nur einen Chemotherapiezyklus erhalten. 4. Zyklus erhielten 9,4%, 5. Zyklus 7,8% und 6. Zyklus wiederum 10,2% der Patienten.

Auch hier wurde primär Cisplatin oder MMC (41,4%) und Cetuximab (9,3%) eingesetzt.

Tabelle 16: Chemotherapie und Zyklen

Systemtherapie	Mittelwert der Zyklen	N	Standardabweichung
Ja	2,84	128	1,80

Tabelle 17: Chemotherapiesubstanz und Zyklen

Chemotherapiesubstanz	Mittelwert der Zyklen	N	Standardabweichung
Cisplatin	3,74	53	1,90
MMC	1,68	60	0,50
Cetuximab	4,83	12	1,64
Insgesamt	2,84	128	1,80

3.5 Gesamtüberleben

In diesem Abschnitt wurde das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von weiteren Faktoren untersucht. Kriterien wie Alter, CCI, KI, GD-Cluster (applizierte Gesamtdosis) und kurative oder palliative Zielsetzung wurden hierbei analysiert.

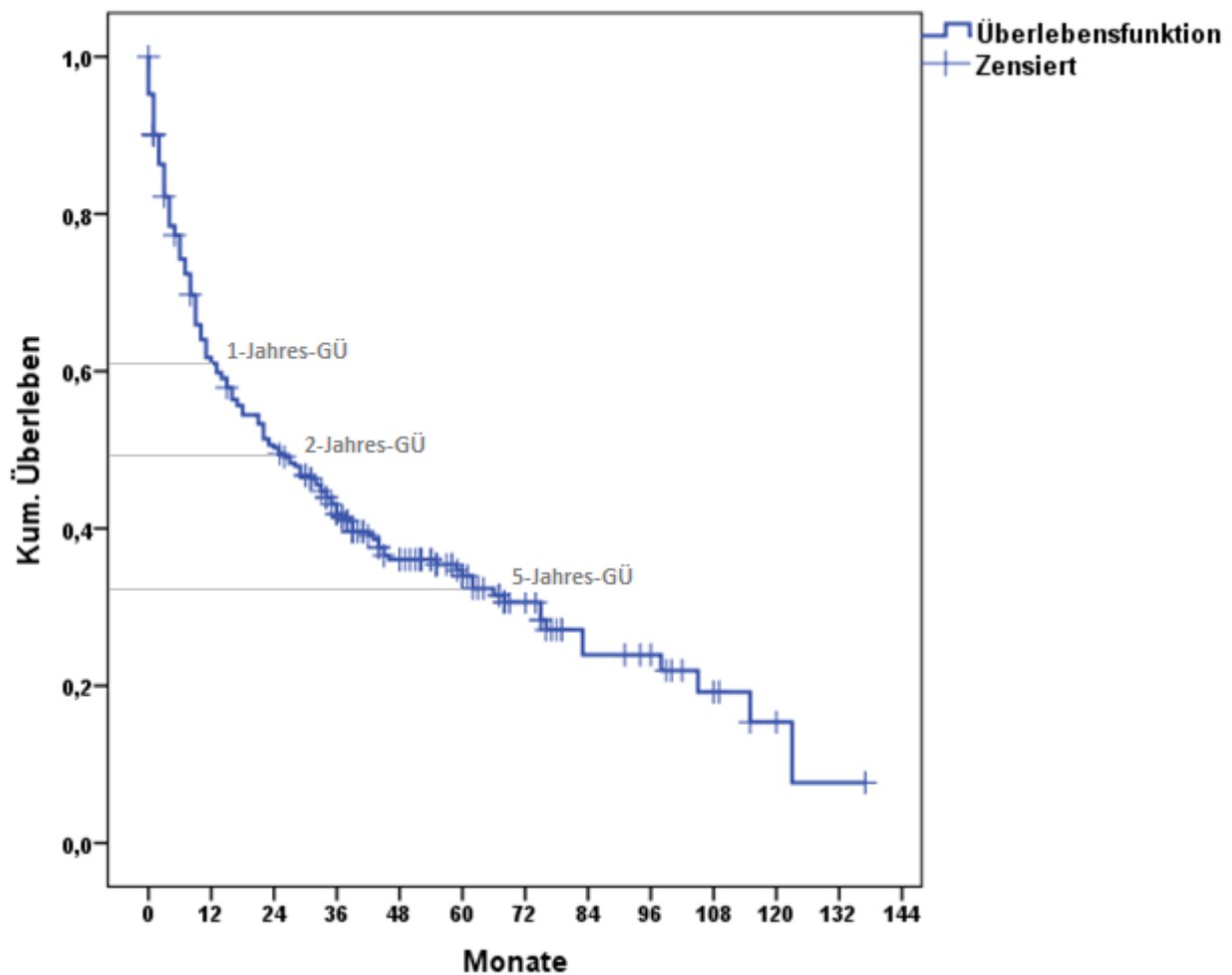


Abbildung 4: Gesamtüberleben der Gesamtkohorte (n=273)

Der mediane Follow-Up bezogen auf das Gesamtüberleben lag bei 25 Monaten (95%-KI: 16,1-33,9 Monate).

Tabelle 18: Gesamtüberleben der Gesamtkohorte (n=273)

Anzahl n	Schätzer	Standardfehler	Median	
			95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
273	25,00	4,53	16,12	33,88

Überleben nach Alter

Diesbezüglich zeigt der Log-Rank-Test, dass das Alter (70-75 Jahre und >75 Jahre) einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat ($p < 0,05$). Das Überleben für die ältere Patientengruppe (>75 Jahre) lag bei 10,00 Monate und das Überleben für die Gruppe der 70-75 Jährigen bei 36,00 Monate. Die Gruppe der Patienten von 70-75 Jahren weist ein signifikant besseres Überleben auf. Das 1-Jahres-GÜ betrug 62%, 2-Jahres-GÜ 51% und das 5-Jahres-GÜ 35%.

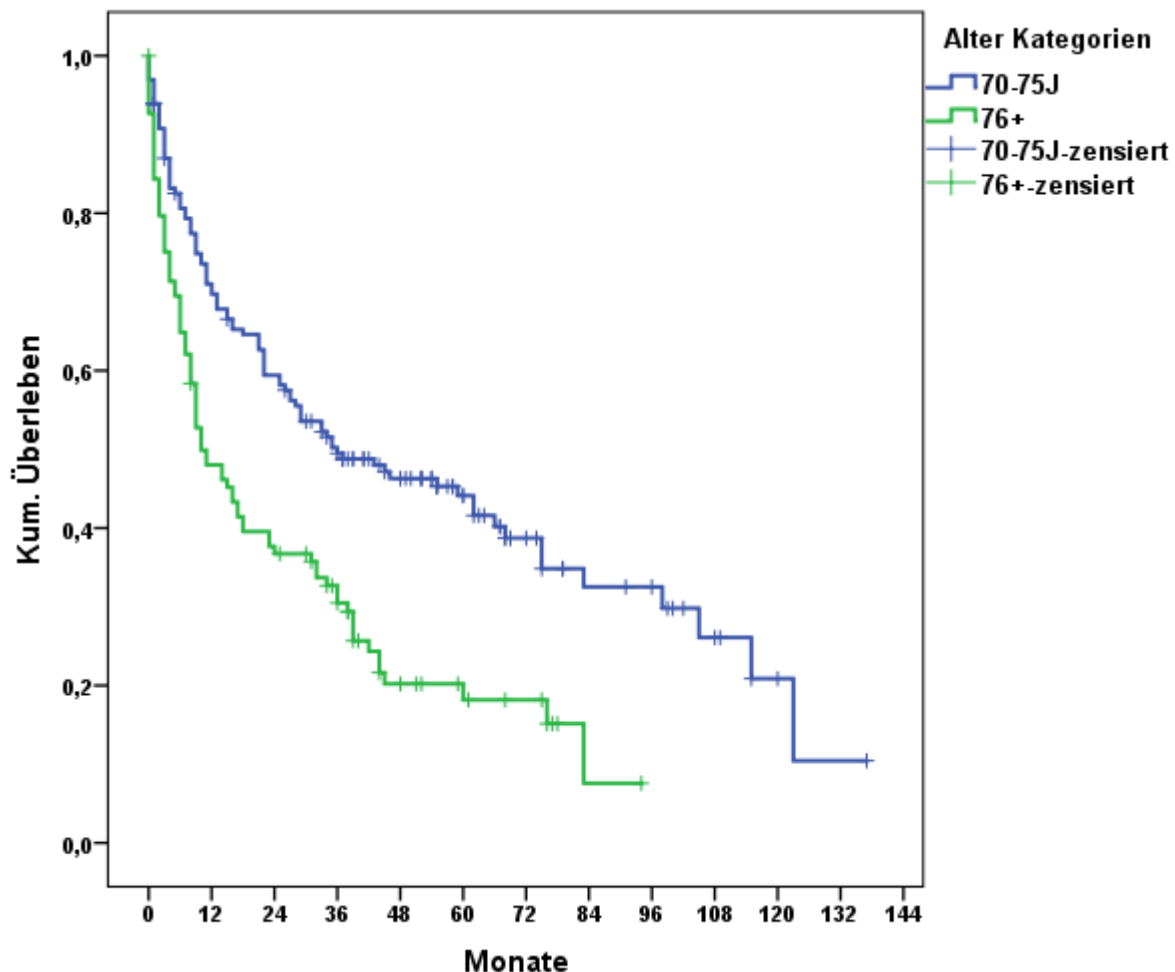


Abbildung 5: Überleben nach Altersgruppen, 70-75 Jahre und >75 Jahre der Gesamtkohorte (n=273)

Tabelle 19: Überleben nach Altersgruppen der Gesamtkohorte (n=273)

Median					
	Anzahl n	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
70-75 Jahre	164	36,00	10,91	14,61	57,38
>75 Jahre	109	10,00	2,56	4,98	15,02
Gesamt	273	25,00	4,53	16,12	33,88

Tabelle 20: Log-Rank-Test nach Altersgruppen

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	18,884	1	0,000

Überleben nach CCI

Bezogen auf den CCI zeigt der Log-Rank-Test, dass der Index (CCI \geq 6 Pkt und $<$ 6 Pkt) einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat ($p < 0,05$). Das mediane Überleben für die Gruppe bis 6 Punkte lag bei 35,00 Monaten und das Überleben für die Gruppe ab 6 CCI-Punkten lag bei 7,00 Monaten.

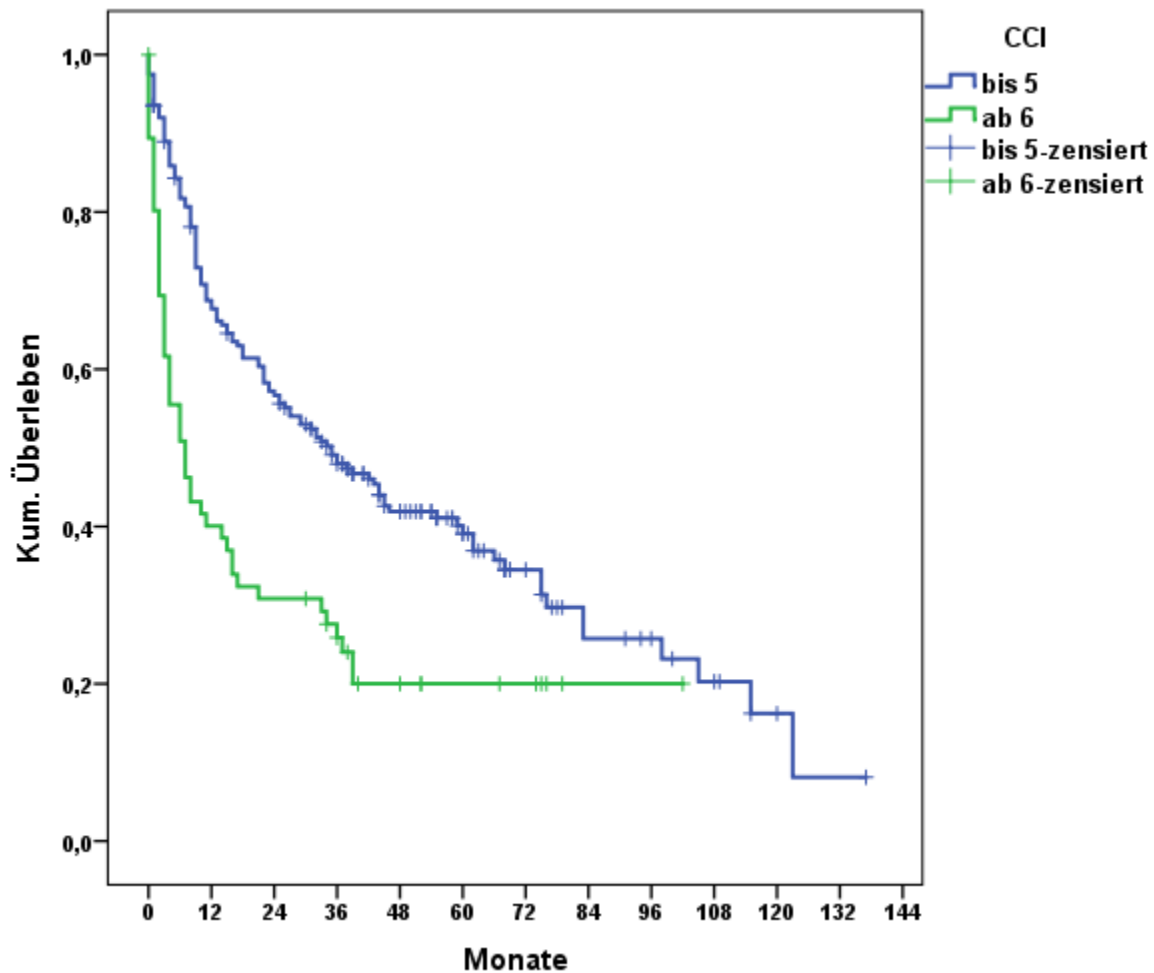


Abbildung 6: Überleben nach CCI der Gesamtkohorte (n=267)

Tabelle 21: Überleben nach CCI (n=267)

Median					
	Anzahl n	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
<6 Punkte	201	35,000	5,878	23,479	46,521
≥6 Punkte	66	7,000	2,006	3,068	10,932
Gesamt	267	25,000	4,915	15,367	34,633

Tabelle 22: Log-Rank-Test nach CCI

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	17,453	1	0,000

Überleben nach GD-Cluster

In diesem Abschnitt handelt es sich unabhängig von therapeutischer Zielsetzung um die erhaltene Gesamtdosis. In Hinsicht auf die radiotherapeutischen Gesamtdosen zeigt der Log-Rank-Test, dass GD >45 Gy und ≤45 Gy signifikant ($p < 0,05$) unterschiedlich sind. Das Überleben für die Gruppe, die eine kurative Bestrahlungsdosis von >45 Gy erhielt, lag bei 37,00 Monaten. Das Überleben für die Gruppe, die geringere GD erhielten (≤45 Gy), lag bei nur 3,00 Monaten.

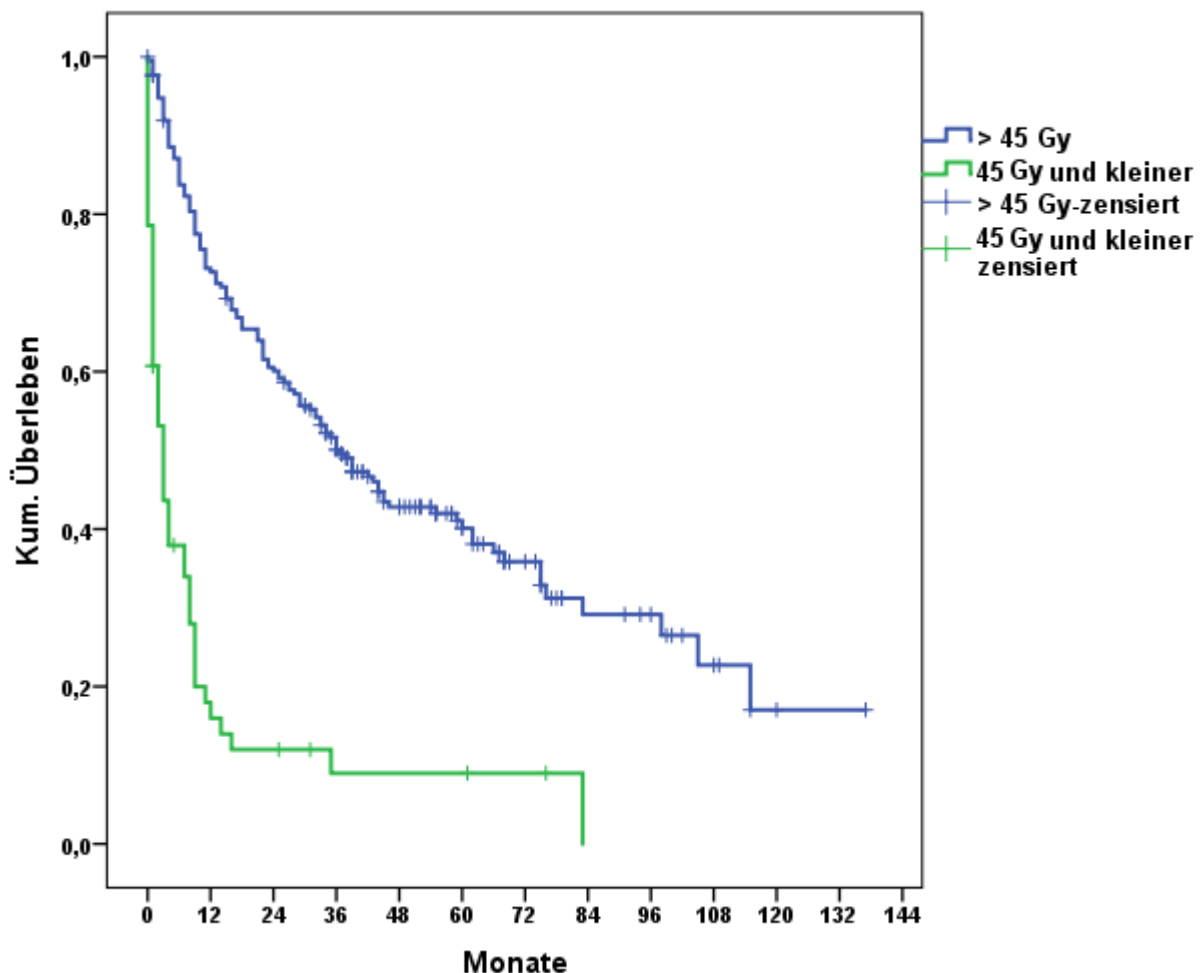


Abbildung 7: Überleben nach GD-Cluster, GD >45 Gy kurative oder GD ≤45 Gy palliative Radio(chemo)therapie (n= 269)

Tabelle 23: Überleben nach GD-Cluster (n= 269)

Median					
	Anzahl n	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
≤45 Gy	56	37,000	4,356	28,463	45,537
>45 Gy	213	3,000	0,788	1,455	4,545
Gesamt	269	25,000	4,513	16,154	33,846

Tabelle 24: Log-Rank-Test nach GD-Cluster

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	82,734	1	0,000

Überleben nach CCI getrennt nach GD Cluster

Die Berechnung wurde separat nach den Gruppen >45 Gy und ≤45 Gy durchgeführt. 54 Patienten erhielten <45 Gy, sodass dann insgesamt 209 Patienten in die Berechnung eingeschlossen wurden. Für die Patienten, die eine kurative Dosis mit >45 Gy erhielten, zeigt der Log-Rank-Test, dass die beiden CCI Gruppen nicht signifikant ($p < 0,084$) unterschiedlich sind. Das Überleben für Patienten mit geringerem CCI (<6 Punkten) bzw. geringeren Komorbiditäten lag bei 44,00 Monate und das Überleben für die Gruppe ≥6 Punkte bei 21,00 Monate (Abbildung 8).

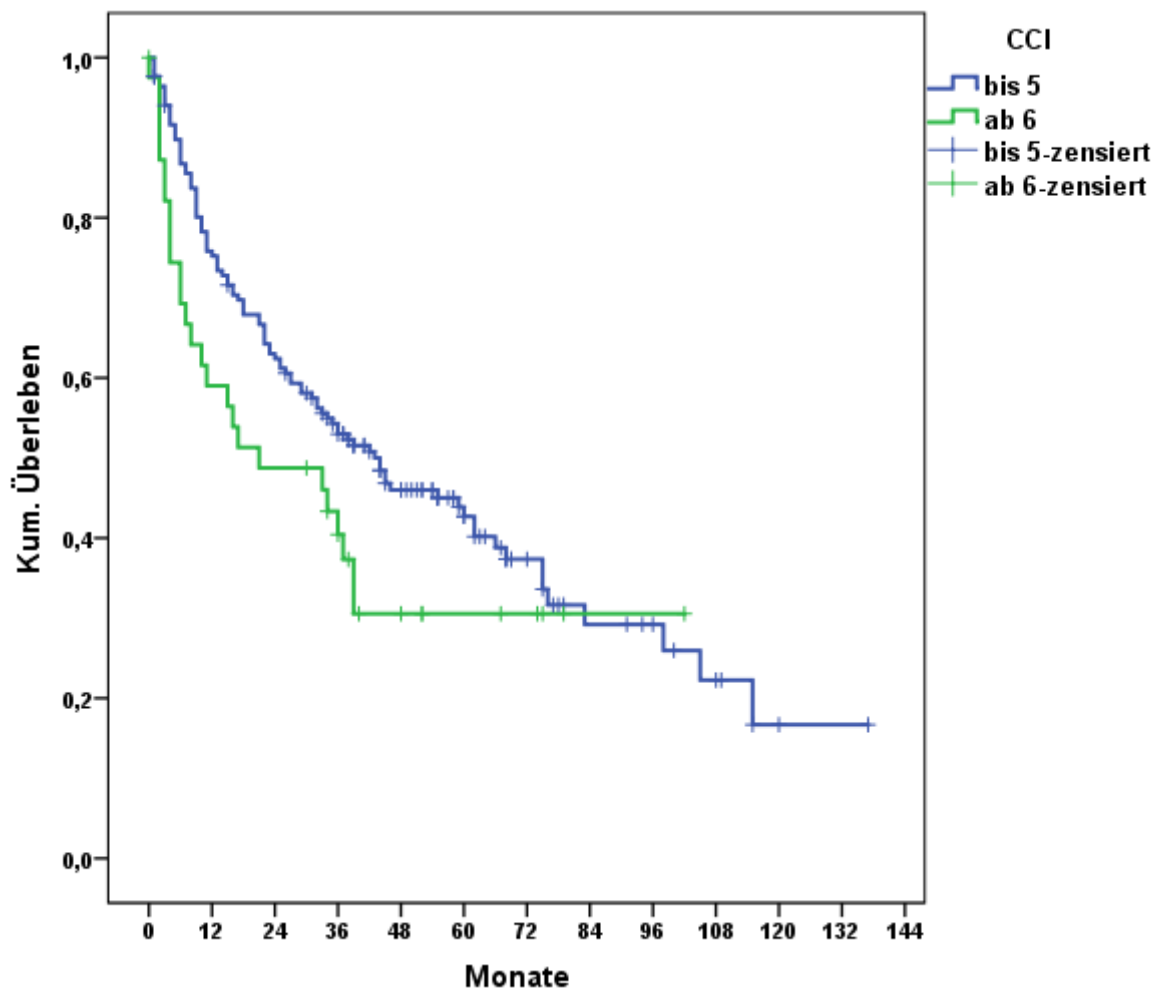


Abbildung 8: Überleben nach CCI der Kohorte mit kurativer GD >45 Gy (n=209)

Tabelle 25: Überleben nach CCI Gesamtkohorte mit >45 Gy (n=209)

Median					
CCI	Anzahl n	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
<6 Punkte	169	44,000	8,880	25,596	61,404
≥6 Punkte	40	21,000	11,596	0,000	43,729
Gesamt	209	38,000	4,130	29,905	46,095

Tabelle 26: Log-Rank-Test nach CCI mit >45 Gy

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,953	1	0,086

Für die Patientengruppe, die eine palliative Dosis ≤45 Gy erhielten, zeigt der Log-Rank-Test, dass die beiden CCI Gruppen signifikant ($p = 0,031$) unterschiedlich im GÜ sind.

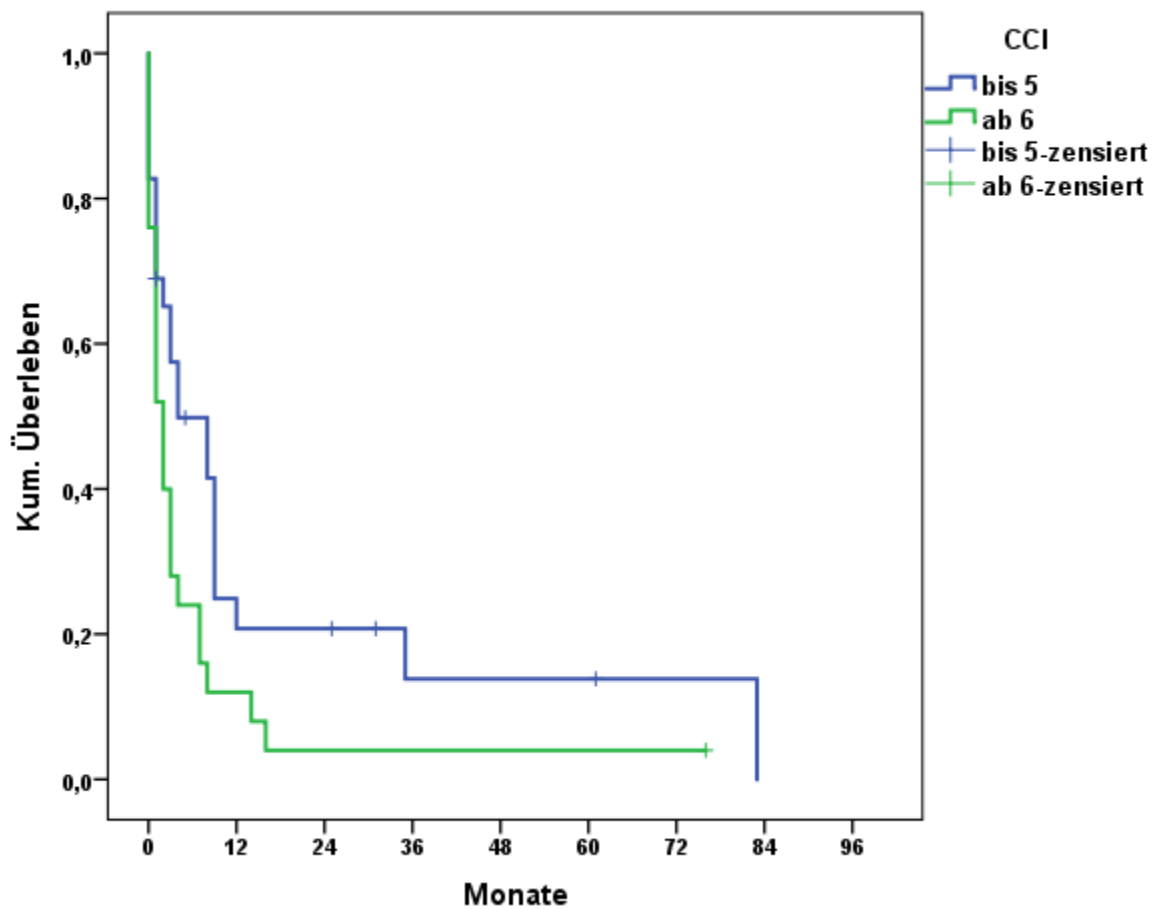


Abbildung 9: Überleben nach CCI der Kohorte mit palliativer GD ≤45 Gy (n=54)

Tabelle 27: Überleben nach CCI mit ≤ 45 Gy (n=54)

Median					
	Anzahl n	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
<6 Punkte	29	4,000	2,996	0,000	9,872
≥ 6 Punkte	25	2,000	0,544	0,933	3,067
Gesamt	54	3,000	0,773	1,485	4,515

Tabelle 28: Log-Rank-Test nach CCI mit ≤ 45 Gy

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,635	1	0,031

Überleben nach Alter getrennt nach GD-Cluster

Die Berechnung wurde separat nach den GD (>45 Gy und ≤ 45 Gy) durchgeführt. Für Patienten, die mit >45 Gy bestrahlt worden sind, zeigt der Log-Rank-Test in Bezug auf das Alter einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$). Das Überleben für die ältere Patientengruppe (>75 Jahre) lag bei 24,00 Monate und für die jüngere Patientengruppe (70-75 Jahre) bei 59,00 Monate.

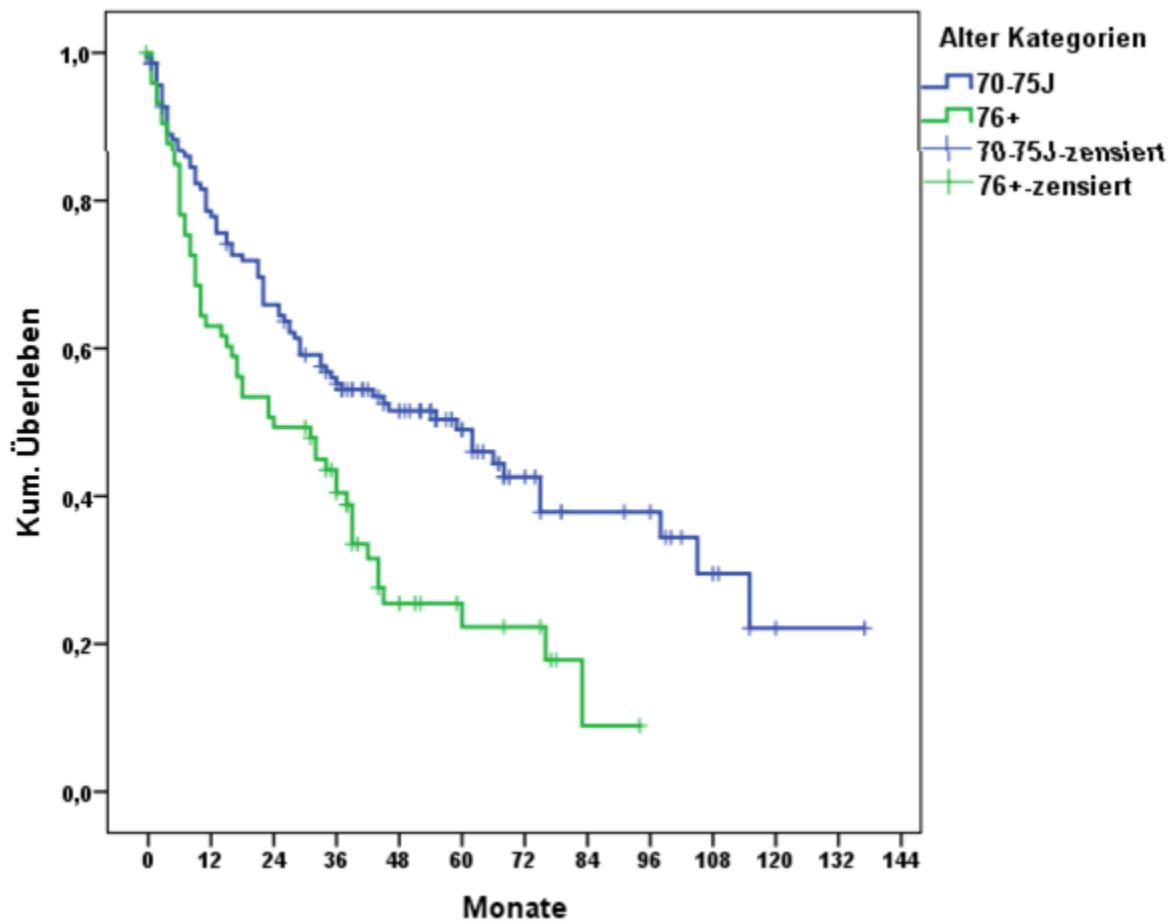


Abbildung 10: Überleben nach Altersgruppen bei kurativer GD mit >45 Gy (n=213)

Tabelle 29: Überleben nach Altersgruppen und GD >45 Gy (n=213)

Median					
	Anzahl n	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
70-75 Jahre	139	59,000	12,559	34,384	83,616
>75 Jahre	74	24,000	7,864	8,587	39,413
Gesamt	213	37,000	4,356	28,463	45,537

Tabelle 30: Log-Rank-Test nach Altersgruppen bei kurativer GD mit >45 Gy

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10,436	1	0,001

Bei palliativer Bestrahlungsdosis ≤ 45 Gy zeigt der Log-Rank-Test, dass das Alter hier keinen signifikanten ($p > 0,05$) Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte.

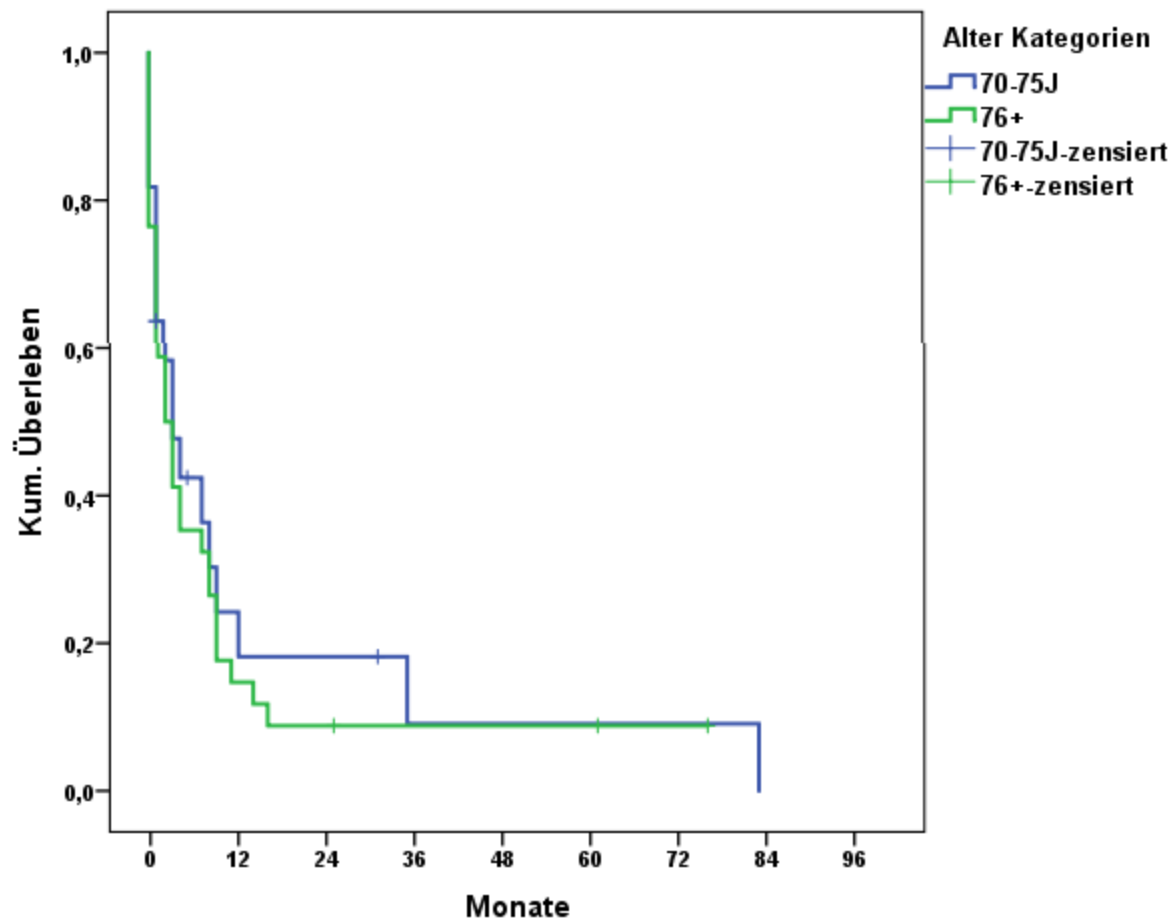


Abbildung 11: Überleben nach Altersgruppen bei palliativer GD mit ≤ 45 Gy (n=56)

Tabelle 31: Überleben nach Altersgruppen bei palliativer GD mit ≤ 45 Gy (n=56)

Median					
	Anzahl n	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
70-75 Jahre	22	3,000	1,391	0,274	5,726
>75 Jahre	34	2,000	0,972	0,095	3,905
Gesamt	56	3,000	0,788	1,455	4,545

Tabelle 32: Log-Rank-Test nach Altersgruppen und GD ≤ 45 Gy

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,341	1	0,559

Überleben nach Alter getrennt nach kurativer oder palliativer Zielsetzung

Die Analyse wurde separat nach den kurativer oder palliativer Zielsetzung durchgeführt. Für die Gruppe mit kurativer Zielsetzung (n=224) zeigt der Log-Rank-Test, dass die jeweiligen Altersgruppen einen signifikanten ($p < 0,05$) Einfluss hatten. Das Überleben für die ältere Patientengruppe (>75 Jahre) lag bei 23,00 Monate und das Überleben für die jüngere Patientengruppe (70-75 Jahre) bei 55,00 Monate. Mit jüngerem Alter ist somit ein besseres Gesamtüberleben einhergehend.

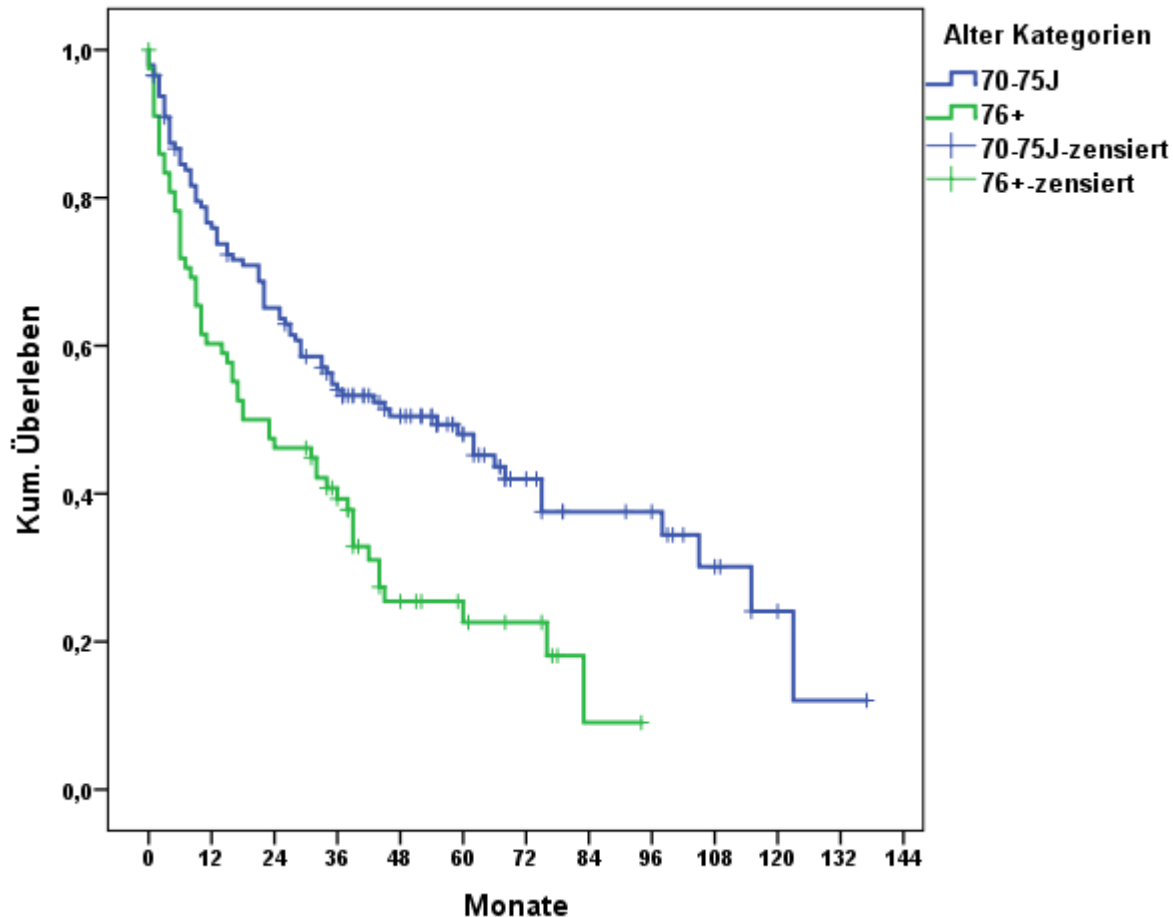


Abbildung 12: Überleben nach Altersgruppen in kurativer Zielsetzung (n=224)

Tabelle 33: Überleben nach Altersgruppen in kurativer Zielsetzung (n=224)

Median					
	Anzahl n	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
70-75 Jahre	145	55,000	11,040	33,362	76,638
>75 Jahre	79	23,000	8,237	6,856	39,144
Gesamt	224	35,000	4,810	25,572	44,428

Tabelle 34: Log-Rank-Test nach Altersgruppen in kurativer Zielsetzung

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	11,500	1	0,001

Für die Patientengruppe mit palliativer Zielsetzung (n=47) zeigt der Log-Rank-Test keine Signifikanz der Altersgruppen ($p > 0,05$). Das Überleben ist für die beiden Altersgruppen vergleichbar.

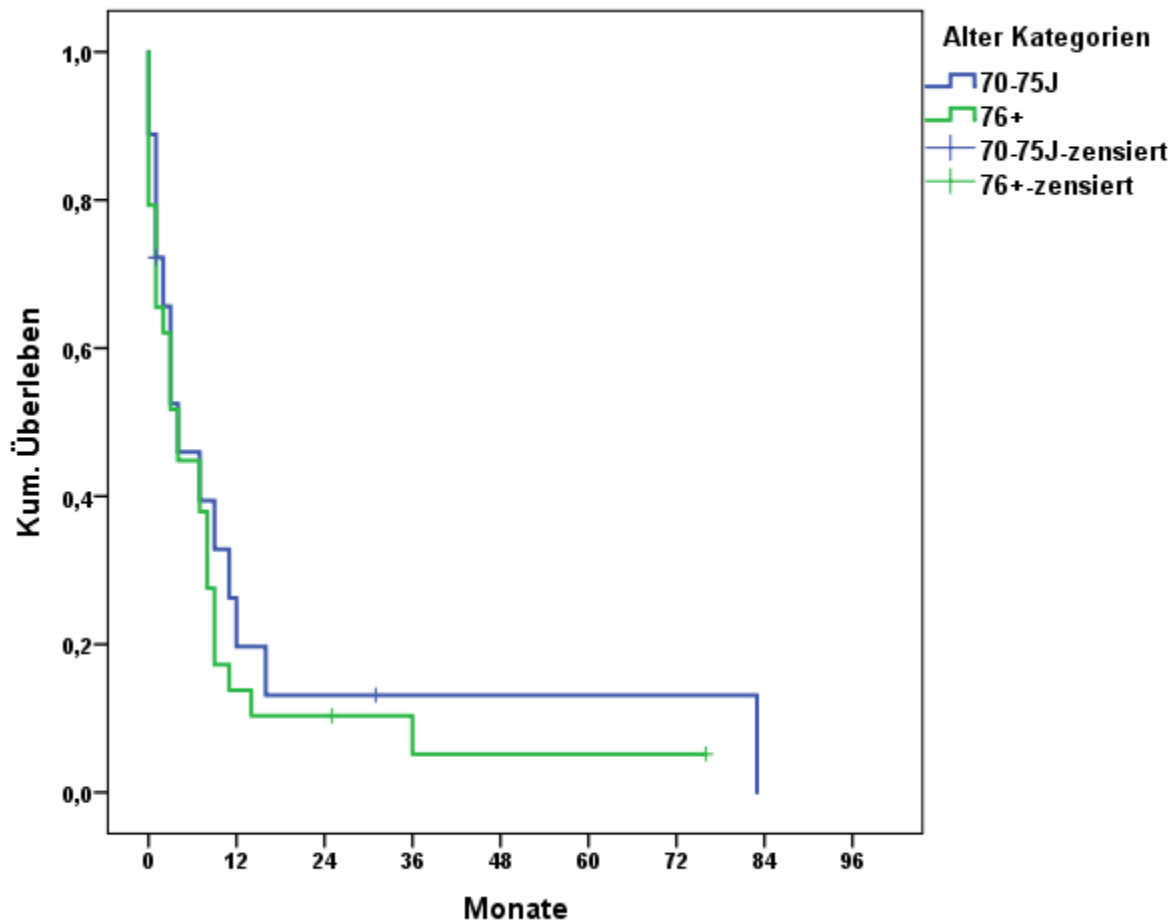


Abbildung 13: Überleben nach Altersgruppen in palliativer Zielsetzung (n=47)

Tabelle 35: Überleben nach Altersgruppen in palliativer Zielsetzung (n=47)

Median					
	Anzahl n	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
70-75 Jahre	18	3,000	1,391	0,274	5,726
>75 Jahre	29	2,000	0,972	0,095	3,905
Gesamt	47	3,000	0,788	1,455	4,545

Tabelle 36: Log-Rank-Test nach Altersgruppen in palliativer Zielsetzung

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,341	1	0,559

Überleben nach KI ≤60% und >60%

Bei der Analyse nach dem KI zeigt der Log-Rank-Test eine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen KI ≤60% und >60% (p <0,05). Das Überleben für die Patientengruppe mit KI ≤60% (n=89) lag bei 7,00 Monate und das Überleben für die Patientengruppe mit einem besseren KI >60% (n=150) bei 43,00 Monate.

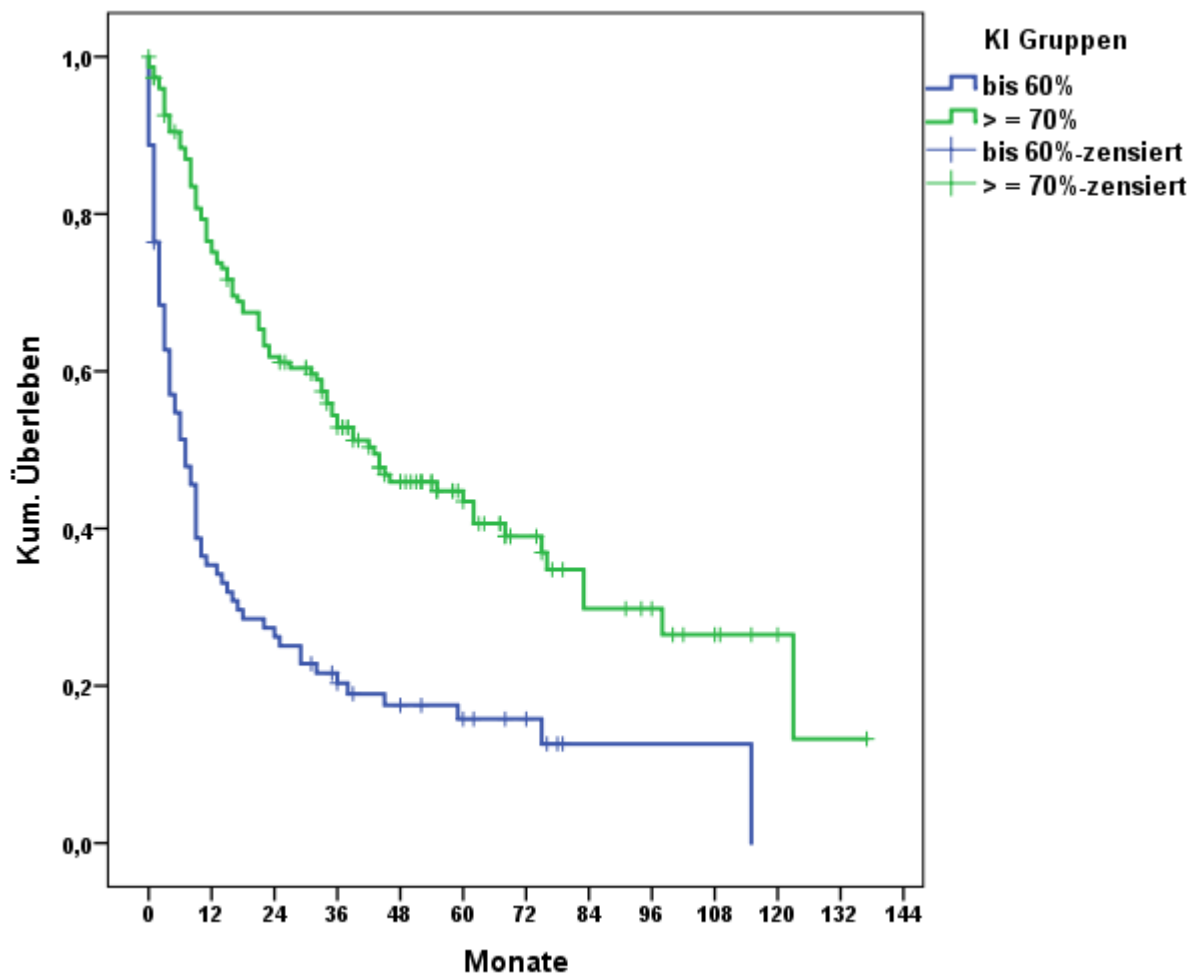


Abbildung 14: Überleben nach KI (n=239)

Tabelle 37: Überleben nach KI (n=239)

Median					
	Anzahl n	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze

≤60%	89	7,000	1,459	4,141	9,859
>60%	150	43,000	8,047	27,228	58,772
Gesamt	239	22,000	4,703	12,783	31,217

Tabelle 38: Log-Rank-Test nach KI

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	40,845	1	0,000

Überleben nach KI-Gruppen getrennt nach kurativer oder palliativer Zielsetzung

Die Analyse erfolgte hier nach dem Karnofsky-Index, KI und nach den beiden Therapieansätzen (kurativ vs. palliativ). Für die Patientengruppe mit kurativer Intention (n=198) zeigt der Log-Rank-Test, dass der KI einen signifikanten ($p < 0,05$) Einfluss hat. Das Überleben für die Patientengruppe mit einem KI $\leq 60\%$ (n=59) lag bei 10,00 Monate und das Überleben für die Patientengruppe mit einem KI $> 60\%$ (n=139) bei 45,00 Monate.

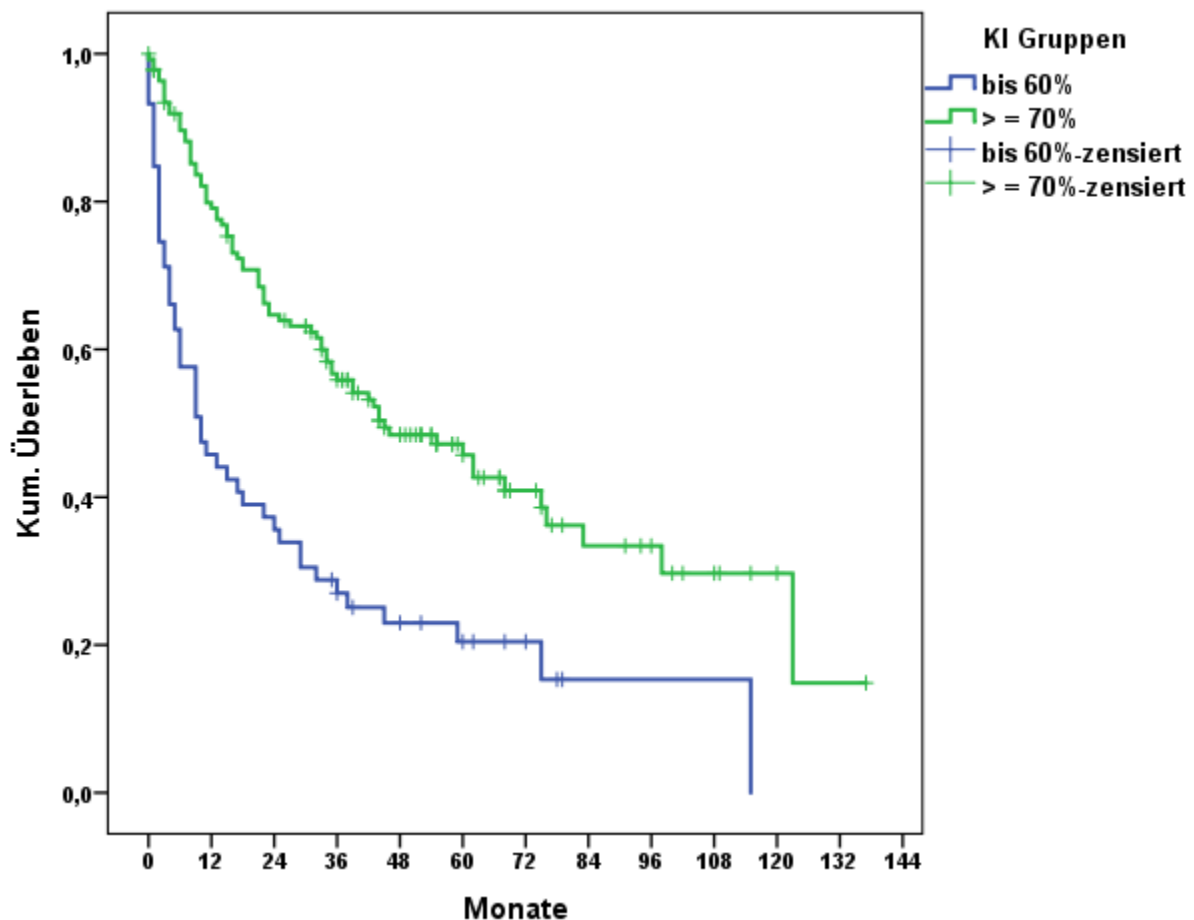


Abbildung 15: Überleben nach KI in kurativer Zielsetzung (n=198)

Tabelle 39: Überleben nach KI in kurativer Zielsetzung (n=198)

Median					
	Anzahl n	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
≤60%	59	10,000	3,356	3,422	16,578
>60%	139	45,000	8,827	27,700	62,300
Gesamt	198	34,000	5,827	22,580	45,420

Tabelle 40: Log-Rank-Test nach KI in kurativer Zielsetzung

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	21,822	1	0,000

Auch für die palliative Patientengruppe zeigt der Log-Rank-Test, dass der KI einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p < 0,05$) aufwies. Das Überleben für die Patientengruppe mit einem KI ≤60% lag bei 3,00 Monate und das Überleben für die Patientengruppe >60% bei 9,00 Monate.

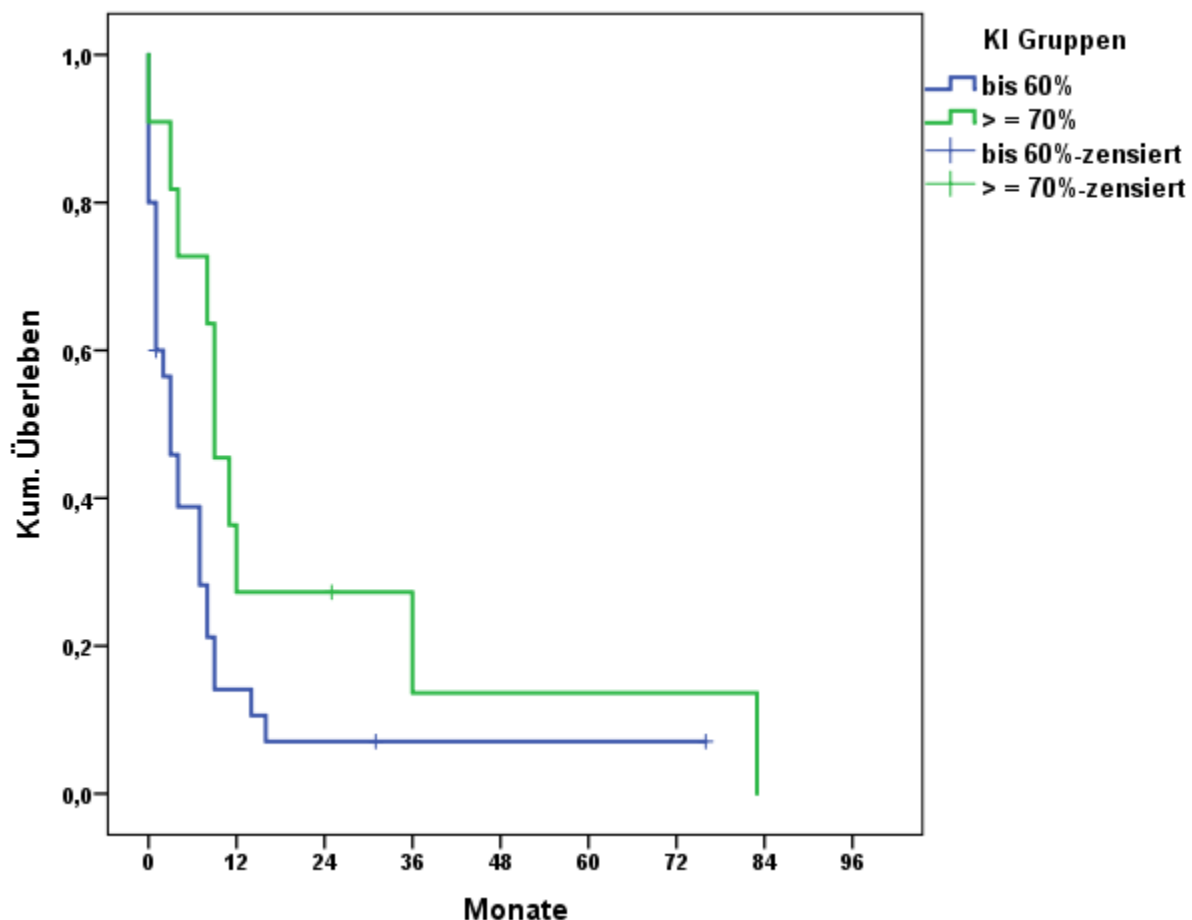


Abbildung 16: Überleben nach KI in palliativer Zielsetzung (n=41)

Tabelle 41: Überleben nach KI in palliativer Zielsetzung (n=41)

Median					
	Anzahl n	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
≤60%	30	3,000	1,044	0,953	5,047
>60%	11	9,000	1,651	5,763	12,237
Gesamt	41	4,000	2,078	0,000	8,073

Tabelle 42: Log-Rank-Test nach KI in palliativer Zielsetzung

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,966	1	0,046

4. Diskussion

Für die Behandlung älterer Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich existieren bis heute keine evidenzbasierten Leitlinien, die explizit auf die Unterschiede von älteren Patienten eingehen. In meiner Doktorarbeit wurde das GÜ von älteren Kopf-Hals-Tumor Patienten, die mit kurativer und palliativer R(C)T behandelt wurden, im Hinblick auf ihre Komorbiditäten und den Karnofsky-Index analysiert.

Eine aktuelle retrospektive Studie des Sun Yat-sen University Cancer Centers analysierte das Gesamtüberleben von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle <40 und ≥40-84 Jahre. Patienten über 85 Jahren sowie Patienten mit Exitus letalis innerhalb von 6 Monate nach Diagnose waren hier allerdings von der Analyse ausgeschlossen worden. In der Gruppe der jüngeren KHT Patienten waren signifikant mehr Frauen als in der älteren Gruppe vertreten (40,27% vs. 31,03%, $p < 0,001$). Sowohl das 5-Jahres-Gesamtüberleben mit 71% vs. 57% ($p < 0,001$) als auch das krankheitsspezifische Überleben (DSS) mit 72% vs. 58% ($p < 0,001$) waren bei Patienten unter 40 Jahren signifikant höherer als in der Gruppe der älteren Patienten. Diese Untersuchung zeigte auch, dass jüngere Patienten signifikant seltener einen Mundhöhlentumor im fortgeschrittenen Stadium hatten und dass ein jüngeres Patientenalter bei Diagnose ein unabhängiger Prädiktor für besseres Überleben darstellt (151).

Lop und Kollegen untersuchten 5469 Patienten im höheren Alter mit (lokal)fortgeschrittenem Kopf-Hals Plattenepithelkarzinom (152). Auch in dieser Studie

konnte mit zunehmendem Alter bei Diagnosestellung eine Abnahme des Gesamtüberlebens festgestellt werden. Dies passt auch zu den in dieser Arbeit erhobenen Daten und Resultaten.

Es gab keine altersbedingten Unterschiede im DSS bei Patienten <80 Jahre ($p=0,623$), während ältere Patienten ein signifikant schlechteres DSS aufwiesen. In der multivariablen Analyse konnten sie zeigen, dass Patienten im Alter von 80 bis 85 Jahren im Vergleich zu Patienten unter 80 Jahren ein 1,5-fach erhöhtes Risiko (95% KI: 1,19-1,89; $p=0,001$) und Patienten über 85 sogar ein 2,19-fach erhöhtes Risiko für einen krankheitsspezifischen Tod (95% KI: 1,68-2,87; $p<0,001$) hatten.

Somit nimmt ab 80 Jahren das DSS bei älteren Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals Plattenepithelkarzinomen signifikant ab. Die Autoren dieser Studie weisen aber auch darauf hin, dass eine kurative Therapie nicht alleine anhand des chronologischen Alters bei der Mehrzahl dieser älteren Patienten verweigert werden soll (152). In einer weiteren Studie wurde das Management und die Ergebnisse von lokoregional fortgeschrittenem (Stadium III-IVb) Kehlkopfkrebs bei älteren Patienten (88 Patienten, Alter >65 Jahre (ältere Patientengruppe)) und Patienten mit Alter ≤ 65 Jahre (Kontrolle) analysiert (153). Das mediane Follow-up betrug 55,3 Monate. Das Durchschnittsalter betrug 66 Jahre (Bereich 41–84) in der Gesamtkohorte und 72 Jahre (Bereich 66–84) in der älteren Kohorte. Die Mehrheit (98%) der älteren Patienten hatte mindestens eine Komorbidität (Adult Co-Morbidity Evaluation ACE27 1–3), bei 37% der Kontrollen ACE27=0 ($p=0,0001$). Ein guter ECOG Performance Score von 0 war nur bei 42% der älteren Patienten aber bei 79% der Kontrollgruppe ($p=0,0029$) vorhanden. Das klinische Stadium (TNM, 8 Ausgabe) war in 67% III, in 22% IVA und in 11% IVB. Die Behandlung bestand in 55% aus einer totalen Laryngektomie, in 29% aus einer Radiochemotherapie, in 9% aus einer alleinigen Strahlentherapie und in 7% aus einer konservativen Operation. Bei älteren Patienten betrug das krankheitsfreie 2-Jahres- und Gesamtüberleben 58% bzw. 74%. Eine multivariate Analyse, zeigte, dass Alter (HR 1,07, $p=0,0006$) und Tumorstadium (HR 0,27 für Stadium III vs. IV, $p=0,0005$) einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Die Daten in der hier präsentierten Doktorarbeit sind im Vergleich dazu schwer zu interpretieren, da nur verhältnismäßig wenige der Patienten (14,3 %) ein Larynxkarzinom aufwiesen.

Das Patientenalter wurde bereits in früheren Studien zu Krebserkrankungen untersucht. Bei Kopf-Hals-Tumor Patienten mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren erwies sich

das Alter als signifikanter Risikofaktor für einen nicht krebsbedingten Tod mit einer geschätzten HR von 1,05 pro Jahr (154).

Bislang waren ältere Patienten ≥ 70 Jahre mit lokal fortgeschrittenen KHT in prospektiven klinischen Studien nicht die primären Kandidaten für eine Behandlungsintensivierung zur Verbesserung des Überlebens, da eine Zunahme der Toxizität durch aggressiveren Therapieschemata ein großes Problem darstellen kann (155). Darüber hinaus wurde in den letzten Jahren eine De-Intensivierung der Behandlung mit weniger toxischen Strategien unter Beibehaltung guter onkologischer Ergebnisse angestrebt (156, 157). In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass der Überlebensvorteil durch eine kombinierte Radiochemotherapie im Vergleich zur Radiotherapie bei KHT-Patienten über 70 Jahren mit höherem Alter signifikant abnimmt (110). In der hier vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass ab einem Alter von 76 Jahren bei mit R(C)T behandelten KHT-Patienten/-innen im Vergleich zu Patient/-innen im Alter von 70-75 Jahren ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben besteht ($p < 0,05$). Das 1-Jahres-GÜ betrug 62%, 2-Jahres-GÜ 51% und 5-Jahres-GÜ 35%.

In Entwicklungsländern betrifft das orale Plattenepithelkarzinom vorwiegend ältere Männer, die Tabak rauchen. Männer hatten ein schlechteres erkrankungsspezifisches Überleben im Vergleich zu Frauen (HR 1,24, 95%-KI 1,08-1,43, $p = 0,003$). Aber ältere Frauen hatten unabhängig vom Alter ein ähnliches erkrankungsspezifisches Überleben wie Männer. Somit sind neben Alter auch Geschlecht, Tumorlokalisierung sowie Raucherstatus wichtige Prädiktoren für das Überleben, wobei das Geschlecht jedoch einer der wichtigsten Prädiktoren zu sein scheint, für Frauen im jungen und mittleren Alter mit günstigster Prognose (158). Der Einfluss von Geschlecht und Tumorlokalisierung wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

Eine online Umfrage durch die Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO) mit Zentren in 16 italienischen Regionen zur Therapie von älteren KHT Patienten wies ca. 89% kurative Behandlungen nach. In Radiation Oncology Departments gab es jedoch nur minimalen Zugang zu einer routinemäßigen geriatrischen Beurteilung bei Diagnosestellung. Wie in meiner Arbeit, war die Bestrahlung in moderner Technik erfolgt, hier als IMRT. Es bestanden erhebliche Unterschiede im Management der Kopf-Hals-Tumore von älteren Patienten, insbesondere hinsichtlich der klinischen Einschätzung des Patienten und der Ausdehnung des Zielvolumens. Diese Umfrage zeigte die Notwendigkeit, eine prospektive Studie zu entwerfen, um eine einheitliche

Behandlungsstrategie bereitzustellen und einen effektiven patientenzentrierten Ansatz zu definieren (159). Analog zu der in der Literatur angegebenen hohen Rate an kurativen Therapien konnten auch in dieser Arbeit in 82,1% der Fälle kurativ behandelt werden, wobei primär VMAT (64,8%) und nachrangig IMRT (25,6%) eingesetzt wurde. Die mittlere Bestrahlungsdosis betrug 64,11Gy.

In einer weiteren Studie wurde das palliative Setting mit hypofraktionierter RT (30 Gy/ 10 Fraktionen, IMRT) ohne systemische Therapie bei älteren Kopf-Hals-Tumor Patienten (75 Patienten, Durchschnittsalter 80, 70,7% Männer) analysiert. 81,3% der Patienten hatten eine Erkrankung im Stadium III/ IV und 72% wiesen mindestens zwei Komorbiditäten auf. Die lokale Kontrolle nach 12 und 24 Monaten betrug sehr gute 72,8% (95% KI 62-85,5) bzw. 51,7% (95% KI 38,1-70,1). Das progressionsfreie Überleben (PFS) nach 12 und 24 Monaten betrug 47,7% (95% KI 37,4-60,8) bzw. 41% (95% KI 15-36,4). Akute und späte Toxizitäten Grad 3 oder höher traten bei nur 8% bzw. 4% der Patienten auf. Das hypofraktionierte Therapieregime scheint in dieser Arbeit wirksam und gut verträglich zu sein und könnte eine Alternative zu anderen Palliativstrategien für Patienten darstellen, die für eine kurative mehrwöchige RT als ungeeignet gelten (160).

In meiner retrospektiven Arbeit sind lediglich 17,3% der Gesamtkohorte palliativ behandelt worden, davon war nur zirka ein Drittel (38,8%) der Patienten unter 85 Jahre alt und in 44,4% mit einem CCI ≥ 6 multimorbide. Zusätzlich hatten 85,11% ein fortgeschrittenes Tumorleiden im Stadium IV. Das GÜ nach 12 und 24 Monaten war mit 14% und 11% deutlich schlechter im Vergleich zu der vorher zitierten Arbeit. Die Daten müssen mit Vorsicht interpretiert werden, aufgrund der zuvor genannten Faktoren.

In einer amerikanischen Studie, zeigte eine Analyse des Überleben anhand von Patientendaten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-und Halsbereich aus der National Cancer Database (NCDB), dass Patienten/-innen, die eine palliative Behandlung erhielten, in der Regel signifikant häufiger über 64 Jahre alt waren, dunkelhäutig, einen Charlson/Deyo Score ≥ 3 , ein Hypopharynxkarzinom und ein Tumorstadium III-IV aufwiesen ($p < 0,05$). Patienten wurden signifikant häufiger palliativ behandelt, wenn sie eine Operation ablehnten und sich einer Radio(chemo)therapie unterzogen ($p < 0,001$) als Patienten, die sich einer Operation unterzogen und eine Radio(chemo)therapie ablehnten ($p = 0,006$). Zusammenfassend ist in dieser Studie zur KHT-Onkologie gezeigt worden, dass die palliative Behandlung häufiger bei älteren, nicht-weißen, Medicaid (Gesundheitsfürsorgeprogramm für bestimmte Personengruppen) und nicht chirurgisch behandelten KHT-Patienten eingesetzt wurde (161).

Eine multivariable Analyse ergab, dass ein Alter von 50 Jahren oder älter (angepasste Hazard Ratio [aHR] 1,263; 95% KI 1,104-1,445; $p < 0,001$), ein Alter über 70 Jahren (aHR 2,183; 95% KI 1,801-2,654, $p < 0,001$), eine Pneumonie (aHR 1,946; 95% KI 1,636-2,314; $p < 0,001$), eine Sepsis (aHR 3,005; 95% KI 2,503-3,607; $p < 0,001$), eine Hemiplegie (aHR, 1,430; 95% KI, 1,085-1,884; $p = 0,01$), das Vorliegen einer mittelschweren oder schweren Nierenerkrankung (aHR, 2,054; 95%-KI, 1,643-2,568; $p < 0,001$), eine Leukämie (aHR, 4,541; 95% KI, 1,132-8,207; $p = 0,03$) und ein metastasierendes Nicht-Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals Region (aHR, 1,457; 95% KI, 1,292-1,644; $p < 0,001$) signifikante Risikofaktoren für die 90-Tage-Mortalität waren. Nach Abschluss der kurativen Radiochemotherapie verstarben 1068 von 16029 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom innerhalb von 90-Tagen (Taiwan Cancer Registry Database) (162). Diese Arbeit zeigt eindrucksvoll, dass mit zunehmendem Alter die Patienten nach der anstrengenden RCT/ RT häufiger an anderen Ursachen als den KHT starben. In einer japanischen Studie stieg das Risiko für einen nicht krebsbedingten Tod bei Kopf-Hals-Tumor Patienten ab 76 Jahren mit einer HR von 2,59 an, ohne dass die KHT-bedingte Todesursache signifikant anstieg (163).

Amini et al. untersuchten Patienten mit nicht-metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals Region (National Cancer Database), die eine Therapie ablehnten. Im Vergleich zu den 230424 behandelten Patienten in Form von OP, Radio- oder Chemotherapie berichteten 2965 (1,3%) die Therapie abgelehnt zu haben. Zu den Prädiktoren einer höheren Wahrscheinlichkeit die Therapie abzulehnen, gehörten das Alter des Patienten, weibliches Geschlecht, afroamerikanische oder andere Ethnien, nicht private Versicherungen, schwerwiegende Komorbiditäten, fortgeschrittene Krankheiten und ein Wohnsitz ferner von der Behandlungseinrichtung ($p < 0,05$). Patienten mit Krebs in der Vorgeschichte, spanischer Abstammung, Patienten, die in akademischen Zentren behandelt wurden, und Patienten aus Ländern mit höherem Einkommen lehnten die Therapie mit geringerer Wahrscheinlichkeit ab ($p < 0,05$). Patienten, die eine definitive Therapie verweigerten, hatten ein deutlich schlechteres Überleben (Median 79,1 vs. 8,7 Monate, $p < 0,001$) (164).

Baxi et al. reevaluierten den Einfluss des Alters auf die Lebensqualität (QoL) von Patienten mit lokal fortgeschrittenen HPV-positiven oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen (185 Patient/-innen, Befragung von 185 Patienten 12 Monate nach Radiatio). Es wurde hierbei zwischen jüngeren (< 65) und älteren (≥ 65) Patienten unterschieden. Es gab keinen signifikanten Unterschied in den globalen QoL-Werten von

EQ-5D (Messinstrument zur Erhebung des Gesundheitszustandes) nach Alter ($p=0,53$). Patienten ab 65 Jahren berichteten über vermehrte Immobilität ($p<0,01$), Problemen bei der sozialen Nahrungsaufnahme ($p<0,0001$) und über Husten ($p<0,01$). Trotz ähnlicher allgemeiner Lebensqualität haben ältere Überlebende nach Kopf-Hals-Tumoren möglicherweise mehr Mobilitätsprobleme und Probleme mit der sozialen Ernährung als jüngere Überlebende und verdienen unbedingt weitere Beachtung (165). Diese Aspekte der Lebensqualität sollte bei älteren Patienten weiter bewertet und in das Therapie- bzw. Nachsorgekonzept mit integriert werden. Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit wurden diese Aspekte der Lebensqualität nicht berücksichtigt.

Lu, Ngyuen und Kollegen untersuchten ältere Patienten mit lokal-fortgeschrittenen Oropharynxkarzinomen mit bekanntem HPV-Status ($n=1141$ HPV+, 824 HPV-). Diese erhielten zu 62% eine RCT. In der multivariablen Analyse war die RCT im Vergleich zur alleinigen RT mit einem verbesserten Überleben bei älteren Patienten assoziiert (HR = $0,74$, 95% KI: $0,64-0,86$, $p<0,001$). RCT war sowohl in HPV-positiven (HR= $0,80$, 95% KI: $0,64-1,00$, $p=0,05$) als auch in HPV-negativen (HR= $0,69$, 95% KI: $0,56-0,85$, $p<0,001$) Untergruppen mit einem verbesserten Überleben verbunden. Es gab keine signifikante Wechselwirkung zwischen dem HPV-Status und dem Einfluss der RCT auf das Überleben ($p=0,57$). Trotz der postulierten Strahlenempfindlichkeit von HPV-positiven Oropharynxkarzinomen und der Herausforderungen bei der Applikation von RCT an ältere Patienten war die simultane RCT bei älteren Patienten mit HPV-positiven wie auch bei HPV-negativen Oropharynxkarzinomen mit einem verbesserten Überleben verbunden. Da die Inzidenz von HPV-positiven Oropharynxkarzinomen bei älteren Patienten weiter zunimmt, sind weitere Studien erforderlich, um optimale Therapiestrategien in dieser Population zu untersuchen (166). In meiner Arbeit sind 13,2% Patienten mit Oropharynxkarzinomen eingeschlossen worden, der HPV-Status wurde nicht flächendeckend untersucht, da erst ab 2019 (8. Version TNM) der HPV-Status in die Tumorklassifikation eingegangen ist.

Zandberg et al. untersuchten das Gesamtüberleben und die Toxizität nach definitiver Bestrahlung mit gleichzeitiger Gabe von Cetuximab im Vergleich zur Bestrahlung mit gleichzeitiger zytostatischer Therapie bei älteren Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Halses (SEER-Medicare Datenbank). Radiotherapie in Kombination mit Cetuximab war mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben im Vergleich zur Radiochemotherapie mit Zytostatika (82% Platin, $p<0,005$) und einem vergleichbarem GÜ

wie die alleinige RT ($p=0,21$) assoziiert. Das 5-Jahres-GÜ betrug 46% für RCT, 35% für Cetuximab-RT und 32% für die alleinige RT. Bei einem CCI von 2 vs. 0 zum Diagnosezeitpunkt wurde primär Cetuximab vs. Zytostatikatherapie gegeben. Die multivariable Cox-Regression zeigte, dass Cetuximab mit einem höheren Sterberisiko im Vergleich zur Zytostatikatherapie ($HR=1,23$, 95%-KI 1,07-1,42; $p=0,005$) assoziiert war. In den ersten 12 Monaten nach der Tumordiagnose gab es keine Unterschiede in Bezug auf das Auftreten von Dysphagie, PEG-Abhängigkeit, Pneumonie und Gewichtsverlust. Man schlussfolgerte, dass bei älteren Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals Region eine kombinierte Chemotherapie mit RT angewendet werden sollte (167). Folglich kann man sagen, dass auch bei älteren Patienten eine RCT besser ist als RT oder eine Cetuximab-RT. In meiner Arbeit kam Cetuximab mit 6,2% nur selten zum Einsatz, wobei in der kurativen Situation häufig RCT appliziert wurde. Es wurde nicht untersucht, ob es einen Unterschied gab zwischen denen mit RCT vs. RT.

Eine niederländische Studie untersuchte wie sich Behandlungsmuster und Überlebensraten in den letzten 20 Jahren bei älteren Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom verändert haben. Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften, Behandlungsdaten und 5-Jahres-Überlebensdaten wurden aus dem niederländischen Krebsregister von Patienten im Alter von ≥ 60 Jahren erhoben. Man stellte fest, dass die Behandlung von Mundhöhlenkrebs sich im Laufe der Zeit nicht änderte, während sich das Überleben signifikant um 4% von 54% auf 58% verbesserte ($p=0,03$). Die Behandlung von oropharyngealem und hypopharyngealem Krebs verlagerte sich in Richtung nicht-chirurgisch im Sinne einer Radio(chemo)therapie, wobei sich das Überleben vom Patienten mit Oropharynxkarzinomen signifikant um 20% (von 31% auf 51%, $p<0,01$) bzw. mit Hypopharynxkarzinomen von 26% auf 34% ($p<0,01$) verbesserte. Die Behandlung von Kehlkopfkrebs änderte sich in Richtung Operation im Stadium I und nicht-chirurgischer Behandlung im Stadium III und IV. Das Überleben im Kehlkopfkrebsstadium I blieb bei einer relativen Überlebensrate von etwa 90% stabil und ist somit günstig. Das Überleben änderte sich im Stadium III nicht signifikant von 54% auf 49% (168).

Zusammenfassend kann man anhand dieser Daten sagen, dass das relative Überleben sich bei älteren Patienten an allen Tumorlokalisationen mit Kopf- und Halskrebs erhöhte, mit Ausnahme von Kehlkopfkrebs. Bei oropharyngealem, hypopharyngealem und lokal-fortgeschrittenem Larynxkarzinom wurde eine Verschiebung hin zu nicht-chirurgischen Behandlungsmodalitäten in Richtung der RCT oder RT beobachtet (168).

Das Ziel einer weiteren Studie zu älteren Patienten mit Kopf-Hals-Tumor war es einen klinisch realisierbaren prognostischen Scores auf der Grundlage leicht zugänglicher klinischer Daten zu erstellen, um die Therapieentscheidungsfindung zur Radio(chemo)therapie bei dieser Patientengruppe zu unterstützen. In der Arbeit von Rühle et al. wurden 284 ältere Patienten mit KHT (≥ 65 Jahre), die sich einer kurativen Radio(chemo)therapie unterzogen, für die Entwicklung eines Scores zur Vorhersage des Gesamtüberlebens untersucht. Eine zweite externe Kohorte von 217 älteren KHT-Patienten, die eine RCT erhielten, wurde zur Validierung herangezogen. In der Multivariatanalyse war der Karnofsky-Index (HR=2,654; $p < 0,001$), der Charlson-Komorbiditäts-Index (HR=2,598; $p < 0,001$) und der C-Reaktive Protein Wert (CRP, HR=1,634; $p = 0,068$) für das GÜ von prognostischem Einfluss. Basierend auf einem Beta-Regressionskoeffizienten wurde ein Gesamtüberlebens-Score unter Einbezug von Leistungsstatus, Komorbiditätsbelastung und CRP-Spiegels erstellt, welcher zu drei Patientengruppen mit signifikant unterschiedlichen Überleben führte. Das mediane GÜ für die 3 Gruppen betrug 107, 28 bzw. 6 Monate ($p < 0,001$). Der entwickelte Score konnte auch in der externen Validierungskohorte ($p = 0,005$) signifikant zwischen einer günstigen (medianes GÜ = 130 Monate), mittleren (29 Monate) und ungünstigen Prognose (9 Monate) unterscheiden. In deren Arbeit wurde ein neuartiger und validierter prognostischer Score vorgeschlagen der auf leicht zugänglichen klinischen Daten basiert und eine Einstufung zwischen prognostischen Gruppen älterer KHT-Patienten ermöglicht, wenn sie eine RCT erhalten bzw. wie sehr oder wie wenig sie von dieser intensiven Therapie profitieren könnten. Das abgeleitete Nomogramm für die Vorhersage des 2-Jahres- und 4-Jahres-GÜ kann die Entscheidungsfindung für diese gefährdete Patientengruppe unterstützen (169).

Eine Übersichtsarbeit zum Therapiemanagement älterer Patienten mit lokal fortgeschrittenem KHT legt nahe, dass neben dem chronologischen Alter auch der biologische Phänotyp des Patienten als Richtlinie für den bestmöglichen Behandlungsansatz in Bezug auf Aggressivität der Therapie und Wahrscheinlichkeit der Verträglichkeit in Bezug auf das onkologische Ergebnis und die Begrenzung der Nebenwirkungen berücksichtigt werden sollte (9). Das biologische Syndrom ist ein Surrogatmarker für die Gebrechlichkeit der meist älteren Patienten und ist definiert durch eine reduzierte Resistenz oder Reserve gegenüber Stressoren, die zu einem erhöhten Risiko für Stürze, Behinderung, Krankenhausaufenthalt und Tod führen (12). Die

gebrechlichen, unfitten, älteren KHT-Patienten sollten gegebenenfalls mit lediglich symptomkontrollierender palliativer RT oder palliativer Pflege behandelt werden (9).

Da die Mehrheit der palliativ behandelten Patienten in dieser Doktorarbeit älter als 75 Jahre war, 63,8% einen eingeschränkten KI $\leq 60\%$ hatten und 42,6% multiple Komorbiditäten (CCI ≥ 6 Pkt.) aufwiesen, war die Überlebenszeit nach palliative R(C)T auf geschätzten median 3 Monaten begrenzt.

Weiterhin bleibt die Demaskierung der fitten älteren, mäßig fitten älteren und gebrechlichen älteren Patienten eine Herausforderung. Durch die Anwendung einer CGA bei Krebspatienten im Alter ab 70 Jahren fand eine dänische Studiengruppe heraus, dass bis zu 87% der Patienten mit Krebsarten, die häufig bei älteren Patienten auftreten und oft mit Komorbiditäten verbunden sind, entweder vulnerabel oder gebrechlich waren. In diese Studie wurden Patienten mit Lungenkrebs, kolorektalem Karzinom, gastrointestinalem Karzinom und 14,6% mit Kopf-Hals Tumore eingeschlossen (170). Der Nutzen von CGA für ältere HNC-Patienten wird derzeit in laufenden Studien wie GEROP (NCT03053310) oder ELAN-ONCOVAL (NCT03614936) untersucht. Kürzlich wurde für eine CGA ein geschätzter mittlerer Zeitrahmen von 51 Minuten pro Patient mit zusätzlichen 5-10 min für die Berechnung der Scores beschrieben (170). Eine CGA wurde in meiner Arbeit nicht durchgeführt. Als Basisevaluation wurde lediglich der Leistungsstatus (KI) und die vor der Strahlentherapie bestehenden Komorbiditäten der Patienten erfasst, um die Fitness, Vulnerabilität oder Gebrechlichkeit des Patienten einzuschätzen und in die Therapieentscheidungsfindung einzubeziehen. Der Leistungsstatus, z. B. der Karnofsky-Score, ist nachweislich von prognostischer Bedeutung für den Verlauf der Krebserkrankung in jedem Patientenalter (7). In Übereinstimmung mit der Literatur konnte ich in meiner Arbeit zeigen, dass in der kurativen Patientenkohorte ein reduzierter KI ab 60% oder geringer zu einem schlechteren Überleben führte. Über das Alter und den KI hinaus zeigte das Vorhandensein multipler Komorbiditäten (repräsentiert durch einen CCI < 6) einen signifikant negativen prognostischen Einfluss auf das GÜ derer Patienten die eine palliative R(C)T erhielten.

In einer großen SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results)-Medicare linked database Studie zu älteren KHT-Patienten wurde eine hohe Prävalenz von Komorbiditäten wie Hypertonie, Hyperlipidämie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung und Diabetes mellitus zum Zeitpunkt der Tumordiagnose und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung krebsbedingter Komorbiditäten wie z. B. Dysphagie, Gewichtsverlust oder Pneumonie nach der Behandlung beobachtet (171). Beide Befunde sind mit einem

signifikant erhöhten Sterberisiko bei KHT-Patienten in jedem Alter verbunden (172). Ryu und Kollegen, zeigten, dass Komorbiditäten konkurrierende Nicht-Krebs-Risikofaktoren für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals Region sein können (173).

Darüber hinaus machten Komorbiditäten (14%), behandlungsbedingte akute (9%) und späte Toxizität (3%) eine konkurrierende 5-Jahres-Todesursachenrate von 4,1, 4,6 und 1,3% bei lokal-fortgeschrittenen KHT-Patienten aus, die mit RCT behandelt wurden (154).

Limitationen

Mehrere Limitationen der vorliegenden Arbeit sind anzuführen. Insbesondere führte der retrospektive Charakter zu Unterschieden in den Ausgangscharakteristika der Patienten in der kurativen R(C)T-Kohorte. Diverse Charakteristika wie die Raucheranamnese, der Ernährungs- und der Funktionsstatus waren nicht verfügbar. Auch der HPV-Status wurde nicht flächendeckend untersucht, da erst ab der 8. Version der TNM-Klassifikation in diese eingegangen wurde. Außerdem schränkte die relativ kleine Patientenzahl im palliativen Setting die Analyse stark ein. Sowie ein Fehlen eines geriatrischen Assessments (z.B. zusätzliche schnelle weitere Leistungsmessungen wie die Messung der Handkraft), wobei diese leicht in die tägliche Routine integriert werden könnte. Analysen zur lokoregionalen Kontrolle, Fernmetastasierung, Zweitkarzinom oder Rezidiv wurden nicht untersucht.

Der Einfluss von Toxizität und Therapieunterbrechungen auf das Überleben konnte nicht untersucht werden.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ältere Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren nach wie vor eine Herausforderung für die Therapie darstellen und das Überleben multifaktoriell beeinflusst wird. Diese Patientengruppe kann durchaus von einer kurativen intensitätsvariablen Radiochemotherapie oder Radiotherapie (GD>45 Gy) mit gutem Überleben profitieren. Bei Patienten mit multiplen Komorbiditäten, reduziertem KI und deutlich fortgeschrittenem Alter ist die Indikation für eine intensive R(C)T vorsichtig zu stellen. Gebrechliche ältere Patienten, die mit Strahlentherapie behandelt wurden, zeigten eine eingeschränkte Überlebensrate. Es ist davon auszugehen, dass geriatrische Basisassessments helfen können die klinische Behandlung besser zu steuern.

5. Literaturverzeichnis

1. U.S. Department of Health and Human Services. Washington DUSCB. Administration on Aging: Aging Statistics 2016
2. Ortman JM VV, Hogan H. An aging nation: the older population in the United States. US Census Bureau. 2016.
3. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. CA: a cancer journal for clinicians. 1997;47(1):5-27.
4. Barnes B. B-SN, Dahm S., Fiebig J., Franke M., Gurung-Schönfeld I., Haberland J., Kraywinkel K., Wienecke A. Krebs in Deutschland für 2015/ 2016. Robert Koch Institut - Zentrum für Krebsregisterdaten 2015.
5. Koch WM, Patel H, Brennan J, Boyle JO, Sidransky D. Squamous cell carcinoma of the head and neck in the elderly. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 1995;121(3):262-5.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA: a cancer journal for clinicians. 2020;70(1):7-30.
7. Datema FR, Ferrier MB, van der Schroeff MP, Baatenburg de Jong RJ. Impact of comorbidity on short-term mortality and overall survival of head and neck cancer patients. Head & neck. 2010;32(6):728-36.
8. Richardson K, Fox, C., Maidment, I., Steel, N., Loke, Y. K., Arthur, A., Myint, P. K., Grossi, C. M., Mattishent, K., Bennett, K., Campbell, N. L., Boustani, M., Robinson, L., Brayne, C., Matthews, F. E., Savva, G. M. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. BMJ (Clinical research ed). 2018;361:k1315.
9. Porceddu SV, Haddad RI. Management of elderly patients with locoregionally confined head and neck cancer. The Lancet Oncology. 2017;18(5):e274-e83.
10. Tinetti ME, Williams TF, Mayewski R. Fall risk index for elderly patients based on number of chronic disabilities. The American journal of medicine. 1986;80(3):429-34.
11. Lawton MP. Scales to measure competence in everyday activities. Psychopharmacology bulletin. 1988;24(4):609-14.
12. Fried LP, Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., McBurnie, M. A. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences. 2001;56(3):M146-56.

13. Reid BC, Alberg, A. J., Klassen, A. C., Samet, J. M., Rozier, R. G., Garcia, I., Winn, D. M. Comorbidity and survival of elderly head and neck carcinoma patients. *Cancer*. 2001;92(8):2109-16.
14. Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG, Magrin J, Ikeda MK, Kowalski LP. Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(4):1449-57.
15. Zabrodsky M, Calabrese, L., Tosoni, A., Ansarin, M., Giugliano, G., Bruschini, R., Tradati, N., De Paoli, F., Tredici, P., Betka, J., Chiesa, F. Major surgery in elderly head and neck cancer patients: immediate and long-term surgical results and complication rates. *Surgical oncology*. 2004;13(4):249-55.
16. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D, Licitra L. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2015;51(15):2130-43.
17. Metges JP, Eschwege F, de Crevoisier R, Lusinchi A, Bourhis J, Wibault P. Radiotherapy in head and neck cancer in the elderly: a challenge. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2000;34(3):195-203.
18. Pignon T, Horiot JC, Van den Bogaert W, Van Glabbeke M, Scalliet P. No age limit for radical radiotherapy in head and neck tumours. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1996;32a(12):2075-81.
19. Mitsuhashi N, Hayakawa, K., Yamakawa, M., Sakurai, H., Saito, Y., Hasegawa, M., Akimoto, T., Hayakawa, K., Niibe, H. Cancer in patients aged 90 years or older: radiation therapy. *Radiology*. 1999;211(3):829-33.
20. Gomez-Millan J. Radiation therapy in the elderly: more side effects and complications? *Critical reviews in oncology/hematology*. 2009;71(1):70-8.
21. Boje CR, Dalton, S. O., Primdahl, H., Kristensen, C. A., Andersen, E., Johansen, J., Andersen, L. J., Overgaard, J. Evaluation of comorbidity in 9388 head and neck cancer patients: a national cohort study from the DAHANCA database. *Radiother Oncol*. 2014;110(1):91-7.
22. El-Deiry MW, Futran ND, McDowell JA, Weymuller EA, Jr., Yueh B. Influences and predictors of long-term quality of life in head and neck cancer survivors. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2009;135(4):380-4.
23. Terrell JE, Ronis, D. L., Fowler, K. E., Bradford, C. R., Chepeha, D. B., Prince, M. E., Teknos, T. N., Wolf, G. T., Duffy, S. A. Clinical predictors of quality of life in

- patients with head and neck cancer. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 2004;130(4):401-8.
24. Teymoortash A, Ferlito A, Halmos GB. Treatment in elderly patients with head and neck cancer : A challenging dilemma. HNO. 2016;64(4):217-20.
 25. Jens Huppelsberg KW. Kurzlehrbuch Physiologie. Thieme.3. Auflage.
 26. Ryan AA. Medication compliance and older people: a review of the literature.
 27. Batchelor WB, Anstrom, K. J., Muhlbaier, L. H., Grosswald, R., Weintraub, W. S., O'Neill, W. W., Peterson, E. D. Contemporary outcome trends in the elderly undergoing percutaneous coronary interventions: results in 7,472 octogenarians. National Cardiovascular Network Collaboration. Journal of the American College of Cardiology. 2000;36(3):723-30.
 28. Holt S, Schmiel S, Thurmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(31-32):543-51.
 29. Nananda Col MJEF, MD; Penelope Kronholm, MD. he Role of Medication Noncompliance and Adverse Drug Reactions in Hospitalizations of the Elderly. 1990.
 30. Wang ZH, Yan, C., Zhang, Z. Y., Zhang, C. P., Hu, H. S., Tu, W. Y., Kirwan, J., Mendenhall, W. M. Impact of salivary gland dosimetry on post-IMRT recovery of saliva output and xerostomia grade for head-and-neck cancer patients treated with or without contralateral submandibular gland sparing: a longitudinal study. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011;81(5):1479-87.
 31. Lopez-Palop R CP, Frutos A, Cordero A, Nunez D, Toro M, Bertomeu-Martinez V. Safety and efficacy of coronary drug-eluting stents in octogenarians. Revista espanola de cardiologia 2009;2009;62(11):1250-9.
 32. M. Buriana ESG, V. Kornek. Fortschritte in der Behandlung von HNO-Tumoren. Onkologie. 2002:26–30.
 33. Albrecht Michael Hofmann B, Boots, Foth. Nachweis der Feldkanzerisierung im oberen Aerodigestivtrakt mit Hilfe des Mikrokerntestes. 2000.
 34. Andrew Z. Keller DMD, M.P.H., and Milton Terris, M.D., M.P.H., F.A.P.H.A. The assoziation of alcohol and tabacco with cancer of the mouth and pharynx. AJPH. 1965;55 No 103.
 35. L.A. Moreno-Lopez, G.C. Esparza-Gomez, A. Gonzalez-Navarro, R. Cerero-Lapedraa, M.J. Gonzalez-Hernandez, V. Dominguez-Rojas. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. Oral oncology. 2000:170-4.

36. Condict Moore M. Cigarette Smoking and Cancer of the Mouth, Pharynx, and Larynx. *Jama the Journal of the American Medical Association*. 1971;218 No 4.
37. Wagner S, Reder H, Sharma SJ, Würdemann N, Wittekindt C, Klußmann JP. HPV-associated oropharyngeal cancer-incidence, trends, diagnosis, and treatment. *Der Urologe Ausg A*. 2018;57(12):1457-63.
38. Bibhu R. Das, Jatin K. Nagpal. Understanding the biology of oral cancer. *Med Sci Monit*. 2002:258-67.
39. Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt EB, Bladstrom A, Goran Hansson B, Andersson G. Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol*. 2005;125(12):1327-36.
40. M. Tisch GE, J. Zöler, H. Maier. *Mundhöhlenkrebs bei Maschnenarbeitern*. 1996.
41. Eduardo L. Franco LLD, Décio S. Pinto, Valéria Lombardo and Hirde Contesini. Race and gender influences on the survival of patients with mouth cancer. *J clio Epidemiol*. 1993;46:37-46.
42. Homann N TJ, Meurmann JH. Increased salivary acetaldehyde levels in heavy trinkers and smokers: A microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis* 21. 2000;663-668.
43. J. P. Shah NWJaJGB. oral cancer. *British Journal of Surgery*. 2003;90(10):1308-9.
44. Wu XC, Zheng YF, Tang M, Li XF, Zeng R, Zhang JR. Association Between Smoking and p53 Mutation in Oesophageal Squamous Cell Carcinoma: A Meta-analysis. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2015;27(6):337-44.
45. Brennan JA, Boyle, J. O., Koch, W. M., Goodman, S. N., Hruban, R. H., Eby, Y. J., Couch, M. J., Forastiere, A. A., Sidransky, D. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England journal of medicine*. 1995;332(11):712-7.
46. Pao-Hsin Liao Y-CC, Ming-Fa Huang, Kuo-Wei Tai, Ming-Yung Chou. Mutation of p53 gene codon 63 in saliva as a molecular marker for oral squamous cell carcinomas. *Oral oncology*. 2000;36:272-6.
47. Braakhuis JM TM, Leemans CR. Second primary tumors and field canceration in oral and oropharyngeal cancer: molekular techniques provide new insights and definations. *Head & Neck* 2. 2002;198-206.
48. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics, 2002*. CA: a cancer journal for clinicians. 2005;55(2):74-108.

49. Syrigos KN, Karachalios D, Karapanagiotou EM, Nutting CM, Manolopoulos L, Harrington KJ. Head and neck cancer in the elderly: an overview on the treatment modalities. *Cancer treatment reviews*. 2009;35(3):237-45.
50. Huang SH, O'Sullivan, B., Waldron, J., Lockwood, G., Bayley, A., Kim, J., Cummings, B., Dawson, L. A., Hope, A., Cho, J., Witterick, I., Chen, E. X., Ringash, J. Patterns of care in elderly head-and-neck cancer radiation oncology patients: a single-center cohort study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;79(1):46-51.
51. Bamberg M, Molls M, Sack H, Budach V, Stromberger C, Werner JA. *Radioonkologie - Klinik. Kapitel: Rachen* 2009. 2009;2. Auflage(164-206).
52. Argiris A, Karamouzis, Michalis V., Raben, David, Ferris, Robert L. Head and neck cancer. *The Lancet*. 2008;371(9625):1695-709.
53. Boenninghaus L. *HNO*. 2007.
54. Toyoshima T, Vairaktaris E, Nkenke E, Schlegel KA, Neukam FW, Ries J. Cytokeratin 17 mRNA expression has potential for diagnostic marker of oral squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134(4):515-21.
55. Schulze K. Minimale Resterkrankung bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region in einem Xenotransplantationsmodell. 2009.
56. Snow GB dVN. Zweittumoren bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich. *Krebsrisiken im Kopf-Hals-Bereich* HrsgMaier H, Weidauer H, Springer Verlag Berlin Heidelberg. 1991:185-94.
57. Slaughter DP SH, Smejkal W Field canceration in oral stratified squamous epithelium: clinical implication of multicentric origin. *Cancer* 6. 1953:963-368.
58. O D. Morphology of lymph nodes in the resected rectum of patients with rectal carcinoma. *Path Res Pract* 1991;187(8): 1020-4.
59. Vokes EE, Liebowitz DN, Weichselbaum RR. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* (London, England). 1997;350(9084):1087-91.
60. Emami MD, J. Lyman, PH.D., A. Brown, M.D., L. Coia, M.D., M. Gottein, PH.D., J. E. Munzenrider, M.D. , B. Shank, M.D., L. J. Solin, M.De and M. Wesson, M.D. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Radiation Oncology tliol Phys* 1991;21: 109-22.
61. Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC cancer*. 2006;6:28.

62. Nuyts S, Dirix P., Clement, P. M., Poorten, V. V., Delaere, P., Schoenaers, J., Hermans, R., Van den Bogaert, W. Impact of adding concomitant chemotherapy to hyperfractionated accelerated radiotherapy for advanced head-and-neck squamous cell carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2009;73(4):1088-95.
63. Bourhis J, Overgaard, J., Audry, H., Ang, K. K., Saunders, M., Bernier, J., Horiot, J. C., Le Maitre, A., Pajak, T. F., Poulsen, M. G., O'Sullivan, B., Dobrowsky, W., Hliniak, A., Skladowski, K., Hay, J. H., Pinto, L. H., Fallai, C., Fu, K. K., Sylvester, R., Pignon, J. P. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2006;368(9538):843-54.
64. Tarnawski R, Widel M, Skladowski K. Tumor cell repopulation during conventional and accelerated radiotherapy in the in vitro megacolony culture. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2003;55(4):1074-81.
65. P. H. *Radiotherapy in Practice: External Beam Therapy.* Oxford: Oxford University Press. 2012;2nd edition.
66. O'Sullivan B, Rumble RB, Warde P. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)).* 2012;24(7):474-87.
67. Butler EB, Teh, B. S., Grant, W. H., 3rd, Uhl, B. M., Koppersmith, R. B., Chiu, J. K., Donovan, D. T., Woo, S. Y. Smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1999;45(1):21-32.
68. Purdy JA. Intensity-modulated radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1996;35(4):845-6.
69. Lee NY, Le QT. New developments in radiation therapy for head and neck cancer: intensity-modulated radiation therapy and hypoxia targeting. *Semin Oncol.* 2008;35(3):236-50.
70. Vanetti E, Clivio, A., Nicolini, G., Fogliata, A., Ghosh-Laskar, S., Agarwal, J. P., Upreti, R. R., Budrukhar, A., Murthy, V., Deshpande, D. D., Shrivastava, S. K., Dinshaw, K. A., Cozzi, L. Volumetric modulated arc radiotherapy for carcinomas of the oro-pharynx, hypo-pharynx and larynx: a treatment planning comparison with fixed field IMRT. *Radiother Oncol.* 2009;92(1):111-7.
71. Doornaert P, Verbakel WF, Bieker M, Slotman BJ, Senan S. RapidArc planning and delivery in patients with locally advanced head-and-neck cancer undergoing

- chemoradiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;79(2):429-35.
72. Orlandi E, Palazzi M, Pignoli E, Fallai C, Giostra A, Olmi P. Radiobiological basis and clinical results of the simultaneous integrated boost (SIB) in intensity modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer: A review. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2010;73(2):111-25.
 73. Gonzalez Ferreira JA, Jaen Olasolo J, Azinovic I, Jeremic B. Effect of radiotherapy delay in overall treatment time on local control and survival in head and neck cancer: Review of the literature. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2015;20(5):328-39.
 74. Bernier J, Cooper, J. S., Pajak, T. F., van Glabbeke, M., Bourhis, J., Forastiere, A., Ozsahin, E. M., Jacobs, J. R., Jassem, J., Ang, K. K., Lefebvre, J. L. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head & neck*. 2005;27(10):843-50.
 75. Christiansen H, Hermann, R. M., Hille, A., Weiss, E., Nitsche, M., Martin, A., Hess, C. F., Pradier, O. Concomitant radiochemotherapy in primary inoperable advanced head and neck cancer with 5-fluorouracil and mitomycin-C. *Head & neck*. 2004;26(10):845-53.
 76. Cooper JS, Pajak, T. F., Forastiere, A. A., Jacobs, J., Campbell, B. H., Saxman, S. B., Kish, J. A., Kim, H. E., Cmelak, A. J., Rotman, M., Machtay, M., Ensley, J. F., Chao, K. S., Schultz, C. J., Lee, N., Fu, K. K. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England journal of medicine*. 2004;350(19):1937-44.
 77. Fietkau R LC, Sauer R, Dunst J, Becker A, Baumann M, Wendt T, Grünschow K, Hess C, Budach V, Iro H. Postoperative concurrent radio-chemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96–3 ASCO Annual Meeting Proc J Clin Oncol 2006;24 (18S): 5507.
 78. Chu G. Cellular Responses to Cisplatin. *The Journal of Biological Chemistry*. 1994;269:787-90.
 79. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92(1):4-14.
 80. Rades D, Meyners T, Kazic N, Bajrovic A, Rudat V, Schild SE. Comparison of radiochemotherapy alone to surgery plus radio(chemo)therapy for non-metastatic

stage III/IV squamous cell carcinoma of the head and neck: A matched-pair analysis. *Strahlenther Onkol.* 2011;187(9):541-7.

81. Rades D, Ulbricht T, Hakim SG, Schild SE. Cisplatin superior to carboplatin in adjuvant radiochemotherapy for locally advanced cancers of the oropharynx and oral cavity. *Strahlenther Onkol.* 2012;188(1):42-8.
82. Arlene A. Forastiere BM, David E. Schuller, John F. Ensley, Laura F. Hutchins, Pierre Triozzi, Julie A. Kish, Suzanne McClure, Elaine VonFeldt, Stephen K. Williamson, and Daniel D. Von Hoff. Randomized Comparison of Cisplatin Plus Fluorouracil and Carboplatin Plus Fluorouracil Versus Methotrexate in Advanced Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Southwest Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology.* 1992;Vol 10, No 8:1245-51.
83. Bernier J, Pfister DG, Cooper JS. Adjuvant chemo- and radiotherapy for poor prognosis head and neck squamous cell carcinomas. *Critical reviews in oncology/hematology.* 2005;56(3):353-64.
84. Choe KS, Salama, J. K., Stenson, K. M., Blair, E. A., Witt, M. E., Cohen, E. E., Haraf, D. J., Vokes, E. E. Adjuvant chemotherapy prior to postoperative concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2010;97(2):318-21.
85. AW D. Nephrotoxizität Cisplatin-haltiger Chemotherapie und der Einfluss von Acetylcystein. 2006.
86. Thomas JP TJ, Liedert B, Lautermann J. Unterschiede der Platin-DNA-Adduktbildung bei Cisplatin und Carboplatin. *GMS Curr Posters Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 1. 2005.
87. Driessen CML, Leijendeckers, J., Snik, A., van der Graaf, W. T. A., de Boer, J. P., Gelderblom, H., Kaanders, Jham, Takes, R., van Herpen, C. M. L. Ototoxicity in locally advanced head and neck cancer patients treated with induction chemotherapy followed by intermediate or high-dose cisplatin-based chemoradiotherapy. *Head & neck.* 2018.
88. W. Delb SF, A. Koch, P. Federspil. Vergleichende Untersuchungen zur Ototoxizität des Cisplatin und des Carboplatin. *Georg Thieme Verlag Stuttgart.* 1993:24-7
89. A.H. Calvert DRN, L.A. Gumbrell, S. O'Reilly, M. Burnell, F.E. Boxall, Z.H. Siddik, I.R. Judson, M.E. Gore, and E. Wiltshaw. Carboplatin Dosage: Prospective Evaluation of a Simple Formula Based on Renal Function. *Journal of Clinical Oncology.* 1989;7:1748-56.

90. Levy AR, Johnston, K. M., Sambrook, J., Donato, B., Penrod, J. R., Corral, M., Chasen, M. Indirect comparison of the efficacy of cetuximab and cisplatin in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(12):2253-9.
91. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J, Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in C. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol.* 2006;17(1):20-8.
92. Kris MG, Hesketh, P. J., Somerfield, M. R., Feyer, P., Clark-Snow, R., Koeller, J. M., Morrow, G. R., Chinnery, L. W., Chesney, M. J., Gralla, R. J., Grunberg, S. M. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2932-47.
93. Wong SJ, Harari, P. M., Garden, A. S., Schwartz, M., Bellm, L., Chen, A., Curran, W. J., Murphy, B. A., Ang, K. K. Longitudinal Oncology Registry of Head and Neck Carcinoma (LORHAN): analysis of chemoradiation treatment approaches in the United States. *Cancer.* 2011;117(8):1679-86.
94. Bonner JA, Harari, P. M., Giralt, J., Azarnia, N., Shin, D. M., Cohen, R. B., Jones, C. U., Sur, R., Raben, D., Jassem, J., Ove, R., Kies, M. S., Baselga, J., Youssoufian, H., Amellal, N., Rowinsky, E. K., Ang, K. K. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England journal of medicine.* 2006;354(6):567-78.
95. Bonner JA, Harari, Paul M., Giralt, Jordi, Cohen, Roger B., Jones, Christopher U., Sur, Ranjan K., Raben, David, Baselga, Jose, Spencer, Sharon A., Zhu, Junming, Youssoufian, Hagop, Rowinsky, Eric K., Ang, K. Kian. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *The Lancet Oncology.* 2010;11(1):21-8.
96. Mehanna H, Robinson, M., Hartley, A., Kong, A., Foran, B., Fulton-Lieuw, T., Dalby, M., Mistry, P., Sen, M., O'Toole, L., Al Booz, H., Dyker, K., Moleron, R., Whitaker, S., Brennan, S., Cook, A., Griffin, M., Aynsley, E., Rolles, M., De Winton, E., Chan, A., Srinivasan, D., Nixon, I., Grumett, J., Leemans, C. R., Buter, J., Henderson, J., Harrington, K., McConkey, C., Gray, A., Dunn, J. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England).* 2019;393(10166):51-60.

97. Gillison ML, Trotti, A. M., Harris, J., Eisbruch, A., Harari, P. M., Adelstein, D. J., Jordan, R. C. K., Zhao, W., Sturgis, E. M., Burtness, B., Ridge, J. A., Ringash, J., Galvin, J., Yao, M., Koyfman, S. A., Blakaj, D. M., Razaq, M. A., Colevas, A. D., Beitler, J. J., Jones, C. U., Dunlap, N. E., Seaward, S. A., Spencer, S., Galloway, T. J., Phan, J., Dignam, J. J., Le, Q. T. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10166):40-50.
98. Posner M, Vermorken, J. B. Induction therapy in the modern era of combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. *Semin Oncol*. 2008;35(3):221-8.
99. Vermorken JB, Remenar, E., van Herpen, C., Gorlia, T., Mesia, R., Degardin, M., Stewart, J. S., Jelic, S., Betka, J., Preiss, J. H., van den Weyngaert, D., Awada, A., Cupissol, D., Kienzer, H. R., Rey, A., Desauois, I., Bernier, J., Lefebvre, J. L. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *The New England journal of medicine*. 2007;357(17):1695-704.
100. Jan B. Vermorken MD, Ph.D., Ricard Mesia, M.D., Fernando Rivera, M.D., Ph.D., Eva Remenar, M.D., Andrzej Kawecki, M.D., Ph.D., Sylvie Rottey, M.D., Ph.D., Jozsef Erfan, M.D., Dmytro Zabolotnyy, M.D., Ph.D., Heinz-Roland Kienzer, M.D., Didier Cupissol, M.D., Frederic Peyrade, M.D., Marco Benasso, M.D., Ihor Vynnychenko, M.D., Ph.D., Dominique De Raucourt, M.D., Carsten Bokemeyer MD, Armin Schueler, M.S., Nadia Amellal, M.D., and Ricardo Hitt, M.D., Ph.D. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *The New England journal of medicine*. 2008;359:1116-27.
101. Chen JJ, Shah, J. L., Harris, J. P., Bui, T. T., Schaberg, K., Kong, C. S., Kaplan, M. J., Divi, V., Schoppy, D., Le, Q. T., Hara, W. Y. Clinical Outcomes in Elderly Patients Treated for Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2017;98(4):775-83.
102. Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2000;14(11a):221-7.
103. Cohen JL. Pharmacokinetic changes in aging. *The American journal of medicine*. 1986;80(5a):31-8.
104. Hurria A, Lichtman SM. Pharmacokinetics of chemotherapy in the older patient. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2007;14(1):32-43.

105. de Magalhaes JP. How ageing processes influence cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(5):357-65.
106. Langer CJ, Manola, J., Bernardo, P., Kugler, J. W., Bonomi, P., Cella, D., Johnson, D. H. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(3):173-81.
107. Dasgupta P, Kinkade R, Joshi B, Decook C, Haura E, Chellappan S. Nicotine inhibits apoptosis induced by chemotherapeutic drugs by up-regulating XIAP and survivin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(16):6332-7.
108. M. R. Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie Springer Verlag; 2009.
109. Cooper JS, Zhang, Q., Pajak, T. F., Forastiere, A. A., Jacobs, J., Saxman, S. B., Kish, J. A. Kim, H. E., Cmelak, A. J., Rotman, M., Lustig, R., Ensley, J. F., Thorstad, W., Schultz, C. J., Yom, S. S., Ang, K. K. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;84(5):1198-205.
110. Lacas B, Carmel, A., Landais, C., Wong, S. J., Licitra, L., Tobias, J. S., Burtness, B., Ghi, M. G., Cohen, E. E. W., Grau, C., Wolf, G., Hitt, R., Corvò, R., Budach, V., Kumar, S., Laskar, S. G., Mazon, J. J., Zhong, L. P., Dobrowsky, W., Ghadjar, P., Fallai, C., Zakotnik, B., Sharma, A., Bensadoun, R. J., Ruo Redda, M. G., Racadot, S., Fountzilias, G., Brizel, D., Rovea, P., Argiris, A., Nagy, Z. T., Lee, J. W., Fortpied, C., Harris, J., Bourhis, J., Aupérin, A., Blanchard, P., Pignon, J. P. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol*. 2021;156:281-93.
111. Bernier J, Domenge, C., Ozsahin, M., Matuszewska, K., Lefebvre, J. L., Greiner, R. H., Giralt, J., Maingon, P., Rolland, F., Bolla, M., Cognetti, F., Bourhis, J., Kirkpatrick, A., van Glabbeke, M. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350(19):1945-52.
112. Fu KK, Pajak, T. F., Trotti, A., Jones, C. U., Spencer, S. A., Phillips, T. L., Garden, A. S., Ridge, J. A., Cooper, J. S., Ang, K. K. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants

of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;48(1):7-16.

113. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, Group M-NC. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92(1):4-14.
114. 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, K. D. 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(6):1125-35.
115. Fietkau R, Iro H, Grabenbauer GG, Altendorf-Hofmann A, Sauer R. Simultaneous radiotherapy and chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in advanced head and neck tumors. *Strahlenther Onkol*. 1991;167(12):693-700.
116. Menda Y, Buatti JM. PET imaging during radiotherapy of head and neck cancer. *J Nucl Med*. 2013;54(4):497-8.
117. Daly ME, Le, Q. T., Jain, A. K., Maxim, P. G., Hsu, A., Loo, B. W., Jr., Kaplan, M. J., Fischbein, N. J., Colevas, A. D., Pinto, H., Chang, D. T. Intensity-modulated radiotherapy for locally advanced cancers of the larynx and hypopharynx. *Head & neck*. 2011;33(1):103-11.
118. Daly ME, Le, Q. T., Maxim, P. G., Loo, B. W., Jr., Kaplan, M. J., Fischbein, N. J., Pinto, H., Chang, D. T. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: clinical outcomes and patterns of failure. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;76(5):1339-46.
119. Bourhis J. Hypoxia response pathways and radiotherapy for head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(5):725-6.
120. Lucs A, Saltman B, Chung CH, Steinberg BM, Schwartz DL. Opportunities and challenges facing biomarker development for personalized head and neck cancer treatment. *Head & neck*. 2013;35(2):294-306.
121. Harris AL. Hypoxia-a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(1):38-47.

122. Shaaban A, Blodgett TM, Clark PB, Heilbrun M, Rezvani M. Diagnostic Imaging – Oncology. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
123. Hoff CM. Importance of hemoglobin concentration and its modification for the outcome of head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Acta Oncol.* 2012;51(4):419-32.
124. Mirghani H, Leroy, C., Chekourry, Y., Casiraghi, O., Auperin, A., Tao, Y., Nguyen, F., Caroline, E., Breuskin, I., Plana, A. M., Hartl, D., Janot, F., Temam, S., Gorphe, P., Blanchard, P. Smoking impact on HPV driven head and neck cancer's oncological outcomes? *Oral oncology.* 2018;82:131-7.
125. Hoff CM, Grau C, Overgaard J. Effect of smoking on oxygen delivery and outcome in patients treated with radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma--a prospective study. *Radiother Oncol.* 2012;103(1):38-44.
126. Siddiqui F, Pajak, T. F., Watkins-Bruner, D., Konski, A. A., Coyne, J. C., Gwede, C. K., Garden, A. S., Spencer, S. A., Jones, C., Movsas, B. Pretreatment quality of life predicts for locoregional control in head and neck cancer patients: a radiation therapy oncology group analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2008;70(2):353-60.
127. Konski AA, Pajak, T. F., Movsas, B., Coyne, J., Harris, J., Gwede, C., Garden, A., Spencer, S., Jones, C., Watkins-Bruner, D. Disadvantage of men living alone participating in Radiation Therapy Oncology Group head and neck trials. *J Clin Oncol.* 2006;24(25):4177-83.
128. Quinten C, Coens, C., Mauer, M., Comte, S., Sprangers, M. A., Cleeland, C., Osoba, D., Bjordal, K., Bottomley, A. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *The Lancet Oncology.* 2009;10(9):865-71.
129. Peters TT, van der Laan BF, Plaat BE, Wedman J, Langendijk JA, Halmos GB. The impact of comorbidity on treatment-related side effects in older patients with laryngeal cancer. *Oral oncology.* 2011;47(1):56-61.
130. Derks W, De Leeuw R, Winnubst J, Hordijk GJ. Elderly patients with head and neck cancer: physical, social and psychological aspects after 1 year. *Acta Otolaryngol.* 2004;124(4):509-14.
131. Derks W, de Leeuw JR, Hordijk GJ, Winnubst JA. Reasons for non-standard treatment in elderly patients with advanced head and neck cancer. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of*

- Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 2005;262(1):21-6.
132. Skladowski K, Maciejewski B, Golen M, Pilecki B, Przeorek W, Tarnawski R. Randomized clinical trial on 7-day-continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer - report on 3-year tumour control and normal tissue toxicity. *Radiother Oncol.* 2000;55(2):101-10.
 133. Stromberger C, Yedikar, B., Coordes, A., Tinhofer, I., Kalinauskaite, G., Budach, V., Zschaek, S., Raguse, J. D., Kofla, G., Heiland, M., Stsefanenka, A., Beck-Broichsitter, B., Dommerich, S., Senger, C., Beck, M. Prognostic Factors Predict Oncological Outcome in Older Patients With Head and Neck Cancer Undergoing Chemoradiation Treatment. *Frontiers in oncology.* 2020;10:566318.
 134. Kish JA, Zhang, Q., Langer, C. J., Nguyen-Tân, P. F., Rosenthal, D. I., Weber, R. S., List, M. A., Wong, S. J., Garden, A. S., Hu, K., Trotti, A. M., Bonner, J. A., Jones, C. U., Yom, S. S., Thorstad, W., Schultz, C. J., Ridge, J. A., Shenouda, G., Harris, J., Le, Q. T. The impact of age on outcome in phase III NRG Oncology/RTOG trials of radiotherapy (XRT) +/- systemic therapy in locally advanced head and neck cancer. *Journal of geriatric oncology.* 2021.
 135. Denis F, Garaud, P., Bardet, E., Alfonsi, M., Sire, C., Germain, T., Bergerot, P., Rhein, B., Tortochaux, J., Oudinot, P., Calais, G. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2003;55(1):93-8.
 136. Kanski AA, Winter, K., Cole, B. F., Ang, K. K., Fu, K. K. Quality-adjusted survival analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 90-03: phase III randomized study comparing altered fractionation to standard fractionation radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Head & neck.* 2009;31(2):207-12.
 137. Kuhnt T, Becker, A., Bloching, M., Schubert, J., Klautke, G., Fietkau, R., Dunst, J. Phase II trial of a simultaneous radiochemotherapy with cisplatin and paclitaxel in combination with hyperfractionated-accelerated radiotherapy in locally advanced head and neck tumors. *Medical oncology (Northwood, London, England).* 2006;23(3):325-33.
 138. Langius JA, van Dijk, A. M., Doornaert, P., Kruijzena, H. M., Langendijk, J. A., Leemans, C. R., Weijs, P. J., Verdonck-de Leeuw, I. M. More than 10% weight loss

in head and neck cancer patients during radiotherapy is independently associated with deterioration in quality of life. *Nutr Cancer*. 2013;65(1):76-83.

139. Skladowski K, Hutnik, M., Wygoda, A., Golen, M., Pilecki, B., Przeorek, W., Rutkowski, T., Lukaszczyk-Widel, B., Heyda, A., Suwinski, R., Tarnawski, R., Maciejewski, B. Radiation-free weekend rescued! Continuous accelerated irradiation of 7-days per week is equal to accelerated fractionation with concomitant boost of 7 fractions in 5-days per week: report on phase 3 clinical trial in head-and-neck cancer patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;85(3):741-6.
140. Petit C, Lacas, B., Pignon, J. P., Le, Q. T., Grégoire, V., Grau, C., Hackshaw, A., Zackrisson, B., Parmar, M. K. B., Lee, J. W., Ghi, M. G., Sanguineti, G., Temam, S., Cheugoua-Zanetsie, M., O'Sullivan, B., Posner, M. R., Vokes, E. E., Cruz Hernandez, J. J., Szutkowski, Z., Lartigau, E., Budach, V., Suwiński, R., Poulsen, M., Kumar, S., Ghosh Laskar, S., Mazon, J. J., Jeremic, B., Simes, J., Zhong, L. P., Overgaard, J., Fortpied, C., Torres-Saavedra, P., Bourhis, J., Aupérin, A., Blanchard, P. Chemotherapy and radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: an individual patient data network meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2021.
141. Worden FP, Moon, James, Samlowski, Wolfram, Clark, Joseph I., Dakhil, Shaker R., Williamson, Stephen, Urba, Susan G., Ensley, John, Hussain, Maha H. A phase II evaluation of a 3-hour infusion of paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2006;107(2):319-27.
142. Gillison ML, Lowy DR. A causal role for human papillomavirus in head and neck cancer. *Lancet (London, England)*. 2004;363(9420):1488-9.
143. Hansson BG, Rosenquist, K., Antonsson, A., Wennerberg, J., Schildt, E. B., Bladstrom, A., Andersson, G. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol*. 2005;125(12):1337-44.
144. Ang KK, Sturgis EM. Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol*. 2012;22(2):128-42.
145. Rosenquist K, Wennerberg, J., Annertz, K., Schildt, E. B., Hansson, B. G., Bladstrom, A., Andersson, G. Recurrence in patients with oral and oropharyngeal

- squamous cell carcinoma: human papillomavirus and other risk factors. *Acta Otolaryngol.* 2007;127(9):980-7.
146. Karnofsky DA BJ. *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer.* MacLeod CM (Ed) Columbia Univ. 1949:Press: 196.
 147. Charlson ME PP, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
 148. Choe KS, Haraf, D. J., Solanki, A., Cohen, E. E., Seiwert, T. Y., Stenson, K. M., Blair, E. A., Portugal, L., Villaflor, V. M., Witt, M. E., Vokes, E. E., Salama, J. K. Prior chemoradiotherapy adversely impacts outcomes of recurrent and second primary head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy and reirradiation. *Cancer.* 2011;117(20):4671-8.
 149. Wolf GT, Fisher, S. G., Hong, W. K., Hillman, R., Spaulding, M., Laramore, G. E., Endicott, J. W., McClatchey, K., Henderson, W. G. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *The New England journal of medicine.* 1991;324(24):1685-90.
 150. Negi P, Kingsley PA, Srivastava H, Sharma SK. Three Weekly Versus Weekly Cisplatin as Radiosensitizer in Head and Neck Cancer: a Decision Dilemma. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP.* 2016;17(4):1617-23.
 151. Chen S, Lin, Z., Chen, J., Yang, A., Zhang, Q., Xie, C., Zhang, X., Yang, Z., Chen, W., Song, M. Older age is a risk factor associated with poor prognosis of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery.* 2020;277(9):2573-80.
 152. Lop J, Valero, C., García, J., Quer, M., Ganly, I., Shah, J. P., Patel, S. G., León, X. Does age influence disease-specific survival in patients with squamous cell carcinomas of the head and neck? *Journal of surgical oncology.* 2020;121(7):1058-66.
 153. Cavalieri S, Orlandi, E., Ivaldi, E., Bergamini, C., Alfieri, S., Iacovelli, N. A., Ingargiola, R., Resteghini, C., Platini, F., Apollonio, G., Beninato, T., Incandela, F., Fontanella, W., Bresciani, L., Giannini, L., Piazza, C., Licitra, L., Locati, L. D. Management of loco-regionally advanced squamous laryngeal cancer in elderly patients. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated*

- with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 2021;278(3):771-9.
154. Zapata I, Alvarez, M., Hidalgo, R., Pajares, B., Garcia-Anaya, M. J., Toledo, M. D., Trigo, J. M., Lupiañez-Perez, Y., Medina, J. A., Jaime Gomez-Millan, J. Causes of death in patients with locally advanced head and neck cancer treated with radiotherapy and systemic therapy. *BMC cancer*. 2019;19(1):1241.
 155. Machtay M, Moughan, J., Trotti, A., Garden, A. S., Weber, R. S., Cooper, J. S., Forastiere, A., Ang, K. K. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3582-9.
 156. Mirghani H, Blanchard, P. Treatment de-escalation for HPV-driven oropharyngeal cancer: Where do we stand? *Clinical and translational radiation oncology*. 2018;8:4-11.
 157. Guigay J, Le Caer H, Ortholan C, Aupérin A, Michel C, Mertens C. Treatment of inoperable elderly head and neck cancer patients. *Current opinion in oncology*. 2019;31(3):152-9.
 158. Oh LJ AR, Veness M. Effect of age and gender in non-smokers with oral squamous cell carcinoma: Multi-institutional study. *Oral Oncology*;116:105210 DOI: 101016/j.oraloncology2021105210. 2021 Feb.
 159. Belgioia L, De Felice, F., Bacigalupo, A., Alterio, D., Argenone, A., D'Angelo, E., Desideri, I., Franco, P. F., Merlotti, A., Musio, D., Orlandi, E., Ursino, S., Paiar, F. Results of a survey on elderly head and neck cancer patients on behalf of the Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO). *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*. 2020;40(6):405-9.
 160. Benhmida S, Sun, R., Gherga, E., Hammoud, Y., Rouvier, J., Mauvais, O., Bockel, S., Louvrier, A., Lebbad, A., Bontemps, P., Ortholan, C., Bourhis, J., Lestrade, L., Sun, X. S. Split-course hypofractionated radiotherapy for aged and frail patients with head and neck cancers. A retrospective study of 75 cases. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*. 2020;24(8):812-9.
 161. Sullivan C, Al-Qurayshi, Z, Chang, K, Pagedar. Analysis of palliative care treatment among head and neck patients with cancer: National perspective. *Head & Neck* 2021. 2021;43: 805– 15.
 162. Lin KC, Chen TM, Yuan KS, Wu ATH, Wu SY. Assessment of Predictive Scoring System for 90-Day Mortality Among Patients With Locally Advanced Head and

Neck Squamous Cell Carcinoma Who Have Completed Concurrent Chemoradiotherapy. *JAMA network open*. 2020;3(3):e1920671.

163. Takenaka Y, Yasui, T., Enomoto, K., Miyabe, H., Morizane, N., Ashida, N., Shimizu, K., Hirose, M., Yamamoto, Y., Uno, A. Risk factors associated with competing mortality among patients with head and neck cancer in Japan. *Acta Otolaryngol*. 2016;136(3):325-9.
164. Amini A, Verma, V., Li, R., Vora, N., Kang, R., Gernon, T. J., Chang, S., Karam, S., Massarelli, E., Maghami, E. G., Glaser, S. Factors predicting for patient refusal of head and neck cancer therapy. *Head & neck*. 2020;42(1):33-42.
165. Baxi SS, Cullen, G., Xiao, H., Atoria, C. L., Sherman, E. J., Ho, A., Lee, N. Y., Elkin, E. B., Pfister, D. G. Long-term quality of life in older patients with HPV-related oropharyngeal cancer. *Head & neck*. 2018;40(11):2321-8.
166. Lu DJ, Luu, M., Nguyen, A. T., Scher, K. S., Clair, J. M., Mita, A., Shiao, S. L., Ho, A. S., Zumsteg, Z. S. Survival outcomes with concomitant chemoradiotherapy in older adults with oropharyngeal carcinoma in an era of increasing human papillomavirus (HPV) prevalence. *Oral oncology*. 2019;99:104472.
167. Zandberg DP, Cullen K, Bentzen SM, Goloubeva OG. Definitive radiation with concurrent cetuximab vs. radiation with or without concurrent cytotoxic chemotherapy in older patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: Analysis of the SEER-medicare linked database. *Oral oncology*. 2018;86:132-40.
168. van der Kamp MF, van Dijk BAC, Plaat BEC, van der Laan B, Halmos GB. To what extent has the last two decades seen significant progress in the management of older patients with head and neck cancer? *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2021.
169. Rühle A, Stromberger, C., Haehl, E., Senger, C., David, H., Stoian, R., Zamboglou, C., Knopf, A., Budach, V., Grosu, A. L., Nicolay, N. H. Development and validation of a novel prognostic score for elderly head-and-neck cancer patients undergoing radiotherapy or chemoradiation. *Radiother Oncol*. 2021;154:276-82.
170. Ørum M, Gregersen M, Jensen K, Meldgaard P, Damsgaard EMS. Frailty status but not age predicts complications in elderly cancer patients: a follow-up study. *Acta Oncol*. 2018;57(11):1458-66.
171. Eytan DF, Blackford AL, Eisele DW, Fakhry C. Prevalence of Comorbidities among Older Head and Neck Cancer Survivors in the United States. *Otolaryngology--head*

and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2019;160(1):85-92.

172. Eytan DF, Blackford AL, Eisele DW, Fakhry C. Prevalence of comorbidities and effect on survival in survivors of human papillomavirus-related and human papillomavirus-unrelated head and neck cancer in the United States. *Cancer*. 2019;125(2):249-60.
173. Ryu CH, Roh, J. L., Kim, S. B., Lee, S. W., Choi, S. H., Nam, S. Y., Kim, S. Y. Risk factors for non-cancer health events in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2013;24(4):1049-54.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Yedikat, Berna, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

'Wirksamkeit der Radio(chemo)therapie bei älteren Patient/-innen mit Kopf-Hals-Tumoren im lokal fortgeschrittenen Stadium/ Efficacy of radio(chemo)therapy in elderly patients with head and neck tumors at the locally advanced stage' selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe. Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Frau Berna Yedikat hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Stromberger C, Yedikat B, Coordes A, Tinhofer I, Kalinauskaite G, Budach V, Zschaeck S, Raguse JD, Kofla G, Heiland M, Stsefanenka A, Beck-Broichsitter B, Dommerich S, Senger C, Beck M. Prognostic Factors Predict Oncological Outcome in Older Patients With Head and Neck Cancer Undergoing Chemoradiation Treatment. *Front Oncol.* 2021 Feb 23;10:566318. doi: 10.3389/fonc.2020.566318. PMID: 33708616; PMCID: PMC7942196.

Patienten/-innendatenkollektion bis 03/2019; Mitarbeit an der Datenanalyse; Korrekturlesen und Zustimmung zur Publikation des Manuskripts.

Unterschrift des Doktoranden/ der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

1. Stromberger C, Yedikat B, Coordes A, Tinhofer I, Kalinauskaite G, Budach V, Zschaeck S, Raguse JD, Kofla G, Heiland M, Stsefanenka A, Beck-Broichsitter B, Dommerich S, Senger C, Beck M. Prognostic Factors Predict Oncological Outcome in Older Patients With Head and Neck Cancer Undergoing Chemoradiation Treatment. *Front Oncol.* 2021 Feb 23;10:566318. doi: 10.3389/fonc.2020.566318. PMID: 33708616; PMCID: PMC7942196.
2. Thibeault C, Mühlemann B, Helbig ET, Mittermaier M, Lingscheid T, Tober-Lau P, Meyer-Arndt LA, Meiners L, Stubbemann P, Haenel SS, Bosquillon de Jarcy L, Lippert L, Pfeiffer M, Stegemann MS, Roehle R, Wiebach J, Hippenstiel S, Zoller T, Müller-Redetzky H, Uhrig A, Balzer F, von Kalle C, Suttorp N, Jones TC, Drosten C, Witzenrath M, Sander LE; Pa-COVID Study Group, Corman VM, Kurth F. Clinical and virological characteristics of hospitalised COVID-19 patients in a German tertiary care centre during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic: a prospective observational study. *Infection.* 2021 Apr 22:1–12. doi: 10.1007/s15010-021-01594-w. Epub ahead of print. PMID: 33890243; PMCID: PMC8061715.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben und ohne deren Hilfe die Arbeit nicht zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst meiner Betreuerin, Frau PD Dr. med. univ. C. Stromberger für die Betreuung dieser Arbeit sowie der freundlichen Hilfe und Unterstützung, insbesondere bei der statistischen Auswertung, die im Rahmen dieses Themas sehr wichtig war.

Mein ganz besonderer herzlicher Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder für die aufmerksame, liebevolle und vielseitige Unterstützung und Motivation während dem Verfassen dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums.