

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
(Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Rieken)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Radio(chemo)therapie bei älteren  
Patient:innen mit Kopf-Hals-Tumoren –  
eine retrospektive Untersuchung zur  
Erfassung von Einflussfaktoren auf  
Überleben und Toxizität**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
für Zahnmedizin  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Christoph Patzer**

aus

Stralsund

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

**Betreuungsausschuss**

Betreuer/in: PD Dr. med. M. Leu

Ko-Betreuer/in: PD Dr. med. dent. Dr. med. P. Brockmeyer

**Prüfungskommission**

Referent/in: PD Dr. med. M. Leu

Ko-Referent/in: .....

Drittreferent/in: .....

Datum der mündlichen Prüfung: .....

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Radio(chemo)therapie bei älteren Patient:innen mit Kopf-Hals-Tumoren – eine retrospektive Untersuchung zur Erfassung von Einflussfaktoren auf Überleben und Toxizität" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....  
.....  
(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert.

**Leu M**, Patzer C, Guhlich M, Possiel J, Pilavakis Y, Schirmer MA, Rieken S, Dröge LH (2021): Postoperative Radiochemotherapy Using Modern Radiotherapy Techniques in Elderly Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: The Challenge of Weighing Up Benefits and Harms of Treatment Modalities in Clinical Practice. *Cancers (Basel)* 13

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie .....	1
1.2 Risikofaktoren und Prävention.....	1
1.3 Pathologie .....	2
1.4 Lokalisationen .....	3
1.5 Symptome .....	3
1.6 Diagnostik.....	4
1.7 TNM-Klassifikation .....	5
1.8 Therapie .....	5
1.8.1 Chirurgische Therapie.....	6
1.8.2 Strahlentherapie .....	6
1.8.3 Systemtherapie .....	8
1.8.4 Palliativtherapie.....	8
1.9 Zielsetzung der Dissertation .....	9
<b>2 Methodik und Patientenkollektiv .....</b>	<b>10</b>
2.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien.....	10
2.2 Bestrahlungstechnik und Bestrahlungsplanung .....	11
2.3 Systemtherapie .....	11
2.4 Nachsorge, Akut- und Spättoxizitäten .....	12
2.5 Statistik .....	12
2.5.1 Endpunkte .....	13
2.5.2 Cox-Regression .....	13
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>14</b>
3.1 Patientenkollektiv und Tumormerkmale .....	14
3.2 Therapiespezifische Parameter .....	16
3.3 Toxizitäten .....	17
3.4 Überleben.....	21
3.5 Einflussfaktoren auf das Überleben .....	27
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>34</b>
4.1 Patientientenkollektiv und Tumormerkmale.....	34
4.2 Therapiespezifische Parameter .....	36
4.2.1 Radiotherapie .....	36

---

4.2.2	Systemtherapie .....	36
4.3	Toxizitäten .....	37
4.4	Überleben.....	38
4.5	Limitationen und Stärken dieser Arbeit.....	41
4.6	Ausblick.....	42
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>43</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>45</b>
6.1	Tabellen.....	45
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>54</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Kaplan-Meier-Kurve des OS der gesamten Kohorte.....	23
<b>Abbildung 2:</b> Kaplan-Meier-Kurve des PFS der gesamten Kohorte.....	23
<b>Abbildung 3:</b> Kaplan-Meier-Kurve der LRC der gesamten Kohorte.....	24
<b>Abbildung 4:</b> Kaplan-Meier-Kurve der DC der gesamten Kohorte.....	24
<b>Abbildung 5:</b> Kaplan-Meier-Kurve des OS im Vergleich $< 70$ vs. $\geq 70$ .....	25
<b>Abbildung 6:</b> Kaplan-Meier-Kurve des PFS im Vergleich $< 70$ vs. $\geq 70$ .....	25
<b>Abbildung 7:</b> Kaplan-Meier-Kurve der LRC im Vergleich $< 70$ vs. $\geq 70$ .....	26
<b>Abbildung 8:</b> Kaplan-Meier-Kurve der DC im Vergleich $< 70$ vs. $\geq 70$ .....	26

---

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Darstellung der Definition der Endpunkte.....	13
<b>Tabelle 2:</b> Patient:innen- und Tumorcharakteristika .....	14
<b>Tabelle 3:</b> Therapiespezifische Parameter .....	16
<b>Tabelle 4:</b> Akuttoxizitäten.....	18
<b>Tabelle 5:</b> Hämatologische Toxizitäten .....	19
<b>Tabelle 6:</b> Spättoxizitäten.....	20
<b>Tabelle 7:</b> 5-Jahres-Überleben im Vergleich .....	21
<b>Tabelle 8:</b> Auftreten von Rezidiven im Vergleich.....	22
<b>Tabelle 9:</b> Auftreten von Fernmetastasen im Vergleich .....	22
<b>Tabelle 10:</b> Therapieabbrüche im Vergleich .....	22
<b>Tabelle 11:</b> Univariable Analyse des OS (Cox-Regression).....	27
<b>Tabelle 12:</b> Univariable Analyse des PFS (Cox-Regression).....	28
<b>Tabelle 13:</b> Univariable Analyse der LRC (Cox-Regression).....	30
<b>Tabelle 14:</b> Univariable Analyse der DC (Cox-Regression).....	31
<b>Tabelle 15:</b> Multivariable Analyse von OS, PFS und DC (Cox-Regression) .....	32



## Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
CCI	<i>Charlson-Comorbidity-Index</i>
CT	Computertomographie
CTC	<i>Common-Toxicity-Criteria</i>
DC	Distante Kontrolle
ED	Einzel dosis
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ENE	Extranodale Ausbreitung
HNSCC	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRCL	Kreatinin Clearance
LRC	Lokoregionäre Kontrolle
LLN	<i>Lower Limit of Normal</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	Gesamtüberleben
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PFS	Progressionsfreies Überleben
pRB	Retinoblastom-Protein
PSA	Panoramaschichtaufnahme
R(C)T	Radio(chemo)therapie
TLM	Transorale Lasermikroresektion
TNM	<i>Tumor, Node, Metastasis</i>
TORS	Transorale Roboterchirurgie
UICC	Union internationale contre le cancer
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VEGF-C	<i>Vascular Endothelial Growth Factor C</i>
VMAT	Volumenmodulierte Arc-Therapie
WHO	Weltgesundheitsorganisation

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches (HNSCC) ist eine maligne Tumorerkrankung, die auf Platz 7 der weltweiten Krebsinzidenz steht. Dabei wurden im Jahre 2020 rund 900.000 Neuerkrankungen und über 450.000 Todesfälle verzeichnet, die auf das HNSCC zurückzuführen sind (Sung et al. 2021). Die Inzidenz ist derzeit steigend, sodass bis zum Jahr 2030 ein zusätzlicher Anstieg um bis zu 30 % prognostiziert wird (Johnson et al. 2020). Aufgrund des demographischen Wandels und der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung ist damit zu rechnen, dass zukünftig auch vermehrt ältere Menschen erkranken (Sarris et al. 2014). Aktuell gilt das HNSCC bei älteren Patient:innen als selten und weniger als 20 % der Erkrankten sind bei Diagnose älter als 70 Jahre (Johansen and Grau Eriksen 2016). Speziell zu diesem Patientenkollektiv fehlen aktuell jedoch ausreichend wissenschaftliche Daten (Brown et al. 2016). In großen klinischen Studien zu Therapiestrategien bei HNSCC wurden ältere Patient:innen entweder ausgeschlossen oder waren unterrepräsentiert (Bernier et al. 2004; Cooper et al. 2004; Noronha et al. 2018). Insgesamt tritt das HNSCC bei Männern häufiger auf als bei Frauen (Sung et al. 2021). Der männliche Altersgipfel liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr und der weibliche zwischen 60 und 80 Jahren. Außerdem fällt auf, dass die Inzidenz in Entwicklungsländern höher ist als in entwickelten Ländern (Chin et al. 2006). Hier korreliert die Erkrankungsrate mit dem sozioökonomischen Status. Je niedriger dieser ausfällt, desto häufiger scheint die Erkrankung aufzutreten (Curado and Hashibe 2009).

## 1.2 Risikofaktoren und Prävention

Zu den Hauptrisikofaktoren des Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich gehört der chronische Nikotin- und Alkoholabusus. Der alleinige Tabak- oder Alkoholkonsum kann das Risiko für eine Tumorerkrankung um das 6-fache erhöhen. Liegt jedoch eine Kombination aus beidem vor, kann das Risiko auf das 30-fache ansteigen (Talamini et al. 2002; Bagnardi et al. 2001). Demnach finden sich in der Population der Erkrankten zu 90 % starke Raucher und zu 70 % Gewohnheitstrinker (Franzen 2007). Zusätzlich zum Tabak- und Alkoholkonsum gilt der übermäßige Verzehr von Fleisch oder stark gebratenem Speisen als kanzerogen und ursächlich für die Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen (Bosetti et al. 2002; Bosetti et al. 2003; Levi et al. 2000; Oreggia et al. 2001). Unabhängig von der Ernährung ist die Infektion mit einem humanen Papillomavirus (HPV) mit einer Tumorerkrankung im Kopf-Hals-Bereich assoziiert (Barwad et al. 2012). Besonders pathogen scheinen dabei die Infektionen mit dem HPV-Typen 16, 18, 33 und 35 zu sein, welche vor allem für die

Entstehung von Oropharynxkarzinomen verantwortlich gemacht werden (Kreimer et al. 2017). Demnach wird bei der HPV-Infektion in eine Niedrigrisiko- (u. a. Typ 6, 11, 42, 43, 54, 57, 70, 72, 90) und eine Hochrisikogruppe mit den Typen 16, 18, 33 und 35 unterschieden. Hintergrund der Pathogenität ist u. a. eine Inaktivierung der Tumorsuppressoren p53 und pRB (Retinoblastom-Protein) durch die viralen Onkoproteine E6 und E7 und die damit einhergehende genetische Instabilität, welche letztendlich zur Krebsentstehung beiträgt (Howley 1991; Münger et al. 1989). Als ein weiterer Risikofaktor werden chronische Reizungen der Schleimhaut durch chemische Noxen, aber auch mechanische Irritationen durch Zahnersatz in der wissenschaftlichen Literatur genannt (Boenninghaus 2011). Hierbei kommen die verwendeten Materialien, aber auch eine fehlerhafte Gestaltung des Zahnersatzes zum Tragen.

Die Primärprävention liegt in erster Linie in der Aufklärung über die möglichen Risikofaktoren und deren Beseitigung. Da der Konsum von Nikotin oder Alkohol und besonders die Kombination von beidem das höchste Risiko für die Entwicklung eines HNSCC darstellt, steht hier die Entwöhnung im Vordergrund. Weiterhin sollte der vorhandene Zahnersatz auf seine Suffizienz überprüft werden. Hierbei spielen sowohl die Verwendung geeigneter Materialien als auch der korrekte Sitz bzw. die passende Ausgestaltung der jeweiligen Versorgung eine große Rolle, um etwaigen Veränderungen der Schleimhaut vorzubeugen. Besonders auffällig sind dabei atypische, nicht abwischbare, weißliche Beläge der Wangenschleimhaut. Typische Lokalisationen wären beispielsweise die Wangenschleimhaut, der Mundboden oder der Zungenrand, seltener auch der harte Gaumen oder der Alveolarfortsatz. Häufige präkanzerotische Veränderungen der Mundschleimhaut sind z. B. die orale Leukoplakie, der orale Lichen ruber planus oder die Erythroplakie. Beim Bestehen dieser Veränderung über mehr als zwei Wochen sollte eine histopathologische Abklärung mittels Biopsie erfolgen. Hier besteht die Aufgabe des:der Zahnarztes:Zahnärztin in der Aufklärung, ausführlichen Anamnese, klinischen Untersuchung und Charakterisierung der Lokalbefunde.

### 1.3 Pathologie

Zur Sicherung der Diagnose eines Tumors im Kopf-Hals-Bereich ist immer auch eine histopathologische Untersuchung notwendig. Dafür wird eine Probe aus dem Randbereich des Tumors mittels Inzisionsbiopsie entnommen und vom:von der Patholog:in untersucht. Dabei spielen Parameter wie Tumoralokalisation, makroskopische Tumorgroße, histologischer Tumortyp nach WHO (World Health Organization), histologischer Tumorgrad, Invasions-tiefe, Lymphgefäßinvasion, Blutgefäßinvasion und perineurale Invasion, lokal infiltrierte Strukturen, Klassifikation pT, Angaben zu befallenen Bezirken und infiltrierte Strukturen, sowie der R-Status eine bedeutende Rolle (O'Brien et al. 2003; Spiro et al. 1999; Wong et al. 2000). Anhand dieser Parameter wird ein Staging nach der UICC-TNM (Union internationale contre le cancer) Klassifikation durchgeführt, welche direkten Einfluss auf die spätere Therapieentscheidung hat. In den meisten Fällen handelt es sich bei Kopf-Hals-Tumoren

um Plattenepithelkarzinome der oberen Speise- und Luftwege (Argiris and Eng 2003). Selten finden sich auch Tumoren anderer Herkunft, beispielsweise Adenokarzinome oder Sarkome (Riede 2004). Es besteht ein klarer Zusammenhang zwischen der Prognose und dem Tumorgrading, wobei ein hohes Grading mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht wird (Carinci et al. 1998; Fortin et al. 2001).

## 1.4 Lokalisationen

Im HNO-Bereich manifestiert sich das Plattenepithelkarzinom am häufigsten in der Mundhöhle (Simon und Plinkert 2008). Diese wird anterior durch die Ober- und Unterlippe, lateral durch die Wangenschleimhaut und posterior durch den Rachenring begrenzt. Demnach lässt sich die Mundhöhle in die Regionen Mundschleimhaut, oberer und unterer Alveolarfortsatz, harter Gaumen, Zungenrücken sowie Mundboden unterteilen (Wittekind 2017; Boenninghaus 2011). Ebenfalls wird der Oropharynx in die Bereiche Zungenrund, Tonsillen mit den Gaumenbögen, Glossotonsillarfurche, Uvula und die obere Fläche des weichen Gaumens eingeteilt (Wittekind 2017; Boenninghaus 2011). Der Hypopharynx gliedert sich in die Postkrikoidregion, den Sinus piriformis und die Hypopharynxhinterwand (Wittekind 2017; Boenninghaus 2011). Zum Larynx gehört ein supraglottischer, glottischer und subglottischer Anteil. Sobald ein Tumor sich über alle drei Anteile ausbreitet, spricht man von einem transglottischen Karzinom (Wittekind 2017; Boenninghaus 2011). Anhand dieser Einteilung kann werden verschiedene Hochrisikozonen unterschieden. So ist der vordere Mundboden mit etwa 50 % am häufigsten von einer Entartung betroffen. Darauf folgt der ventrolaterale Zungenanteil mit 18 % und der weiche Gaumen mit Uvula, Zungenrund und Tonsillen mit insgesamt 36 % (Mashberg and Samit 1995).

Tabelle A1 (s. Anhang) zeigt einen Überblick über die in dieser Arbeit untersuchten Lokalisationen und deren zugehörige anatomische Strukturen.

## 1.5 Symptome

Betroffene klagen zunächst über unspezifische Symptome wie z. B. Dysphagie oder Heiserkeit. Zudem können anfänglich schmerzlose zervikale Schwellungen oder ein Fremdkörpergefühl auftreten. Weiterhin gelten Halitosis oder Foetor ex ore zu den Frühsymptomen. In späteren Stadien zeigen sich dann auch schmerzlose zervikale Schwellungen, Dyspnoe oder Kieferklemme.

Kardinalsymptom des Larynxkarzinoms ist die Heiserkeit bzw. Leukoplakie (Buchta 2008).

## 1.6 Diagnostik

Da es aufgrund fehlender charakteristischer Symptome meist erst spät zur Diagnose einer malignen Veränderung im Kopf-Hals-Bereich kommt, stellt die Früherkennung einen wichtigen Pfeiler in der Tumordiagnostik dar. Die Diagnostik, welche in den S3-Leitlinien für Mundhöhlen- und Larynxkarzinom genau beschrieben sind (Wolff; Bootz 2020), beläuft sich zunächst auf eine ausführliche Anamnese und der anschließenden klinischen Untersuchung inklusive Endoskopie. Mittels Panendoskopie der oberen Schluck- und Atemwege inklusive Probenentnahme mit anschließender pathohistologischer Untersuchung der Probe kann eine endgültige Diagnose gestellt werden. Außerdem erfolgt hierbei auch der Ausschluss von Zweittumoren (Grevers et al. 2004). Die bildgebenden Diagnostikverfahren, wie Sonographie, CT, MRT oder bei besonderer Indikationsstellung PET-CT, spielen bei der Ermittlung der Tiefenausdehnung des jeweiligen Tumors (T-Kategorie) bzw. möglichen Infiltration benachbarter Organe oder lokaler Lymphknoten (Kauffmann et al. 2006) eine wesentliche Rolle. In den Richtlinien des NCCN (National Comprehensive Cancer Network 2021) wird ebenfalls eine bildgebende Beurteilung mittels MRT oder CT empfohlen. Um eine vollständige Übersicht zu erhalten, sollten die Aufnahmen die komplette Schädelbasis bis zur Thoraxöffnung abbilden. Hierbei kann der Primarius und ein etwaiger Lymphknotenfall beurteilt werden. Bei einem uneindeutigen Ergebnis kann ein PET-CT durchgeführt werden (National Comprehensive Cancer Network 2021).

Im Zuge der zahnärztlichen Basisdiagnostik ist eine Panoramaschichtaufnahme (PSA) anzufertigen. Hiermit lässt sich nicht nur der dentale Status und die Behandlungsbedürftigkeit, sondern auch die eventuelle Ausbreitung des Tumors auf den Kieferknochen beurteilen. Ebenfalls sollten Patient:innen in Vorbereitung auf eine etwaige Radiotherapie zahnmedizinisch therapiert worden sein und eine Zahnsanierung sowie Zahnfleischbehandlung vorgenommen werden. In Folge der Bestrahlung kann es zu Entzündungen der Mundschleimhaut, aber auch zu Mundtrockenheit kommen, welche durch einen gestörten Mineralhaushalt die Entstehung von Karies begünstigen kann. Zusätzlich wird für die Patient:innen eine sog. Strahlenschutzschiene angefertigt, die zum Zeitpunkt der Radiotherapie getragen wird. Bei der Bestrahlung metallischer Restaurationen, wie z. B. Kronen, Brücken, Inlays oder Amalgamfüllungen, wird durch die eingesetzte Photonenstrahlung eine Streustrahlung erzeugt, welche die umliegenden Weichgewebe unmittelbar affektiert und zu einer lokalen Dosiserhöhung führt. Die Schiene dient der Retraktion der Schleimhäute, um den Abstand zum Metall zu erhöhen und somit die Dosis an den Weichgeweben zu reduzieren. Die betrifft nur Patient:innen, die metallische Restaurationen im Mund tragen. Prophylaktisch sollte außerdem die Anwendung von Fluorid intensiviert werden. Die Applikation von Fluoridgel schützt den Zahnschmelz vor möglichen Strahlenschäden.

Auf der Suche nach Zweittumoren sollten zusätzlich Computertomographien des Thorax sowie CT oder Sonographie des Abdomens durchgeführt werden. Durch die o. g. Risikofaktoren leiden Tumorpatient:innen im HNO-Bereich häufig an Zweittumoren in der Lunge

oder im oberen Gastrointestinaltrakt (Morris et al. 2011). Das NCCN empfiehlt für die Diagnostik von Zweitumoren oder Fernmetastasen bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenen Tumoren (T3-T4 oder N1) die Durchführung eines FDG-PET-CT oder ein CT des Thorax.

## 1.7 TNM-Klassifikation

Das HNSCC kann nach TNM-Klassifikation (AJCC 8. Auflage, Amin et al. 2017) eingeteilt und demnach anhand der Tumorgröße (Tumor), Lymphknotenbefall (Node) und Fernmetastasen (Metastasis) kategorisiert werden. Dabei gelten für die Mundhöhle, den Oropharynx, den Hypopharynx und den Larynx jeweils eigene T-Kategorien. TX bedeutet immer, dass der Tumor nicht bewertet werden kann. Sofern ein T0-Stadium vorliegt, gibt es keinerlei Anzeichen für das Vorhandensein von malignem Gewebe in der histologischen Probe. Tis stellt in allen vier Regionen das Carcinoma in situ dar, welches sich durch eine intakte Basalmembran auszeichnet und bei dem somit noch kein invasives Wachstum vorliegt. Ebenfalls ist dieses Tumorstadium noch nicht zur Streuung von Metastasen befähigt. Mit steigender Tumorgröße ändert sich die T-Kategorie (T1-T4b), welche sich in den vier verschiedenen Regionen jeweils unterscheidet. Die N-Kategorie beschreibt das Vorhandensein von befallenen Lymphknoten und wird in der Nomenklatur von N0 bis N3 angegeben. Die Fernmetastasen werden anhand der M-Kategorie eingeteilt. Ein Tumor der Kategorie M1 weist mindestens eine Fernmetastase auf, wohingegen bei einer M0 keinerlei Nachweis für das Vorhandensein einer Fernmetastasierung vorliegt. Abschließend kann dieses Staging in einer Tabelle zusammengefasst werden und der beschriebene Tumor in die Stadien 0-IVC eingeteilt werden. Durch den engen Zusammenhang zwischen einer Infektion mit dem humanen Papillomavirus und dem Oropharynxkarzinom wird bei der AJCC/ UICC TNM-Klassifikation eine Unterscheidung der p16-positiven und p16-negativen Tumoren vorgenommen. Die immunhistochemische Bestimmung von p16 wird hier als Surrogat Marker für eine HPV-Infektion durchgeführt (Klussmann et al. 2003).

Die Tabellen A2-A17 (s. Anhang) geben einen Überblick über die AJCC/UICC TNM - Klassifikation (8. Auflage) der verschiedenen Lokalisationen.

## 1.8 Therapie

Für die Behandlung des HNSCC stehen verschiedene Konzepte zur Verfügung. Das Ziel ist es, eine möglichst individuelle, zielgerichtete und effektive Therapie durchzuführen. Dabei wird in den meisten Fällen eine multimodale Therapie durch eine Kombination aus Chirurgie, Strahlen- und Systemtherapie angestrebt. Hierbei ist die Situation der Patient:innen natürlich immer höchst individuell zu beurteilen. Die Tumorresektion mit der ein- oder beidseitigen Neck-Dissektion in Kombination mit einer adjuvanten R(C)T (Radiochemotherapie)

stellt bei lokal fortgeschrittenen Stadien ohne Vorhandensein von Fernmetastasen eine gute Therapieoption dar. Die Kombination aus Radiotherapie und begleitender Systemtherapie verbessert sowohl die lokoregionäre Kontrolle als auch das Gesamtüberleben der Patient:innen (Bernier et al. 2004; Cooper et al. 2004). Beim Auftreten von Fernmetastasen wird ein Therapiekonzept im palliativen Setting verfolgt.

Im Folgenden werden die verschiedenen Entitäten und Pfeiler der multimodalen Therapie aufgeführt und im Speziellen näher erläutert:

### **1.8.1 Chirurgische Therapie**

In Deutschland wird eine chirurgische Entfernung des Primärtumors mit einem Sicherheitsabstand von 5 mm angestrebt. Bei einer nicht erfolgreichen R0-Resektion sollte nach Möglichkeit eine Nachresektion geprüft werden (Kwok et al. 2010). Die primär chirurgische Therapie kann über externe Zugänge oder transoral durchgeführt werden. Heutzutage stehen zusätzlich zur konventionellen Chirurgie auch die sog. transorale Lasermikrochirurgie oder die transorale Roboterchirurgie (TORS) zur Verfügung (Haughey et al. 2011). Die chirurgische Therapie des Mundhöhlenkarzinoms beläuft sich in frühen Stadien auf eine Laserresektion, wohingegen in späteren Stadien eine Resektion mit der Einbeziehung von Mundboden- und Mundbodenmuskulatur sowie der Glandula sublingualis durchgeführt wird. Je nach Tumorgröße kann auch eine (Teil-)Resektion des Unterkieferknochens nötig sein. Auch das Oropharynxkarzinom kann je nach Stadium zunächst mit einer transoralen Lasermikroresektion (TLM) behandelt werden und in späteren Stadien mit ausgedehnteren Resektionen, wie der transzervikalen Pharyngotomie, therapiert werden. Auch beim Hypopharynxkarzinom hat sich in den Anfangsstadien die TLM etabliert (Ambrosch and Fazel 2011), wohingegen die Laryngektomie mit Hypopharynx(teil)resektion bei lokal fortgeschrittenen Tumoren zum Einsatz kommen kann (Stell und Bowdler 1999). Die transorale Roboterchirurgie von Primärtumoren des Larynx oder Pharynx gewinnt zunehmend an Bedeutung bei ausgewählten Patient:innen (National Comprehensive Cancer Network 2021). Zur Therapie der Halslymphknoten schließt sich in den meisten Fällen an die Resektion des Primärtumors eine Neck-Dissektion (elektiv) an. Dabei wird häufig die selektive Neck-Dissektion empfohlen, bei welcher eine Reihe wichtiger anatomischer Strukturen geschont werden kann. Bei unzureichendem Ansprechverhalten des Tumors auf die Radio(chemo)therapie kann zudem eine Salvage-Operation erfolgen.

### **1.8.2 Strahlentherapie**

#### **1.8.2.1 Indikation**

Durch die gezielte Bestrahlung des tumorösen Gewebes werden Basenschäden und Strangbrüche in der Tumorzell-DNA hervorgerufen, wodurch es zur Hemmung der Proliferation und letztendlich zum Zelltod des malignen Gewebes kommt.

Der Einsatz der Strahlentherapie wird vom Tumorstadium bestimmt und ist individuell anzupassen. In frühen Tumorstadien (UICC I oder II) kann in kurativer Absicht eine primäre Radio(chemo)therapie, aber auch eine chirurgische Therapie in Erwägung gezogen werden (Kauffmann et al. 2006). Ein primär operatives Vorgehen wird für diese Stadien im europäischen Raum jedoch präferiert (Boenninghaus 2011; Franzen 2007). Ab einem pT3-Tumor, einem Lymphknotenbefall größer als 3 cm oder einer R1-Resektion (UICC III oder IV A/ B) sollte eine adjuvante bzw. postoperativ-additive Radio(chemo)therapie durchgeführt werden. Einen Sonderfall nimmt der ipsilaterale Befall eines Lymphknotens kleiner gleich 3 cm bei pT1/ 2 Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen ein. Hier wird eine fakultative Radiatio der Primärtumorregion und des Lymphabflusses empfohlen. Im Falle eines extrakapsulären Wachstums eines Lymphknotens und oder einer nicht vollständigen Resektion des Primärtumors oder eines Lymphknotens sollte eine begleitende Systemtherapie zur adjuvanten/postoperativ-additiven Radiatio erfolgen (Bernier et al. 2005). Liegt eine funktionelle oder technische Inoperabilität vor, die durch den Allgemeinzustand der Betroffenen oder die fortgeschrittene Tumorausdehnung bedingt ist, wird eine Kombination aus Bestrahlung und Chemotherapie im Sinne einer primären Radiosystemtherapie empfohlen (Pignon et al. 2009). Diese zeigt bessere Ergebnisse in Bezug auf die lokoregionäre Kontrolle und das Gesamtüberleben (Pignon et al. 2009; Bourhis et al. 2007). Aktuell besteht die Standardtherapie aus einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie in verschiedenen Dosierungen, die sich auf das Verhältnis zur Körperoberfläche beziehen. So sind beispielsweise 100 mg/ m<sup>2</sup> an Tag 1, 22 und 43 der Radiatio (Rades et al. 2008), 40 mg/ m<sup>2</sup> wöchentlich während der Radiatio (Geeta et al. 2006), aber auch geringere Dosen von 6 mg/ m<sup>2</sup> an jeden Tag der Bestrahlung (Wolff et al. 2009) möglich. Als Alternative bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen können andere klassische Chemotherapeutika wie Carboplatin oder auch der EGFR-gerichtete monoklonale Antikörper Cetuximab verabreicht werden.

#### 1.8.2.2 Bestrahlungsdosis

Bei der Bestrahlung sind je nach Therapieschema verschiedene Bestrahlungsdosierungen vorgesehen. Die NCCN empfiehlt im adjuvanten (postoperativen) Setting eine Dosis von 54-64 Gy bei 1,8-2,1 Gy/Fraktion im Bereich der ehemaligen Primärtumorregion und des befallenen bzw. elektiven Lymphabflusses. Dabei kommt eine Einzeldosis von 1,8-2,1 Gy an 5 Tagen/Woche zum Einsatz. Bei der definitiven Bestrahlung des Primärtumors und makroskopisch befallener Lymphknoten wird eine kumulative Gesamtdosis von 66-72 Gy bei einer Einzeldosis (ED) von 1,8-2,25 Gy appliziert (National Comprehensive Cancer Network 2021). Das Zielvolumen umfasst in diesem Fall den Primärtumor und makroskopisch befallene Lymphknoten bzw. das elektive Lymphabflussgebiet.

#### 1.8.2.3 Toxizität

Die Strahlentherapie erzeugt immer auch Akut- und Spätnebenwirkungen, die während der Behandlung auftreten. Als Akuttoxizität werden Nebenwirkungen gewertet, die innerhalb



von 90 Tagen nach Radiotherapiebeginn aufgetreten sind. Die Toxizitäten treten vor Allem in der Mundhöhle, dem Atem-Schluck-Trakt und der Haut auf. Zu den akuten Nebenwirkungen zählen die Mukositis, Dermatitis, Übelkeit und Dysphagie. Außerdem kommt es durch die Therapie zu Veränderungen des Blutbildes, sodass nicht selten Anämien, Leukopenien und/oder Thrombopenien entstehen. Für eine bessere Systematik lassen sich die Akuttoxizitäten mit Hilfe der Common-Toxicity-Criteria (CTC-Score) in 5 Schweregrade einteilen. Diese gehen von keinen bis milden unerwünschten Nebenwirkungen im Grad 0-1 über moderate bis schwere Nebenwirkungen in den Graden 2 und 3 bis hin zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen im Grad 4 (Trotti et al. 2000). In den Tabellen A18-A22 (s. Anhang) werden die verschiedenen Akutnebenwirkungen nach dem CTC-Score dargestellt. Zu den Spätnebenwirkungen gehören Xerostomie, Heiserkeit, Fibrose, Geschmacksverlust, Lymphödem, Trismus, Osteonekrose und Fistel. Sie werden nach der LENT-SOMA-Klassifikation eingeteilt und ebenfalls in 5 Schweregrade unterschieden (Rubin et al. 1995). Bei den drei zuletzt genannten Ereignissen kommen die Schweregrade nicht zum Einsatz, sondern wird nur das Auftreten als Ereignis beschrieben. Ebenfalls zählen Läsionen der Zähne zu den Spätnebenwirkungen. Aufgrund des gestörten Mineralhaushaltes, verminderter Speichelproduktion aber auch durch die Bestrahlung kann es u. a. zu Karies kommen. Da die Bakterien in der Mundhöhle die Entstehung von Entzündungen begünstigen, sollte vor Beginn der Radio(chemo)therapie eine komplette Zahnsanierung durchgeführt werden.

### 1.8.3 Systemtherapie

Ebenfalls scheint die Rezidivrate im Anschluss an eine Radiochemotherapie geringer auszufallen. Sobald eine extrakapsuläre Ausbreitung und/oder eine R1-Resektion vorliegt, sollte eine adjuvante Radiochemotherapie auf jeden Fall in Erwägung gezogen werden, da in dieser speziellen Situation dafür ein klarer Benefit gegeben ist (Bernier et al. 2005). Somit erhöht der zusätzliche Einsatz der Systemtherapie den Therapieeffekt, jedoch auch das Auftreten akuter Nebenwirkungen.

### 1.8.4 Palliativtherapie

Aufgrund der engen Lagebeziehungen der Tumoren im HNO-Trakt zu wichtigen anatomischen Strukturen, wie der Schluckstraße oder dem Atemtrakt, kann es rasch zu einer komplexen lokalen Symptomlast kommen, welche die Lebensqualität deutlich kompromittieren kann. Bei der Palliativtherapie steht die Symptomkontrolle im Vordergrund und nicht die Heilung des Tumorleidens. Mit dem histologischen oder bildgebenden Nachweis einer Fernmetastasierung sollte eine palliative Systemtherapie erfolgen. Zusätzlich zur Systemtherapie können lokale Maßnahmen, wie z. B. die Chirurgie oder die Strahlentherapie zur Symptomkontrolle im Bereich des Primärtumors oder der Fernmetastasen, beitragen. Beispielsweise stellt die frühzeitige Tracheotomie in vielen Situationen eine Erleichterung dar. Außerdem kann eine gezielte Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema zum Einsatz kommen. Die Strahlentherapie kann zur Verbesserung der Schluckfunktion, bei tumorbedingter Dyspnoe,

einem Tumordurchbruch durch die Haut, Tumorblutungen oder bei Schmerzen eingesetzt werden.

## 1.9 Zielsetzung der Dissertation

Die adjuvante Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich gilt als besonders toxizitätsbehaftet. In der aktuellen wissenschaftlichen Literatur gilt das Patientnenkollektiv der  $\geq 70$ -Jährigen als unterrepräsentiert und wurde daher in dieser Arbeit besonders untersucht. Mit Hilfe retrospektiver Daten von Patient:innen, die im Zeitraum von 2008-2019 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) behandelt wurden, soll in dieser Untersuchung geprüft werden, welche Einflüsse es bei ihnen auf das Überleben, Toxizität und Therapieabbrüche gibt. Außerdem werden jüngere mit älteren Patient:innen verglichen und ggf. Gemeinsamkeiten oder Unterschiede festgestellt. Besonderes Augenmerk wird dabei auf das 5-Jahres-Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie 5-Jahres-Überleben (PFS), die lokoregionäre und distante 5-Jahres-Kontrolle (LRC und DC) gelegt. Außerdem werden die Therapiecompliance (Therapieabbrüche) sowie die Akut- und Spätnebenwirkungen verglichen. Im Vorfeld wurden diesbezüglich drei Arbeitshypothesen aufgestellt, welche es mit Hilfe dieser Studie zu beweisen oder zu widerlegen gilt. Die erste Hypothese bezieht sich auf das Outcome. Hier wurde angenommen, dass sich das krankheitsfreie- und progressionsfreie Überleben der älteren Patient:innen nicht signifikant von dem der Vergleichsgruppe unterscheidet. Die zweite Hypothese zielt auf die Toxizitäten ab und, dass die ältere Kohorte keinerlei signifikant höhere Akut- oder Spättoxizitäten als die jüngere Gruppe aufweist. Als letzte Arbeitshypothese wurde angenommen, dass es bei älteren Patient:innen mit der gleichen Wahrscheinlichkeit zu einem Therapieabbruch der Radio(chemo)therapie kommt wie bei der Vergleichsgruppe. Inwiefern sich diese Hypothesen bewahrheiten, wird im Laufe dieser Arbeit diskutiert werden. Somit soll mit dieser Arbeit der Einfluss der adjuvanten Radio(chemo)therapie auf den Therapieerfolg bei älteren Patient:innen mit HNSCC untersucht werden und erlaubt ggf. Rückschlüsse auf Strategien, die die Therapie nachweislich verbessern können.

## 2 Methodik und Patientenkollektiv

### 2.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

In der durchgeführten Untersuchung wurden Daten der Patientenakten aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der UMG ausgewertet und Patient:innen mit einem histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom (HNSCC), welches sich im Bereich der Mundhöhle, des Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx manifestiert hatte, inkludiert. Alle Patient:innen erhielten eine Resektion des Primärtumors und wurden mit kurativer Intention adjuvant radiotherapiert oder radiochemotherapiert. Im Rahmen einer mindestens 5-jährigen Strahlentherapie-spezifischen Nachsorge wurden Daten gesammelt und in einer Datenbank zusammengefasst. Hierbei wurden Ereignisse, wie Lokalrezidive, das Auftreten von Fernmetastasen oder Zweittumoren und der Tod, dokumentiert. Zusätzlich wurden therapieassoziierte Nebenwirkungen sowie spezifische Faktoren bezüglich Tumor und Patient:in erfasst.

Insgesamt konnten 297 geeignete Patient:innen mit HNSCC, die im Zeitraum 05/2008 bis 12/2019 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der UMG behandelt wurden, eingeschlossen werden. Zuvor therapierte Patient:innen wurden nicht in der Beobachtung inkludiert, da sich die vorliegende Studie ausschließlich auf die dynamischen Bestrahlungstechniken IMRT (intensitätsmodulierte Radiotherapie) und VMAT (Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy) beschränkt, welche in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie im Jahr 2008 etabliert wurden. Es wurden nur Patient:innen eingeschlossen, die ihre Bestrahlung in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der UMG erhalten hatten. Kriterien für die postoperative Strahlentherapie waren das Vorliegen eines  $\geq pT3$ ,  $pN +$ , oder R1-Tumors bzw. unabhängig von den vorgenannten Kriterien, das Vorliegen einer Rezidivsituation. Das Mindestalter betrug 18 Jahre. Ein weiteres Ausschlusskriterium war das Vorhandensein einer initialen Fernmetastasierung. Als initial fernmetastasiert gewertet wurden auch Patient:innen, bei denen innerhalb von drei Monaten nach dem histologischen Nachweis eines Plattenepithelkarzinoms eine hierzu passende Fernmetastase diagnostiziert wurde. Patient:innen, die dieses Kriterium aufwiesen, wurden aus der Untersuchung exkludiert. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt, wobei eine Gruppe der älteren Patient:innen ( $\geq 70$  Jahre) mit einer zweiten Gruppe der jüngeren Patient:innen ( $< 70$  Jahre) verglichen wurde. Die Grenze für die Definition von „älteren Patient:innen“ wurde bei 70 Jahren gezogen. Dieser Cut-off wird in der geriatrischen Onkologie als besonders klinisch relevant betrachtet. Vom National Institute of Health wurden dazu drei verschiedene Alterskategorien definiert (Parker et al. 1997).

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt (Antrag 25/11/20).

## 2.2 Bestrahlungstechnik und Bestrahlungsplanung

Die Bestrahlung wurde entweder mit konventioneller intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) oder mit VMAT (RapidArc<sup>®</sup>) Technik appliziert. Bei der IMRT kann innerhalb des Bestrahlungsfeldes nicht nur die Richtung und Form sondern auch die Dosis der Strahlung moduliert werden. Auf der Basis einer CT-Bildgebung wird ein dreidimensionales Zielgebiet definiert und die umliegenden Organe mit Hilfe eines Sicherheitssaumes geschont. Nach der Planung erfolgt die eigentliche Bestrahlung stets fraktioniert. Bei der sogenannten „step-and-shoot“-Technik stoppt die Gantry an vorher definierten Stellen und der Strahl wird unterbrochen, bevor er dann für einen nächsten Durchgang ausgerichtet werden kann. Jedoch wird in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in Göttingen nicht die „step-and-shoot“-Technik, sondern die „sliding-window“-Methode angewandt. Hierbei wird der Bestrahlungsvorgang nicht unterbrochen, um die Lamellen zwischen den einzelnen Fraktionen umzupositionieren, sondern es erfolgt eine kontinuierliche Bestrahlung mit einer dynamischen Ausrichtung der Metalllamellen. Anders als bei der IMRT rotiert bei der VMAT die Gantry um die Patient:innen und ermöglicht eine Applikation der geplanten Dosis ohne Unterbrechung.

Prätherapeutisch wurde eine umfassende zahnärztliche Untersuchung durch die Zahnklinik der Universitätsmedizin Göttingen, inklusive Anfertigung einer individuellen Zahnschiene, durchgeführt. Es wurde eine Planungs-Computertomographie der Kopf- und Halsregion angefertigt. Zur Fixierung und Reproduktion der Bestrahlungsposition wurden individuelle, thermoplastische Bestrahlungsmasken angefertigt. Die Konturierung erfolgte dabei anhand der jeweiligen Richtlinien (Grégoire et al. 2018; Grégoire et al. 2014; Vorwerk and Hess 2011). Das klinische Zielvolumen wurde mit einem 10 mm breiten Sicherheitssaum in alle Richtungen versehen. Unter Verwendung von Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA) wurden die individuellen Behandlungspläne berechnet. Beschränkungen für Risikoorgane in dieser Region wurden gemäß den QUANTEC-Empfehlungen verwendet (Kirkpatrick et al. 2010; Deasy et al. 2010; Rancati et al. 2010).

## 2.3 Systemtherapie

Vor der eigentlichen Anwendung der begleitenden Systemtherapie unterzogen sich die Patient:innen einem umfassenden Untersuchungsspektrum, welches aus einem vollständigen Blutbild inklusive klinischer Chemie, einem Elektrokardiogramm, einem Audiometrietest und einer Untersuchung der Kreatinin-Clearance (KRCL) bestand. Dieses letzte Kriterium war ausschlaggebend für die Auswahl des Therapeutikums. So erhielten Patient:innen mit einer KRCL  $\geq 60$  ml/ min eine begleitende Chemotherapie mit Cisplatin. Bei Patient:innen mit KRCL  $< 60$  ml/ min wurde auf den Einsatz von Cisplatin verzichtet. Bei der Anwendung von Cisplatin kamen verschiedene Regime zum Einsatz, welche im Vorfeld von dem:der behandelnden Arzt:Ärztin auf die jeweilige Patient:innensituation angepasst wurde. Cisplatin  $6 \text{ mg/ m}^2$  Körperoberfläche (KOF) täglich an jedem Bestrahlungstag, Cisplatin

20 mg/ m<sup>2</sup> KOF an Tag 1-5, insgesamt zwei Zyklen zu Beginn und am Ende der Radiatio sowie Cisplatin 40 mg/ m<sup>2</sup> KOF wöchentlich für insgesamt 6 Zyklen (Wolff et al. 2009; Beschel et al. 2016; Wolff et al. 2010). Bei Fällen mit Kontraindikationen gegen Cisplatin wurde Cetuximab nach dem Schema von Bonner et al. verabreicht (Bonner et al. 2006).

## 2.4 Nachsorge, Akut- und Spättoxizitäten

Während der R(C)T wurde bei den Patient:innen eine mindestens einmal-wöchentliche Visite durchgeführt, wobei aktuelle Beschwerden sowie akute Toxizitäten und Laborwerte dokumentiert wurden. Als Akuttoxizität wurden Mukositis, Dermatitis, Übelkeit, Dysphagie, Anämie, Leukopenie sowie Thrombopenie definiert und mit Hilfe des Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Scores v5.0 (National Cancer Institute) klassifiziert. Zusätzlich zur Übelkeit wurde die Anwendung einer PEG-Sonde entweder prophylaktisch vor der R(C)T oder während der Behandlung erfasst.

Neben therapieassoziierten Nebenwirkungen wurde auch der Therapieabbruch dokumentiert.

Die Patient:innen wurden nach Abschluss der Therapie in einem Nachsorgeprogramm der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie untersucht und zu möglichen Spättoxizitäten befragt. Hierzu zählten Xerostomie, Heiserkeit, Fibrose, Geschmacksstörung, Lymphödem, Trismus, Osteonekrose sowie Fistelbildung oder Ösophagusstenose. Diese wurden wiederum nach der LENT-SOMA-Klassifikation (Rubin et al. 1995) eingeteilt. Das Nachsorgeprogramm umfasste in der Regel eine Untersuchung innerhalb von 14 Tagen nach Abschluss der Radiotherapie und mindestens drei weitere Vorstellungen innerhalb der folgenden fünf Jahre. Bei Bedarf, wie z. B. dem Auftreten von höhergradigen chronischen Nebenwirkungen, wurde das Intervall verkürzt bzw. über die fünf Jahre hinaus verlängert. Flankiert wurde die strahlentherapeutische Nachsorge durch eine fachspezifische Betreuung der Patient:innen in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde oder der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.

## 2.5 Statistik

Für die statistische Analyse und Datenverwaltung wurde die Software STATISTICA (v. 13.3.721.0, TIBCO Software Inc.) verwendet. Außerdem wurde die uni- und multivariable Cox-Analyse mit der Software SPSS (Version 27.0.0.0, 64-Bit-Version, IBM) durchgeführt. Unter Verwendung der Software „R“ (v. 4.0.2, Plugin „KMWin“) wurden die Überlebenskurven gezeichnet (Gross et al. 2012). Für den Vergleich des Überlebens der beiden Gruppen wurden der Log-Rank-Test durchgeführt. Die Baseline- und RCT-Charakteristika für die Patient:innen  $\geq 70$  Jahre vs.  $< 70$  Jahre wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests und des Mann-Whitney-U-Tests verglichen.

### 2.5.1 Endpunkte

Als Endpunkte wurden das Gesamtüberleben der Patient:innen (OS; Ereignis: Tod der Patient:innen aufgrund jeglicher Ursache), das progressionsfreie Überleben (PFS; Ereignisse: Tod der Patient:innen aufgrund jeglicher Ursache und jeglicher Tumorprogression), die lokoregionäre Kontrolle (LRC; Ereignisse: lokales oder regionales Fortschreiten des Tumors) und die Fernkontrolle (DC; Ereignis: Auftreten von Fernmetastasen) definiert.

**Tabelle 1:** Darstellung der Definition der Endpunkte

	Endpunkte			
Ereignis	OS	PFS	LRC	DC
Lokoregionäres Rezidiv	NB	E	E	NB
Fernmetastasen	NB	E	NB	E
Tod	E	E	NB	NB
Lost to follow-up	Z	Z	Z	Z

NB= nicht berücksichtigt, E=Event, Z=Zensur

Der Tag der histopathologischen Tumordiagnose galt als Stichtag für die Zählung der Überlebenszeiten bis zum Eintreten des Events oder der Zensur.

### 2.5.2 Cox-Regression

Zur Prüfung des Einflusses der Patient:innen, Tumor- und Therapiecharakteristika auf die onkologischen Endpunkte führten wir eine univariable Cox-Regression durch. Variablen, die in der univariablen Cox-Regression mit einem statistisch signifikanten  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  auffielen, wurden im Rahmen der rückwärts bedingten multivariablen Cox-Regression auf die Stärke ihres Einflusses hin untersucht.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv und Tumormerkmale

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 297 Patient:innen untersucht, wobei 245 (82,5 %) in die Gruppe der < 70-Jährigen und 52 (17,5 %) in die Gruppe der ≥ 70-Jährigen fielen. Das mediane Alter der Gesamtkohorte betrug 60 Jahre (23-85), der jüngeren Kohorte 58 Jahre (23-69) und der Älteren 73 Jahre (70-85). Das mediane Follow-up der jüngeren Kohorte belief sich auf 40,3 (3,2-148,0) Monate, wohingegen das der älteren Kohorte lediglich einen Wert von 31,8 (3,2-88,0) Monaten aufwies.

In der folgenden Tabelle werden die genaue Verteilung der Patient:innen sowie die verschiedenen Kategorien zur Unterteilung des Kollektivs dargestellt. Der p-Wert beschreibt die statistische Signifikanz und wird ab einem Wert von < 0,05 als besonders signifikant eingestuft. Beide Gruppen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test verglichen.

**Tabelle 2:** Patient:innen- und Tumorcharakteristika

	< 70 (n = 245)	≥ 70 (n = 52)	p-Wert
<b>Alter, median (min, max)</b>	58 (23-69)	73 (70-85)	
<b>Geschlecht</b>			0,52
männlich	198 (80,8)	44 (84,6)	
weiblich	47 (19,1)	8 (15,4)	
<b>Risikofaktoren</b>			<b>0,04</b>
Tabakkonsum ohne Alkoholabusus	84 (34,1)	10 (19,2)	
Alkoholabusus ohne Tabakkonsum	12 (4,9)	2 (3,8)	
Tabakkonsum und Alkoholabusus	121 (49,2)	27 (51,9)	
Kein Tabakkonsum und Alkoholabusus	29 (11,8)	13 (25,0)	
<b>T-Kategorie (AJCC 8. Auflage, Amin et al. 2017)</b>			0,09
T0	5 (2,0)	4 (7,7)	
T1	38 (15,5)	6 (11,5)	
T2	61 (24,9)	12 (23,1)	
T3	85 (34,7)	13 (25,0)	
T4	56 (22,9)	17 (32,7)	
<b>Nodalstatus (AJCC 8. Auflage, Amin et al. 2017)</b>			<b>&lt; 0,01</b>
N0	56 (22,9)	24 (46,2)	
N1	55 (22,4)	8 (15,4)	
N2	119 (48,6)	8 (15,4)	
N3	15 (6,1)	12 (23,1)	
Kapselüberschreitendes Wachstum	64 (34,0)	12 (42,9)	0,36

	< 70 (n = 245)	≥ 70 (n = 52)	p-Wert
<b>AJCC-Klassifikation</b> (8. Auflage, Amin et al. 2017)			0,86
SI	18 (7,3)	3 (5,8)	
SII	16 (6,5)	5 (9,6)	
SIII	75 (30,5)	15 (28,8)	
SIV	136 (55,5)	29 (55,8)	
<b>Grading</b>			0,54
G1	9 (3,7)	1 (1,9)	
G2	193 (78,8)	41 (78,8)	
G3	41 (16,7)	10 (19,2)	
Unbestimmt	2 (0,8)	0 (0,0)	
<b>Lokalisation</b>			0,25
Hypopharynx	47 (19,2)	6 (11,5)	
Larynx	37 (15,1)	13 (25,0)	
Mundhöhle	85 (34,7)	18 (34,6)	
Oropharynx	76 (31,0)	15 (28,8)	
HPV-Status			0,63
Positiv	21 (27,6)	3 (20,0)	
Negativ	29 (38,2)	6 (40,0)	
Unbestimmt	26 (34,2)	6 (40,0)	
<b>BMI</b>			0,39
< 25	161 (65,4)	22 (42,3)	
> 25	76 (30,9)	28 (53,8)	
Unbestimmt	9 (3,7)	2 (3,8)	
<b>Charlson Komorbiditätsindex</b>			< 0,01
0-3	125 (51,0)	0 (0,0)	
4-7	119 (48,6)	51 (98,1)	
8-10	1 (0,4)	1 (1,9)	
<b>Resektionsstatus</b>			0,59
R0	235 (95,9)	49 (94,2)	
R1	10 (4,1)	3 (5,9)	

Die Patient:innen (< 70 vs. ≥ 70) wurden zu ihrem Konsumverhalten befragt und in vier verschiedene Risikogruppen eingeteilt: Tabakkonsum ohne Alkoholabusus (n = 84; 34,1 % bzw. n = 10; 19,2 %), Alkoholabusus ohne Tabakkonsum (n = 12; 4,9 % bzw. n = 2; 3,8 %), sowohl Tabak- als auch Alkoholabusus (n = 121; 49,2 % bzw. n = 27; 51,9 %), kein Tabakkonsum und kein Alkoholabusus (n = 29; 11,8 % bzw. n = 13; 25,0 %). Dieser Vergleich war mit einem p-Wert von 0,04 signifikant und zeigt, dass die meisten Tumoren bei Pati-



ent:innen mit Tabakkonsum (mit und ohne Alkoholabusus) zu verzeichnen waren. Zusätzlich zu den Risikofaktoren wurde auch der Charlson-Comorbidity-Index (CCI) bestimmt. Hier ergaben sich drei verschiedene Kategorien: CCI 0-3 (n = 125; 50,8 % bzw. n = 0), CCI 4-7 (n = 119; 48,6 % bzw. n = 51; 98,1 %), CCI 8-10 (n = 1; 0,4 % bzw. n = 1; 1,9 %). Auch hier wird deutlich, dass Patient:innen mit einem CCI von 0-3 (51 %) und 4-7 (48,6 %) in der jüngeren Gruppe bzw. 4-7 (98,1 %) in der älteren Gruppe besonders häufig vertreten waren (p-Wert < 0,01). Weiterhin erwies sich der Nodalstatus des Primärtumors mit einem p-Wert von < 0,01 als signifikant: N0 (n = 56; 22,9 % bzw. n = 24; 46,1 %), N1 (n = 55; 22,4 % bzw. n = 8; 15,4 %), N2 (n = 119; 48,6 % bzw. n = 8; 15,4 %) und N3 (n = 15; 6,1 % bzw. n = 12; 23,1 %). Beim Vergleich beider Gruppen erwies sich die Gruppe der  $\geq 70$ -jährigen Patient:innen als besonders komorbiditätsbehaftet, jedoch traten weniger Tumoren mit Lymphknotenbefall auf. Keinerlei Unterschied gab es in den Kategorien Geschlecht (p-Wert = 0,52), BMI (p-Wert = 0,39), T-Kategorie (p-Wert = 0,10), AJCC-Klassifikation (p-Wert = 0,86) sowie Grading (p-Wert = 0,54), Lokalisation des Primarius (p-Wert = 0,25) und Resektionsstatus (p-Wert = 0,58).

### 3.2 Therapiespezifische Parameter

Es wurden zwei verschiedene Bestrahlungstechniken angewandt. 126 (42,6 %) Patient:innen erhielten eine Bestrahlung mit IMRT, wohingegen bei 171 (57,6 %) Patient:innen eine VMAT durchgeführt wurde. Die mediane geplante Strahlendosis betrug 64,0 Gy (54,0-66,0 Gy) und die applizierte Strahlendosis gleichermaßen 64,0 Gy (38,0-66,0 Gy). Insgesamt schlossen 282 (94,9 %) Patient:innen ihre Strahlentherapie mit 100 % der geplanten Dosis ab. 223 (75,1 %) Patient:innen erhielten zusätzlich zur Radiotherapie noch eine begleitende Systemtherapie, die entweder aus dem Chemotherapeutikum Cisplatin oder dem Immuntherapeutikum Cetuximab bestand. Bei 89 Patient:innen (29,9 %) konnte die Systemtherapie nicht vollständig appliziert werden. Ältere Patient:innen erhielten im Vergleich weniger häufig eine begleitende Systemtherapie als die der jüngeren Vergleichsgruppe und erhielten außerdem häufiger Cetuximab anstelle von Cisplatin. Tabelle 3 zeigt die detaillierten Therapieparameter.

**Tabelle 3:** Therapiespezifische Parameter

	Alter, < 70 Jahre (n = 245)	Alter, $\geq 70$ Jahre (n = 52)	p-Wert
<b>Radiotherapie</b>			
Technik			0,77
VMAT	142 (58,0)	29 (55,8)	
IMRT	103 (42,0)	23 (44,2)	

	Alter, < 70 Jahre (n = 245)	Alter, ≥ 70 Jahre (n = 52)	p-Wert
Dosis geplant, median (min, max)	64,0 (54,0-66,0)	64,0 (62,4-66,0)	0,47
Dosis appliziert, median (min, max)	64,0 (38,0-66,0)	64,0 (54,0-64,0)	0,33
Applizierte Dosis			0,28
100 %	231 (94,3)	51 (98,1)	
≥ 80 - < 100 %	11 (4,5)	1 (1,9)	
< 80 %	3 (1,2)	0 (0,0)	
Unterbrechungen/ Pausen	117 (47,8)	29 (55,8)	0,29
<b>Systemtherapie</b>			
Vollständig erhalten	192 (78,4)	31 (59,6)	<b>0,04</b>
< 100 % der geplanten Dosis erhalten	72 (37,5)	17 (54,8)	0,07
Regime			
Cetuximab	3 (1,2)	3 (9,7)	
Cisplatin	189 (98,8)	28 (90,3)	0,51
Cis 6 mg/ m <sup>2</sup> / d täglich	116 (61,4)	14 (50,0)	
Cis 20 mg/ m <sup>2</sup> / d 1-5 (2 Zyklen)	0 (0,0)	1 (3,6)	
Cis 40 mg/ m <sup>2</sup> / d wöchentlich	73 (38,6)	13 (46,4)	

### 3.3 Toxizitäten

Die Auswertung ergab, dass in der gesamten Studienkohorte im Verlauf 32 Patient:innen (10,8 %) eine Mukositis ≥ Grad 3 entwickelten, 7 (2,4 %) eine Dermatitis ≥ Grad 3 und 156 (52,5 %) eine Dysphagie ≥ Grad 3. Zusätzlich kam bei 83 (27,9 %) Patient:innen prophylaktisch vor der Therapie und bei 80 (26,9 %) im Laufe der Therapie eine PEG-Sonde zum Einsatz. Während der Therapie traten bei einigen Patient:innen hämatologische Toxizitäten auf. So zeigte sich bei 8 Patient:innen (2,7 %) eine Anämie ≥ Grad 3, bei 65 (21,9 %) eine Leukopenie ≥ Grad 3 und bei 10 (3,4 %) eine Thrombopenie ≥ Grad 3. Insgesamt wurden 73 Patient:innen (24,6 %) mit einer hämatologischen Toxizität ≥ Grad 3 auffällig. Im Vergleich beider Gruppen wird deutlich, dass in der Kohorte der ≥ 70-jährigen Patient:innen seltener Mukositiden (p-Wert = 0,03) und Dermatitis (p-Wert < 0,01) auftraten. Tabelle 4 zeigt die genaue Verteilung der Akuttoxizitäten nach dem CTCAE-Score. Für den Vergleich beider Kohorten wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet.

**Tabelle 4:** Akuttoxizitäten

	Alter, < 70 Jahre (n = 245)	Alter, ≥ 70 Jahre (n = 52)	p-Wert
<b>akute Organtoxizität</b>			
Mukositis			<b>0,03</b>
0	13 (5,3)	9 (17,3)	
1	57 (23,3)	14 (26,9)	
2	148 (60,4)	24 (46,2)	
3	25 (10,2)	5 (9,6)	
4	2 (0,8)	0 (0,0)	
≥ Grad 3	27 (11,0)	5 (9,6)	0,91
Dermatitis			<b>&lt; 0,01</b>
0	6 (2,4)	7 (13,5)	
1	133 (54,3)	29 (55,8)	
2	100 (40,8)	15 (28,8)	
3	6 (2,4)	1 (1,9)	
≥ Grad 3	6 (2,4)	1 (1,9)	0,82
Dysphagie			0,23
0	29 (11,8)	4 (7,7)	
1	41 (16,7)	5 (9,6)	
2	48 (19,6)	14 (26,9)	
3	118 (48,2)	29 (55,8)	
4	9 (3,7)	0 (0,0)	
≥ Grad 3	127 (52,2)	29 (55,8)	0,64
Patient:in erhielt vor der RCT eine Ernährungssonde	64 (26,1)	19 (36,5)	0,13
Patient:in erhielt während der RCT eine Ernährungssonde	65 (26,5)	15 (28,8)	0,73
akute Organtoxizität insgesamt, ≥ Grad 3	137 (55,9)	30 (57,7)	0,82

**Tabelle 5:** Hämatologische Toxizitäten

	Alter, < 70 Jahre (n = 245)	Alter, ≥ 70 Jahre (n = 52)	p-Wert
<b>hämatologische Toxizität</b>			
Anämie			0,09
0	72 (29,4)	7 (13,5)	
1	122 (49,8)	27 (51,9)	
2	45 (18,4)	16 (30,8)	
3	5 (2,0)	2 (3,8)	
4	1 (0,4)	0 (0,0)	
≥ Grad 3	6 (2,4)	2 (3,8)	0,57
Leukopenie			0,33
0	79 (32,2)	24 (46,2)	
1	62 (25,3)	12 (23,1)	
2	49 (20,0)	6 (11,5)	
3	43 (17,6)	7 (13,5)	
4	12 (4,9)	3 (5,8)	
≥ Grad 3	55 (22,4)	10 (19,2)	0,61
Thrombopenie			0,32
0	134 (54,7)	31 (59,6)	
1	85 (34,7)	18 (34,6)	
2	16 (6,5)	0 (0,0)	
3	8 (3,3)	3 (5,8)	
4	2 (0,8)	0 (0,0)	
≥ Grad 3	10 (4,1)	3 (5,8)	0,59
hämatologische Gesamttoxizität, ≥ Grad 3	62 (25,3)	11 (11,2)	0,53

**Tabelle 6:** Spättoxizitäten

	Alter, < 70 Jahre (n = 245)	Alter, ≥ 70 Jahre (n = 52)	p-Wert
<b>späte Toxizitäten</b>			
Xerostomie			0,21
0	21 (8,6)	8 (15,4)	
1	137 (55,9)	22 (42,3)	
2	51 (20,8)	13 (25,0)	
3	3 (1,2)	0 (0,0)	
4	0 (0,0)	0 (0,0)	
Heiserkeit			0,63
0	103 (42,0)	22 (42,3)	
1	42 (17,1)	5 (9,6)	
2	7 (2,9)	2 (3,9)	
3	3 (1,2)	1 (1,9)	
4	0 (0,0)	0 (0,0)	
Fibrose			0,45
0	117 (47,8)	17 (32,7)	
1	5 (2,0)	2 (3,9)	
2	0 (0,0)	0 (0,0)	
3	1 (0,4)	0 (0,0)	
4	0 (0,0)	0 (0,0)	
Geschmacksstörung			0,38
0	93 (37,9)	24 (46,2)	
1	82 (33,5)	13 (25,0)	
2	14 (5,7)	3 (5,8)	
3	1 (0,4)	1 (1,9)	
4	0 (0,0)	0 (0,0)	
Lymphödem			0,91
0	97 (39,6)	16 (30,8)	
1	21 (8,6)	3 (5,8)	
2	10 (4,1)	1 (1,9)	
3	2 (0,8)	0 (0,0)	
4	0 (0,0)	0 (0,0)	
Trismus			0,79
Ja	5 (2,0)	1 (1,9)	
Nein	121 (49,4)	18 (34,6)	

	Alter, < 70 Jahre (n = 245)	Alter, ≥ 70 Jahre (n = 52)	p-Wert
Osteonekrose			0,59
Ja	7 (2,9)	0 (0,0)	
Nein	119 (48,6)	18 (34,6)	
Fistel			0,77
Ja	12 (4,9)	1 (1,9)	
Nein	119 (48,6)	18 (34,6)	
Oesophagusstenose			0,40
Ja	7 (2,9)	0 (0,0)	
Nein	45 (18,4)	12 (23,1)	
späte Gesamttoxizität, ≥ Grad 2	90 (40,5)	17 (37,8)	0,73
späte Gesamttoxizität, ≥ Grad 3	31 (14,0)	3 (6,7)	0,18

### 3.4 Überleben

Das 5-Jahresüberleben (OS) der gesamten Kohorte betrug 61,7 %, das progressionsfreie Überleben (PFS) 53,4 %, die lokoregionäre Kontrolle (LRC) 80,2 % und die distante Kontrolle (DC) 81,6 %. Einen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen gab es im OS und PFS. Hier zeigte sich für die ≥ 70-jährigen Patient:innen ein deutlich schlechteres 3-Jahres-OS von 55,2 % und 5-Jahres-OS von 33,8 % als für die jüngere Kohorte (3-Jahres-OS von 72,5 % und 5-Jahres-OS von 68,7 %). Der p-Wert in diesem Vergleich liegt bei 0,0001. Die Werte in der jungen Gruppe betrugen im 3-Jahres-LRC 82,7 % und im 5-Jahres-LRC 81,5 %. Verglichen mit der älteren Gruppe unterschieden sich die Werte mit einem 3-Jahres-LRC von 82,7 % und einem 5-Jahres-LRC von 71,2 % nicht signifikant. Ebenso gab es beim 3-Jahres-DC (83,6 % vs. 83,9 %) und beim 5-Jahres-DC (81,4 % vs. 83,9 %) keine signifikanten Unterschiede. Während des 5-jährigen Nachsorgeintervalls traten zudem lokoregionäre Rezidive bei 39 Patient:innen (14,1 %) auf. Dabei handelte es sich in 27 Fällen um Rezidive des Primärtumors, in 12 Fällen um lokoregionäre Rezidive im Kopf-Hals-Bereich. Bei 42 Patient:innen (14,1 %) traten während der Nachsorge Fernmetastasen auf. Hier zeigten sich 3 Manifestationen im Bereich der Leber, 24 in der Lunge, 9 Knochenmetastasen und in 6 Fällen metastasierte der Primarius in das Großhirn.

**Tabelle 7:** 5-Jahres-Überleben im Vergleich

	< 70 (n = 245)	≥ 70 (n = 52)
OS	68,7 %	34,0 %
PFS	59,2 %	29,3 %
LRC	81,5 %	71,2 %
DC	81,4 %	83,9 %

**Tabelle 8:** Auftreten von Rezidiven im Vergleich

	< 70 (n = 245)	≥ 70 (n = 52)	p = 0,09
Alle	33	7	
lokal	23	5	
regionär	4	1	
lokoregionär	6	1	

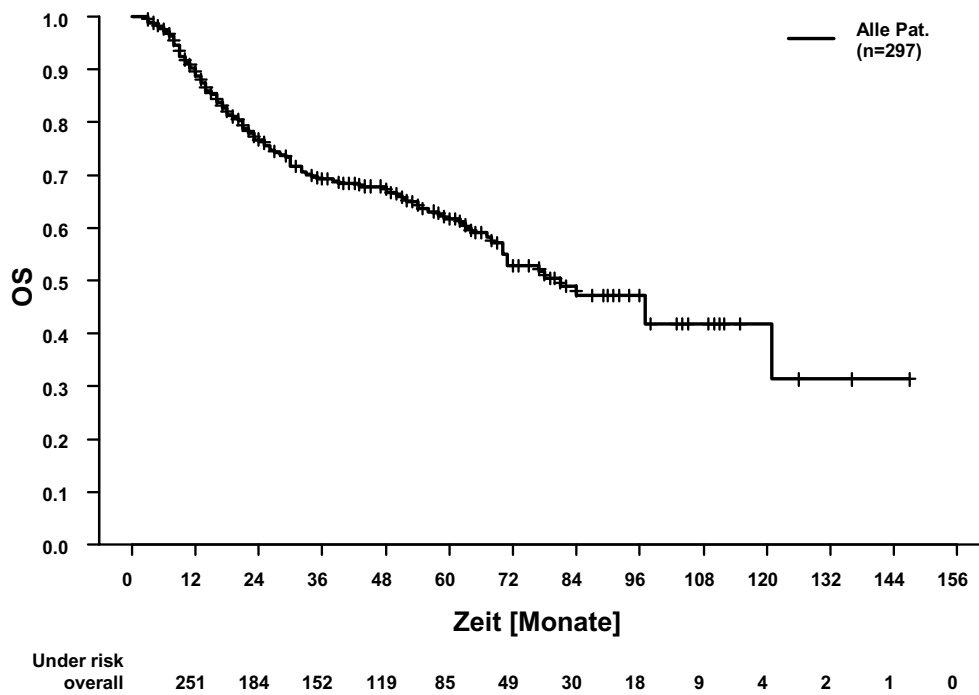
**Tabelle 9:** Auftreten von Fernmetastasen im Vergleich

	< 70 (n = 245)	≥ 70 (n = 52)	p = 0,16
Alle	36	6	
Leber	2	1	
Lunge	21	3	
Knochen	8	1	
Gehirn	5	1	

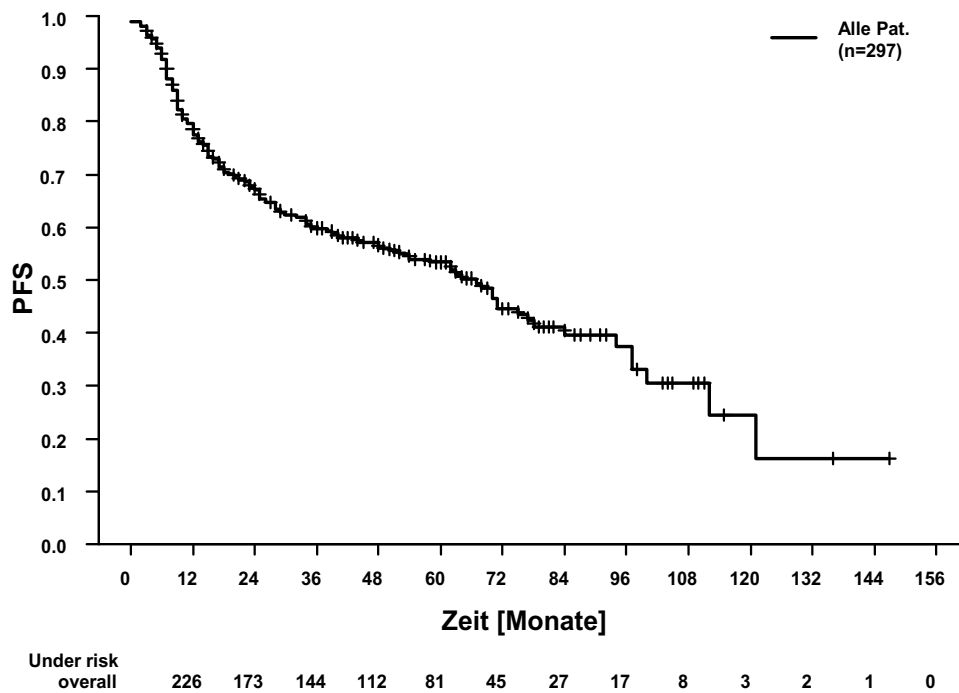
**Tabelle 10:** Therapieabbrüche im Vergleich

	< 70 (n = 245)	≥ 70 (n = 52)	p = 0,26
Ja	14 (5,7 %)	1 (1,9 %)	
Nein	231 (94,3 %)	51 (98,1 %)	

**Abbildung 1:** Kaplan-Meier-Kurve des OS der gesamten Kohorte

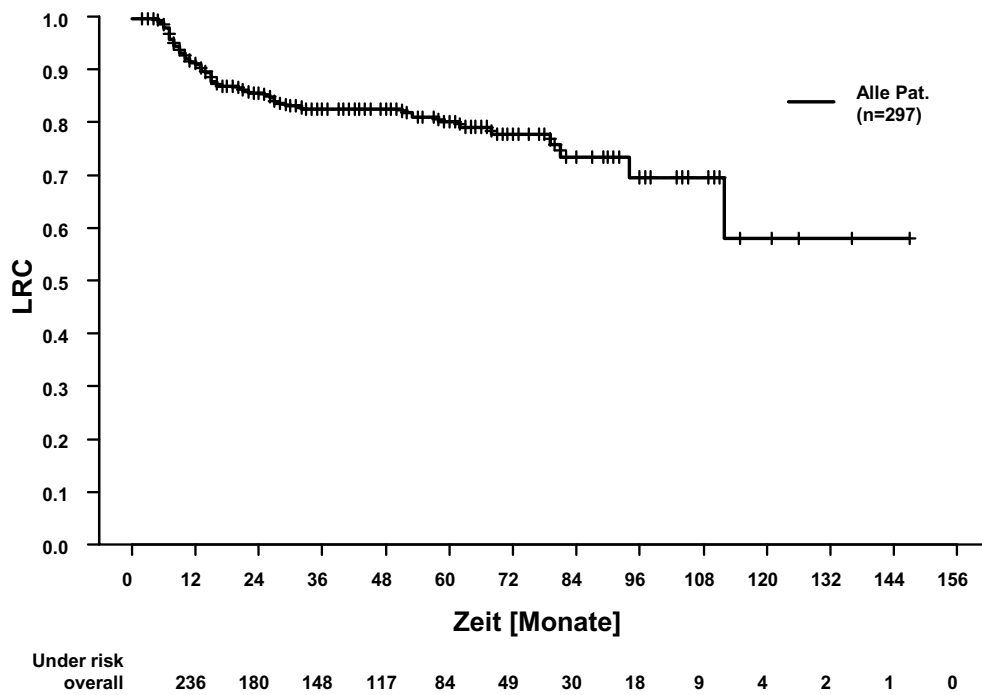


**Abbildung 2:** Kaplan-Meier-Kurve des PFS der gesamten Kohorte

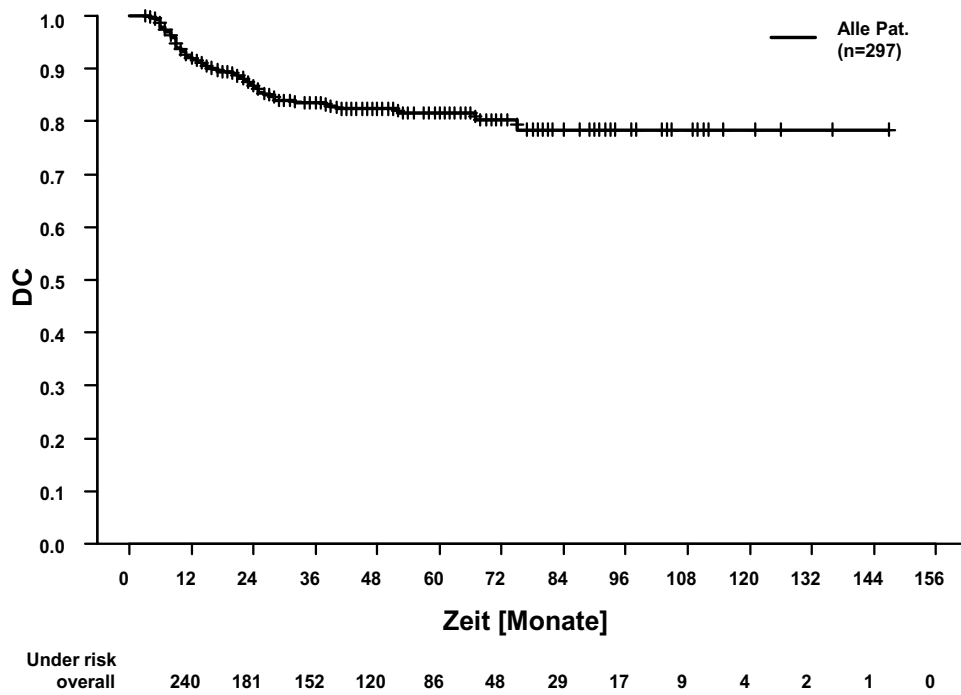




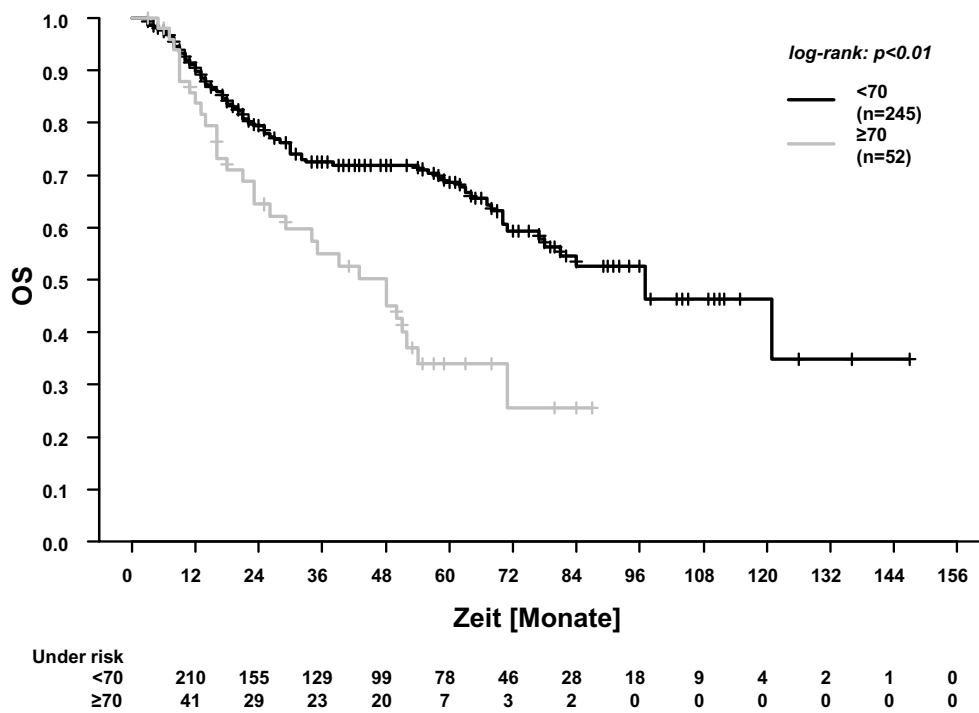
**Abbildung 3:** Kaplan-Meier-Kurve der LRC der gesamten Kohorte



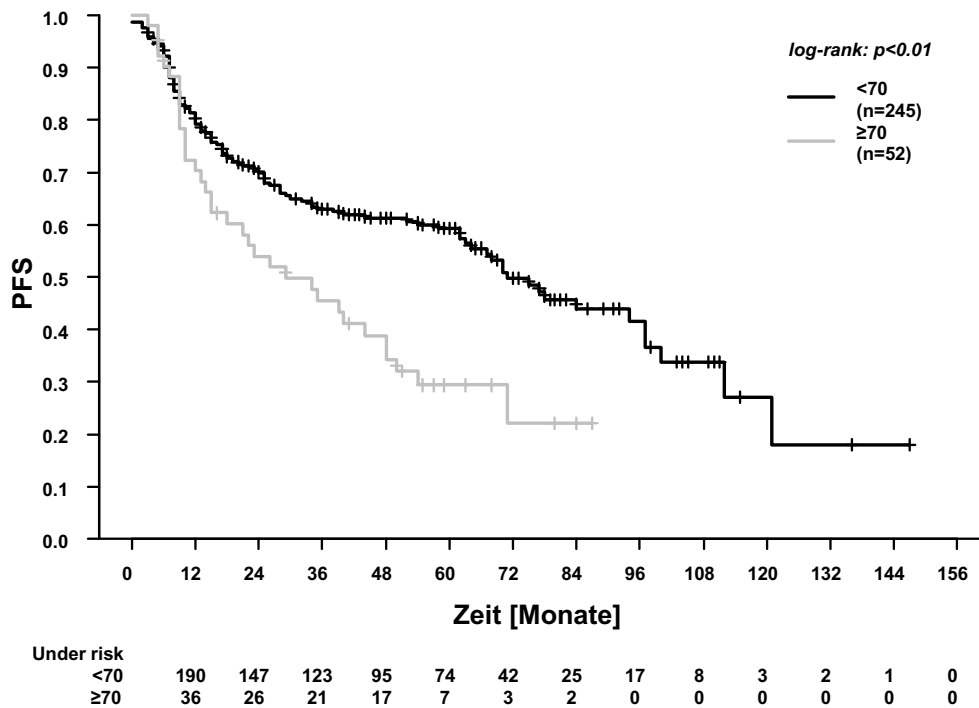
**Abbildung 4:** Kaplan-Meier-Kurve der DC der gesamten Kohorte



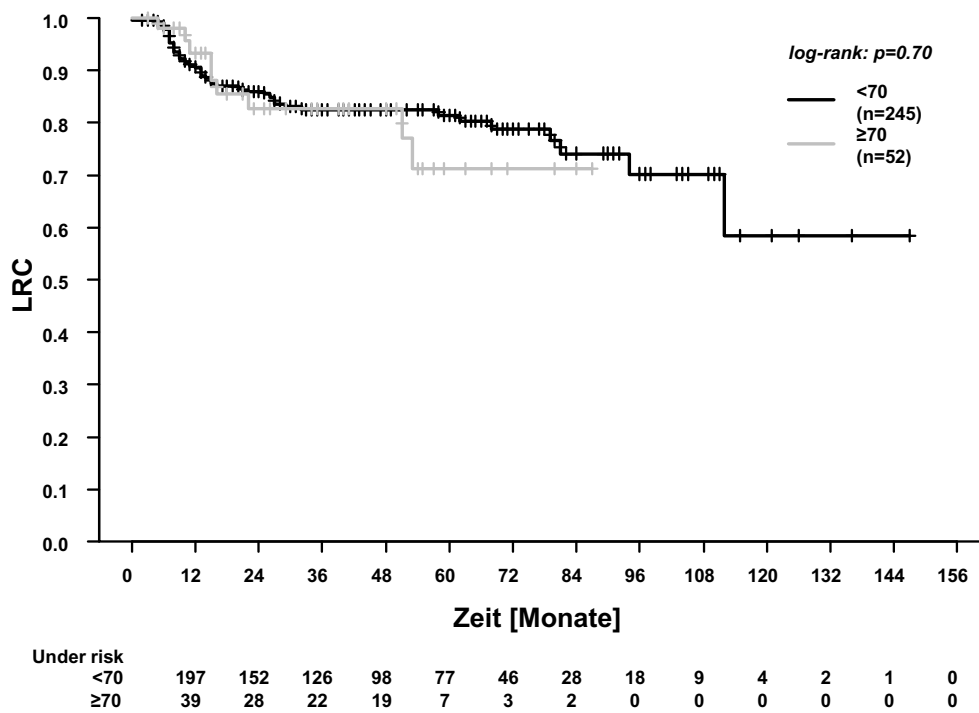
**Abbildung 5:** Kaplan-Meier-Kurve des OS im Vergleich < 70 vs. ≥ 70



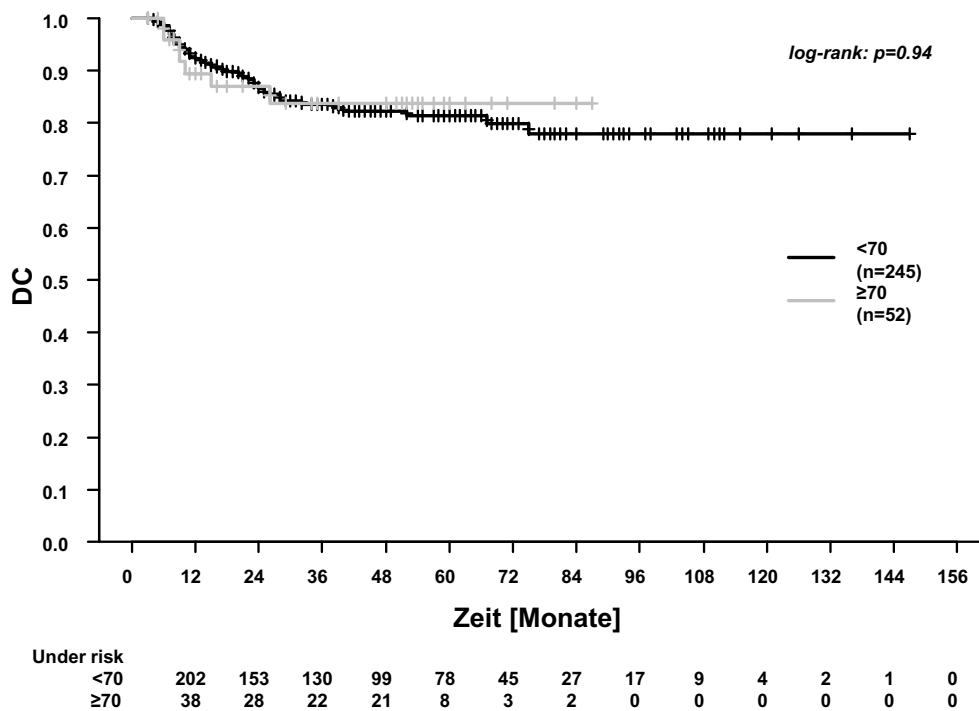
**Abbildung 6:** Kaplan-Meier-Kurve des PFS im Vergleich < 70 vs. ≥ 70



**Abbildung 7:** Kaplan-Meier-Kurve der LRC im Vergleich  $< 70$  vs.  $\geq 70$



**Abbildung 8:** Kaplan-Meier-Kurve der DC im Vergleich  $< 70$  vs.  $\geq 70$



### 3.5 Einflussfaktoren auf das Überleben

Mit Hilfe der Cox-Regression konnten der Einfluss der unten aufgeführten Variablen auf das OS, PFS, LRC und DC bestimmt werden. Die univariable Analyse zeigte, dass die Risikofaktoren Tabak- und Alkoholkonsum keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das OS hatten. Es wird ersichtlich, dass das Alter mit einer Hazard Ratio (HR) von 2,25 (95 % KI 1,47-3,44;  $p < 0,01$ ), der HPV-Status mit einer HR von 0,65 (95 % KI 0,42-1,01;  $p = 0,05$ ), die durchgeführte begleitende Systemtherapie mit einer HR von 0,63 (95 % KI 0,41-0,96;  $p = 0,03$ ) sowie das Vorliegen von positiven Resektionsrändern mit einer HR von 3,86 (95 % KI 2,01-7,43;  $p < 0,01$ ) und ein CCI von  $> 5$  mit einer HR von 1,77 (95 % KI 1,09-2,87;  $p = 0,02$ ) das Gesamtüberleben statistisch signifikant beeinflussen. In der folgenden Tabelle wird die genaue Verteilung der Variablen mit dazugehöriger Hazard Ratio und p-Wert dargestellt. Dabei sind die signifikanten Variablen zu besserer Übersicht hervorgehoben.

**Tabelle 11:** Univariable Analyse des OS (Cox-Regression)

Variable	OS	
	Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert
<b>Alter</b>		
≥ 70 (52) vs. < 70 (245)	2,25 (1,47-3,44)	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Geschlecht</b>		
weiblich (55) vs. männlich (242)	1,06 (0,66-1,71)	0,81
<b>Risikofaktoren</b>		
Tabakkonsum ja (93) vs. nein (42)	1,24 (0,65-2,36)	0,51
Tabak- und Alkoholkonsum ja (148) vs. nein (149)	1,23 (0,85-1,79)	0,28
<b>BMI</b>		
≥ 25 (103) vs. < 25 (183)	1,06 (0,72-1,57)	0,76
<b>T-Kategorie</b>		
T4 (73) vs. T1-T3 (224)	1,17 (0,76-1,79)	0,49
<b>Nodalstatus</b>		
N+ (217) vs. N0 (80)	1,14 (0,74-1,75)	0,55
ENE ja (76) vs. nein (140)	1,18 (0,75-1,85)	0,48
<b>Grading</b>		
G3 (51) vs. G1-G2 (244)	0,63 (0,35-1,12)	0,12
<b>HPV-Status</b>		
p16 <sup>+</sup> (24) vs. p16 <sup>-</sup> (35)	0,65 (0,42-1,01)	<b>0,05</b>
<b>Bestrahlungstechnik</b>		
VMAT <sup>†</sup> (171) vs. IMRT <sup>†</sup> (126)	1,46 (0,98-2,16)	0,06

Variable	OS	
	Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert
<b>Radiotherapie vollständig erhalten</b>		
ja (281) vs. nein (16)	0,55 (0,24-1,25)	0,15
<b>begleitende Systemtherapie erhalten</b>		
ja (224) vs. nein (73)	0,63 (0,41-0,96)	<b>0,03</b>
<b>Resektionsstatus</b>		
R1 (13) vs. R0 (284)	3,86 (2,01-7,43)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Rezidiv</b>		
ja (53) vs. nein (244)	0,89 (0,55-1,46)	0,67
<b>Akuttoxizität <math>\geq</math> Grad 3</b>		
ja (167) vs. nein (130)	1,21 (0,62-1,78)	0,34
<b>Charlson-Komorbiditätsindex</b>		
> 5 (39) vs. $\leq$ 5 (258)	1,77 (1,09-2,87)	<b>0,02</b>

Beim PFS haben das Alter mit einer HR von 1,86 (95 % KI 1,27-2,73;  $p < 0,01$ ), der HPV-Status mit einer HR von 0,66 (95 % KI 0,45-0,95;  $p = 0,03$ ), der Resektionsstatus mit einer HR von 3,20 (95 % KI 1,73-5,94;  $p < 0,01$ ) und der CCI mit einer HR von 1,73 (95 % KI 1,12-2,66;  $p = 0,01$ ) einen statistisch signifikanten Einfluss mit einem p-Wert von jeweils  $< 0,05$ . In Tabelle 12 werden die einzelnen Variablen, deren Einfluss auf das PFS untersucht wurden, dargestellt.

**Tabelle 12:** Univariable Analyse des PFS (Cox-Regression)

Variable	PFS	
	Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert
<b>Alter</b>		
$\geq 70$ (52) vs. $< 70$ (245)	1,86 (1,27-2,73)	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Geschlecht</b>		
weiblich (55) vs. männlich (242)	1,12 (0,75-1,69)	0,58
<b>Risikofaktoren</b>		
Tabakkonsum ja (93) vs. nein (42)	1,33 (0,75-2,36)	0,33
Tabak- und Alkoholkonsum ja (148) vs. nein (149)	1,27 (0,91-1,76)	0,16
<b>BMI</b>		
$\geq 25$ (103) vs. $< 25$ (183)	0,91 (0,64-1,29)	0,59
<b>T-Kategorie</b>		
T4 (73) vs. T1-T3 (224)	1,30 (0,90-1,87)	0,16

Variable	PFS	
	Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert
<b>Nodalstatus</b>		
N+ (217) vs. N0 (80)	1,22 (0,83-1,78)	0,31
ENE ja (76) vs. nein (140)	1,28 (0,87-1,88)	0,21
<b>Grading</b>		
G3 (51) vs. G1-G2 (244)	0,74 (0,46-1,19)	0,22
<b>HPV-Status</b>		
p16 <sup>+</sup> (24) vs. p16 <sup>-</sup> (35)	0,66 (0,45-0,95)	<b>0,03</b>
<b>Bestrahlungstechnik</b>		
VMAT (171) vs. IMRT (126)	1,14 (0,82-1,59)	0,44
<b>Radiotherapie vollständig erhalten</b>		
ja (281) vs. nein (16)	0,55 (0,27-1,12)	0,99
<b>begleitende Systemtherapie erhalten</b>		
ja (224) vs. nein (73)	0,73 (0,49-1,07)	1,01
<b>Resektionsstatus</b>		
R1 (13) vs. R0 (284)	3,20 (1,73-5,94)	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Rezidiv</b>		
ja (53) vs. nein (244)	1,00 (0,66-1,52)	0,99
<b>Akuttoxizität ≥ Grad 3</b>		
ja (167) vs. nein (130)	1,16 (0,83-1,61)	0,39
<b>Charlson-Komorbiditätsindex</b>		
> 5 (39) vs. ≤ 5 (258)	1,73 (1,12-2,66)	<b>0,01</b>

Bei der Analyse der LRC ergab sich lediglich eine einzige Variable, welche einen signifikanten Einfluss hatte. Hier war das Vorliegen einer R1-Resektion mit einer HR von 2,87 (95 % KI 1,03-7,98;  $p = 0,04$ ) signifikant. Betrachtet man den Nodalstatus, so hat das Vorliegen von einem kapselüberschreitenden Wachstum mit einer HR von 1,79 (95 % KI 0,98-3,29;  $p = 0,06$ ) zwar einen Einfluss auf die LRC, erreicht mit einem p-Wert von 0,06 aber keine statistische Signifikanz. In Tabelle 13 werden die einzelnen Variablen, deren Einfluss auf die LRC untersucht wurden, dargestellt.

**Tabelle 13:** Univariable Analyse der LRC (Cox-Regression)

Variable	LRC	
	Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert
<b>Alter</b>		
≥ 70 (52) vs. < 70 (245)	1,16 (0,56-2,38)	0,67
<b>Geschlecht</b>		
weiblich (55) vs. männlich (242)	1,05 (0,53-2,08)	0,91
<b>Risikofaktoren</b>		
Tabakkonsum ja (93) vs. nein (42)	1,13 (0,43-2,94)	0,81
Tabak- und Alkoholkonsum ja (148) vs. nein (149)	1,41 (0,82-2,42)	0,22
<b>BMI</b>		
≥ 25 (103) vs. < 25 (183)	0,81 (0,45-1,48)	0,49
<b>T-Kategorie</b>		
T4 (73) vs. T1-T3 (224)	1,15 (0,62-2,12)	0,67
<b>Nodalstatus</b>		
N+ (217) vs. N0 (80)	1,63 (0,82-3,25)	0,16
ENE ja (76) vs. nein (140)	1,79 (0,98-3,29)	0,06
<b>Grading</b>		
G3 (51) vs. G1-G2 (244)	0,49 (0,19-1,24)	0,13
<b>HPV-Status</b>		
p16 <sup>+</sup> (24) vs. p16 <sup>-</sup> (35)	1,30 (0,59-2,85)	0,51
<b>Bestrahlungstechnik</b>		
VMAT (171) vs. IMRT (126)	0,95 (0,55-1,63)	0,85
<b>Radiotherapie vollständig erhalten</b>		
ja (281) vs. nein (16)	0,53 (0,16-1,69)	0,28
<b>begleitende Systemtherapie erhalten</b>		
ja (224) vs. nein (73)	0,67 (0,36-1,24)	0,19
<b>Resektionsstatus</b>		
R1 (13) vs. R0 (284)	2,87 (1,03-7,98)	<b>0,04</b>
<b>Rezidiv</b>		
ja (53) vs. nein (244)	1,11 (0,57-2,16)	0,76
<b>Akuttoxizität ≥ Grad 3</b>		
ja (167) vs. nein (130)	1,08 (0,63-1,87)	0,78
<b>Charlson-Komorbiditätsindex</b>		
> 5 (39) vs. ≤ 5 (258)	1,62 (0,79-3,32)	0,19

Der Nodalstatus erweist sich mit einer HR von 2,20 (95 % KI 0,99-4,92;  $p = 0,05$ ) bei der Analyse der DC als signifikanter Einflussfaktor. Das Vorliegen eines Lymphknotenbefalls ist mit einem schlechteren DC vergesellschaftet. Außerdem scheint ein positiver HPV-Status mit einer HR von 0,48 (95 % KI 0,23-1,00;  $p = 0,05$ ) ebenfalls die DC zu verbessern. Die restlichen Variablen erreichen in der univariablen Analyse keine statistische Signifikanz. In Tabelle 14 werden die einzelnen Variablen, deren Einfluss auf die DC untersucht wurde, dargestellt.

**Tabelle 14:** Univariable Analyse der DC (Cox-Regression)

Variable	DC	
	Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert
<b>Alter</b>		
≥ 70 (52) vs. < 70 (245)	0,97 (0,43-2,17)	0,94
<b>Geschlecht</b>		
weiblich (55) vs. männlich (242)	1,06 (0,51-2,19)	0,88
<b>Risikofaktoren</b>		
Tabakkonsum ja (93) vs. nein (42)	2,01 (0,68-5,97)	0,21
Tabak- und Alkoholkonsum ja (148) vs. nein (149)	1,11 (0,62-1,97)	0,73
<b>BMI</b>		
≥ 25 (103) vs. < 25 (183)	0,59 (0,30-1,13)	0,11
<b>T-Kategorie</b>		
T4 (73) vs. T1-T3 (224)	1,50 (0,80-2,82)	0,21
<b>Nodalstatus</b>		
N+ (217) vs. N0 (80)	2,20 (0,99-4,92)	<b>0,05</b>
ENE ja (76) vs. nein (140)	1,42 (0,75-2,69)	0,28
<b>Grading</b>		
G3 (51) vs. G1-G2 (244)	0,67 (0,28-1,58)	0,36
<b>HPV-Status</b>		
p16 <sup>+</sup> (24) vs. p16 <sup>-</sup> (35)	0,48 (0,23-1,00)	<b>0,05</b>
<b>Bestrahlungstechnik</b>		
VMAT (171) vs. IMRT (126)	0,81 (0,45-1,44)	0,47
<b>Radiotherapie vollständig erhalten</b>		
ja (281) vs. nein (16)	1,66 (0,23-12,04)	0,62
<b>begleitende Systemtherapie erhalten</b>		
ja (224) vs. nein (73)	1,54 (0,69-3,45)	0,29
<b>Resektionsstatus</b>		
R1 (13) vs. R0 (284)	1,49 (0,36-6,17)	0,58



Variable	DC	
	Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert
<b>Rezidiv</b>		
ja (53) vs. nein (244)	0,89 (0,42-1,93)	0,78
<b>Akuttoxizität <math>\geq</math> Grad 3</b>		
ja (167) vs. nein (130)	1,02 (0,57-1,83)	0,95
<b>Charlson-Komorbiditätsindex</b>		
> 5 (39) vs. $\leq$ 5 (258)	0,99 (0,39-2,51)	0,99

Da sich bei der univariablen Analyse der LRC nur eine Variable als signifikant erwiesen hat, ist keine multivariable Analyse für diesen Endpunkt durchgeführt worden. Den stärksten Einfluss auf das OS hat der Resektionsstatus, gefolgt vom HPV-Status, dem CCI und dem Alter der Patient:innen. Das PFS wird maßgeblich vom HPV-Status und vom CCI beeinflusst. Die DC wird ebenfalls vom HPV-Status beeinflusst. Alle anderen Variablen, die in der univariablen Analyse signifikant waren, zeigen in der multivariablen Analyse keine Signifikanz mehr. Die nachfolgende Tabelle bildet die genaue Verteilung der Einflussfaktoren auf OS, PFS und DC ab. Signifikante Variablen sind hierbei wieder markiert.

**Tabelle 15:** Multivariable Analyse von OS, PFS und DC (Cox-Regression)

Variable	OS		PFS		DC	
	Hazard Ratio	p-Wert	Hazard Ratio	p-Wert	Hazard Ratio	p-Wert
<b>Alter</b>						
$\geq 70$ (52) vs. $< 70$ (245)	2,45 (1,00-5,98)	<b>0,05</b>	1,43 (0,64-3,18)	0,38	n.a.	n.a.
<b>HPV-Status</b>						
p16 <sup>+</sup> (24) vs. p16 <sup>-</sup> (35)	0,58 (0,37-0,93)	<b>0,02</b>	0,55 (0,38-0,81)	<b>&lt; 0,01</b>	0,48 (0,23-1,00)	<b>0,05</b>
<b>Nodalstatus</b>						
N+ (217) vs. N0 (80)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,86 (0,19-3,94)	0,85
<b>Resektionsstatus</b>						
R1 (13) vs. R0 (284)	5,68 (1,58-20,46)	<b>&lt; 0,01</b>	3,39 (1,01-11,39)	0,48	n.a.	n.a.

Variable	OS		PFS		DC	
	Hazard Ratio	p-Wert	Hazard Ratio	p-Wert	Hazard Ratio	p-Wert
<b>Charlson-Komorbiditäts-index</b>						
> 5 (39) vs. ≤ 5 (258)	3,59 (1,08-12,04)	<b>0,04</b>	5,96 (2,39-14,82)	<b>&lt; 0,01</b>	n.a.	n.a.
<b>begleitende Systemtherapie erhalten</b>						
ja (224) vs. nein (73)	1,85 (0,66-5,25)	0,25	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

## 4 Diskussion

Im Zuge des demographischen Wandels ist mit einem Anstieg der allgemeinen Lebenserwartung zu rechnen. Dieser Fakt führt dazu, dass die Inzidenz der HSNCC bei älteren Patient:innen ebenfalls zunehmen wird (Johnson et al. 2020; Sarris et al. 2014). Es gibt mehrere prospektive und retrospektive Arbeiten, die Behandlungsergebnisse aus der Therapie von älteren HNSCC-Patient:innen untersucht haben, welche drauf hindeuten, dass für den maximalen Erfolg dieser Therapien spezifische Strategien nötig sind (Bernier et al. 2004; Brown et al. 2016; Cooper et al. 2004; Müller von der Grün et al. 2018; Pignon et al. 1996). Es fehlt jedoch an spezifischen Daten explizit zum älteren Patientenkollektiv, da diese oft unterrepräsentiert sind (Brown et al. 2016). In unserer Studie untersuchten wir Patient:innen, die im Sinne einer adjuvanten R(C)T für HNSCC in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie behandelt wurden. Zwei Kohorten ( $< 70$  Jahre und  $\geq 70$  Jahre) wurden in Bezug auf Toxizitäten, Überleben und Therapieabbruch verglichen.

### 4.1 Patientienkollektiv und Tumormerkmale

Das Patientienkollektiv dieser Studie bestand aus insgesamt 297 Teilnehmer:innen, wobei 245 (82,5 %) in die Gruppe der  $< 70$ -Jährigen und 52 (17,5 %) in die Gruppe der  $\geq 70$ -Jährigen einzuordnen waren. Auch hier wird die Verschiebung zugunsten des jüngeren Kollektivs und der von Brown et al. beschriebene Datenmangel ersichtlich (Brown et al. 2016). Das Verhältnis zwischen den Geschlechtern ist außerdem zugunsten der männlichen Teilnehmer verschoben. Sowohl in der jüngeren Kohorte (198 Männer vs. 47 Frauen), als auch in der älteren Kohorte (44 Männer vs. 8 Frauen) sind Männer deutlich überrepräsentiert. Ähnliche Daten liefern auch die Arbeiten von Bernier, Cooper und Brown, wo ebenfalls deutlich mehr Patienten untersucht wurden (Bernier et al. 2004; Cooper et al. 2004; Brown et al. 2016). Diese Verteilung liegt womöglich in der unterschiedlichen Lebensweise begründet. Männer neigen viel häufiger zu Tabak- und/oder Alkoholkonsum, welche als Hauptrisikofaktoren gelten und demnach diese Verteilung erklären könnten (Talamini et al. 2002; Rettig and D'Souza 2015; Simard et al. 2014; Curado and Hashibe 2009). Der Unterschied in der Geschlechtsverteilung erwies sich in unserer Studie jedoch als statistisch nicht signifikant. Auch wird aus den Ergebnissen ersichtlich, dass das Alter allein keinen Wert als prognostischer Marker für einen besseren Therapieerfolg hat. Es sollte anstelle des chronologischen Alters vielmehr das biologische Alter in Betracht gezogen werden. Zu einem ähnlichen Schluss kam die Arbeit von Pignon et al. 1996, in der 1589 Patient:innen verschiedenen Alters eine Radio(chemo)therapie erhielten. Hier gab es keinerlei messbare Unterschiede in Bezug auf Toxizitäten oder Gesamtüberleben (Pignon et al. 1996). Vielmehr zeigte sich im Alkohol- und Tabakkonsum bzw. der Kombination aus beidem ein hohes Risiko für eine Erkrankung an einem HNSCC. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen von Franzen 2007. Hier wurde der Konsum von Alkohol und/oder Tabak als Hauptrisikofaktor aufgeführt. Auch andere Untersuchungen haben gezeigt, dass der fortgesetzte Nikotinabusus

ein zuverlässiger Prognostikfaktor für Toxizitäten ist und Raucher ebenfalls von einem erhöhten Risiko, einen Zweittumor zu entwickeln, ausgehen müssen (Duffy et al. 2009; Stevens et al. 1983; Sharp et al. 2014).

Weiterhin wurde in dieser Arbeit die Diskrepanz im Bereich der altersbedingten Komorbiditäten zwischen der jüngeren und der älteren Patientientengruppe deutlich. Diese wurden mit Hilfe des Charlson-Comorbidity-Index (CCI) eingeteilt und unterschieden. Ein klarer Unterschied wurde im CCI 0-3 Punkte (51,0 % vs. 0,0 %) und CCI 4-7 Punkte (48,6 % vs. 98,1 %) ersichtlich. Hier traten viel häufiger die Komorbiditäten bei älteren Patient:innen auf. Der Einfluss von Komorbiditäten auf den Therapieerfolg wurde in den Arbeiten von Sanabria et al. und Datema et al. besonders untersucht (Sanabria et al. 2007; Datema et al. 2010). Die Ergebnisse beider Studien besagen, dass die Komorbiditäten älterer Patient:innen als eindeutiger prognostischer Marker für den Behandlungserfolg zu deuten sind und bei der Auswahl des Patientientenkollektivs eng mit einfließen sollten. Dies erklärt auch das bessere Abschneiden von jüngeren Patient:innen bei der Therapie in unserer Arbeit, da diese Gruppe weniger begleitende Erkrankungen aufwies.

Ein Unterschied im Lymphknotenstatus zwischen beiden Kohorten wurde ebenfalls deutlich. Ältere Patient:innen wiesen beim Nodalstatus deutlich häufiger ein N0-Stadium auf (22,9 % vs. 46,2 %), wohingegen die jüngere Kohorte häufiger ein N2-Stadium zu verzeichnen hatte (48,6 % vs. 15,4 %). In den Ergebnissen von Müller von der Grün stellten sich die Ergebnisse anders dar. Hier wurden zwar auch mehr N0-Stadien bei der älteren Kohorte dokumentiert (6 % vs. 17 %), jedoch fiel der Unterschied nicht so deutlich aus wie in unserer Untersuchung. Außerdem war die Verteilung der N2-Stadien gleichermaßen hoch (78 % vs. 78 %) (Müller von der Grün et al. 2018). Weiterhin traten in der vorliegenden Arbeit bei den > 70-Jährigen häufiger Kapselüberschreitungen auf. Statistische Signifikanz erreichte dieser Unterschied (34,0 % vs. 42,9 %) jedoch nicht.

In unserer Untersuchung wurden auch sowohl das T-Stadium, das Grading und die Tumorklassifikationen als auch der R-Status des Primärtumors dokumentiert. Beim Vergleich beider Altersgruppen fielen hier jedoch keinerlei signifikante Unterschiede auf. Auch bei Müller von der Grün zeigte sich ein ähnliches Bild im Altersvergleich (Müller von der Grün et al. 2018). Jedoch schien das Auftreten von T4 Tumoren in beiden Altersgruppen in der beschriebenen Studie zu überwiegen, wohingegen in unserer Arbeit lediglich in der älteren Patient:innen-Gruppe eine Überzahl an T4 Tumoren vorlag. Diese Beobachtung erwies sich aber ebenfalls als statistisch nicht signifikant.

## 4.2 Therapiespezifische Parameter

### 4.2.1 Radiotherapie

Die Patient:innen unserer Studie wurden ausschließlich mit IMRT oder VMAT bestrahlt und die geplante Dosis konnte nahezu bei allen vollständig appliziert werden (jüngere 94,3 % vs. ältere 98,1 %). Hier zeigte sich in beiden Kohorten kein signifikanter Unterschied. Auch der Anteil an Therapieunterbrechungen war in beiden Gruppen vergleichbar (jüngere 47,8 % vs. ältere 55,8 %). Die Behandlungstoleranz gegenüber der Radiotherapie war sehr gut, sodass man darauf schließen kann, dass die postoperative Bestrahlung gut durchführbar ist und auch bei älteren Patient:innen in Erwägung gezogen werden kann. Zu ähnlichen Erfolgen kam auch die Arbeitsgruppe von Brown et al., welche in einer Studie mit 140 älteren Patient:innen zwischen der Bestrahlung mit IMRT und VMAT verglichen haben. In dieser Studie wurden die Proband:innen im Zeitraum zwischen 2003 und 2015 mit einer der beiden Techniken bestrahlt und auf Gesamtüberleben (GÜ), krankheitsfreies Überleben (KFÜ), lokale Kontrolle (LK) und Therapietoleranz untersucht (Brown et al. 2016). Die gewonnenen Daten wurden, ähnlich wie in unserer Studie, mit einer jüngeren Patient:innenkohorte verglichen. Jedoch erhielten hier nur 7 % der Teilnehmer:innen eine begleitende Systemtherapie. Ergebnisse waren eine 3-Jahres-LK von 80 %, ein 3-Jahres-KFÜ von 63 % und ein 3-Jahres-GÜ von 66 %. Außerdem kam die Arbeitsgruppe zu der Erkenntnis, dass die Patient:innen mit einer postoperativen Bestrahlung ein besseres GÜ aufwiesen als jene, die eine definitive Bestrahlung erhielten (68 % vs. 61 %). Zusammenfassend interpretierten die Autoren dieser Studie die Ergebnisse so, dass die Patient:innen > 80 Jahren eine gute Behandlungstoleranz aufweisen und die Therapie auch bei diesem Kollektiv sicher durchgeführt werden kann, was sich mit unseren Ergebnissen deckt.

### 4.2.2 Systemtherapie

Bei der Betrachtung der begleitenden Systemtherapie wurde in der jüngeren Gruppe 78,4 % der Patient:innen die geplante Dosis appliziert, wohingegen nur 59,6 % der älteren Patient:innen ihre geplante Dosis erhalten konnten. Dies lässt auf eine stärkere körperliche Belastung durch die Systemtherapie bei den älteren Patient:innen schließen. In einer Arbeit von Daly et al. wurden 40 Patient:innen im Alter von  $\geq 65$  Jahren einer kombinierten Radiochemotherapie unterzogen und ebenfalls auf Toxizitäten und Therapieabbrüche untersucht (Daly et al. 2013). Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten hohe Raten an ungeplanten Hospitalisierungen (33 %) und Therapieabbrüche, welche größtenteils auf die Durchführung einer zusätzlichen Systemtherapie zurückzuführen waren. Außerdem mussten 18 % der Patient:innen eine Bestrahlungspause von  $\geq 3$  Tagen einlegen, 23 % eine Pause der Chemotherapie und bei 8 % wurde ein Wechsel von einem platinbasiertem Regime zu Paclitaxel durchgeführt. Insgesamt konnten 60 % der Patient:innen die geplante Radiochemotherapie ohne

Pause oder Wechsel des Therapeutikums abschließen. 80 % schlossen die geplante Bestrahlung ohne Pause ab. Hierbei stellte sich die Frage, ob die Vorteile der Chemotherapie die zusätzlichen Nebenwirkungen und Komplikationen aufwiegen. Auch Giacalone et al. konnten in ihrer Arbeit keinen Vorteil der adjuvanten Radiochemotherapie gegenüber der adjuvanten Radiotherapie finden (Giacalone et al. 2018). Es wurden aus der National Cancer Database 1.686 ältere Patient:innen ( $\geq 70$  Jahre) ausgewählt und untersucht. Auch hier wurde festgestellt, dass die zusätzliche Chemotherapie keinen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben erbracht hat. Das 3-Jahres-OS der Gruppe, die eine adjuvante Radiochemotherapie erhielt, betrug 50,7 %, wohingegen die Gruppe mit adjuvanter Radiotherapie ein 3-Jahres-OS von 44,4 % aufwies. Hier besteht zwar ein Unterschied beider Gruppen, welcher jedoch nicht statistisch relevant ist und auch in der multivariaten Analyse keine signifikante Verbesserung des 3-Jahres-OS ersichtlich war. Srinivasalu et al. beschreiben mit den Daten aus einer Studie mit  $57 > 70$ -jährigen Patient:innen, dass der Therapieerfolg maßgeblich vom Allgemeinzustand abhängig ist (Srinivasalu et al. 2019). Da mit zunehmendem Alter jedoch davon auszugehen ist, dass Komorbiditäten zunehmen und damit der Leistungsfähigkeit und die Belastbarkeit des Organismus abnehmen, lässt sich damit auch der verminderte Therapieerfolg einer kombinierten Radiochemotherapie bei älteren Patient:innen erklären.

### 4.3 Toxizitäten

Bei den akuten Toxizitäten wiesen die älteren Patient:innen ein weniger häufiges Auftreten einer R(C)T-assoziierten Mukositis und Dermatitis auf als die jüngeren Patient:innen. Dies lässt sich eventuell durch die geringere Durchführung einer begleitenden Systemtherapie in der älteren Gruppe erklären (Sharma et al. 2010). Ähnliche Studien wie von Müller von der Grün et al. und Singh et al. fanden keine Unterschiede im Auftreten akuter Toxizitäten zwischen älteren und jüngeren HNSCC-Patient:innen (Müller von der Grün et al. 2018; Singh et al. 2020). Dort waren jedoch die älteren Patient:innen weniger häufig vertreten als in unserer Studie (Haehl et al. 2020; Müller von der Grün et al. 2018; Singh et al. 2020). Außerdem unterschieden sich die verwendete Bestrahlungstechnik bezogen auf die Homogenität und die Altersverteilung der Patient:innen (Haehl et al. 2020; Müller von der Grün et al. 2018; Singh et al. 2020). Verglichen zu der vorliegenden Studie, in welcher ausschließlich mit IMRT oder VMAT bestrahlt wurde, wurden in den genannten Arbeiten zusätzlich 3D-konformale Bestrahlungstechniken verwendet. Zudem gibt es Untersuchungen von Haehl et al., die über das Auftreten von Dermatitis  $\geq$  Grad 3 bei 19 von 246 Patient:innen (7,8 %) und Mukositis  $\geq$  Grad 3 bei 46 von 246 Patient:innen (18,7 %) nach der Behandlung mit 3D-konformer Strahlentherapie oder IMRT berichten (Haehl et al. 2020). Die genaue Verteilung der Patient:innen in Bezug auf die verwendete Bestrahlungstechnik wurde hier nicht näher beschrieben. In der Studie von Müller von der Grün et al. wird über Dermatitis  $\geq$  Grad 3 bei 15 % und Mukositis  $\geq$  Grad 3 bei 49 % der älteren Patient:innen ( $\geq 70$  Jahre) berichtet (Müller von der Grün et al. 2018). Hierbei wurden 120 von 158 Patient:innen (75,9 %) mit IMRT

und 38 von 158 Patient:innen (24,1 %) mit 3D-konformaler Technik bestrahlt (Müller von der Grün et al. 2018). In unserer Untersuchung wurden die Patient:innen ausschließlich mit IMRT oder VMAT bestrahlt. Dies erklärt das geringere Auftreten von Dermatitis  $\geq$  Grad 3 (1,9 % bei älteren Patient:innen) und Mukositis  $\geq$  Grad 3 (9,6 % bei älteren Patient:innen) im Vergleich zu den aufgeführten Studien. Hier zeigt sich, wie wichtig die moderne Bestrahlungstechnik ist, um bei älteren HNSCC-Patient:innen eine effektive Therapie bei gleichzeitig moderaten Raten von akuten Toxizitäten zu erzielen (van der Veen and Nuyts 2017; Brown et al. 2016).

Auch bei den hämatologischen und bei den späten Toxizitäten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. In der Studie von Müller von der Grün et al. trat ein vermehrtes Auftreten einer Leukozytopenie in der jüngeren Kohorte auf (Müller von der Grün et al. 2018). Ansonsten gleichen auch hier die restlichen Ergebnisse unseren Ergebnissen.

Insgesamt wird durch die Erkenntnisse aus unserer Untersuchung deutlich, dass es zwischen den Gruppen der älteren und jüngeren Patient:innen keinerlei signifikante Unterschiede beim Auftreten akuter, hämatologischer oder später therapiebedingter Toxizitäten zu verzeichnen gibt. Somit kann eine der drei Arbeitshypothesen dieser Arbeit bewiesen werden.

#### 4.4 Überleben

Beim Vergleich beider Kohorten konnten in der lokoregionären Kontrolle (LRC, 5-Jahres-Gesamtrate von 80,2 %) keinerlei Unterschiede zwischen Patient:innen  $<$  70 Jahren und solchen  $\geq$  70 Jahren festgestellt werden. Es erhielten fast alle älteren Patient:innen ( $>$  95 %) die gesamte Dosis der geplanten Strahlentherapie. Es finden sich Parallelen zu den Ergebnissen von Haehl et al., wo 246 älteren HNSCC-Patient:innen eine definitive oder eine postoperative R(C)T erhielten (Haehl et al. 2020). In dieser Studie wurde von den Autoren über 2-Jahres-LRC-Raten von 75,5 % berichtet, wobei 86,6 % der Patient:innen die geplante Strahlentherapie vollständig abschließen konnten (Haehl et al. 2020). In unserer Untersuchung konnten wir feststellen, dass ältere Patient:innen häufiger Tumoren ohne Lymphknotenbefall aufwiesen. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen der Studie von Tomo et al., die ähnliche Befunde bei HNSCC-Patient:innen  $>$  60 Jahren entdeckten (Tomo et al. 2020). Die vorwiegend nodal-negativen Erkrankungen lassen sich in unserer Studie teilweise durch die hervorragenden LRC-Raten bei älteren Patient:innen erklären (Contreras et al. 2019). Grundlage dieser Beobachtung könnte das aggressive Verhalten der Tumoren gerade bei jüngeren Patient:innen sein (Marinho Bezerra de Oliveira Moura et al. 2016). Gerade diese Patient:inpopulation zeigt eine höhere Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors C (VEGF-C). De Oliveira et al. stellten hierbei die Hypothese auf, dass bei jungen

Patient:innen mit Zungenkarzinomen VEGF-C eine Rolle beim altersabhängigen Tumorverhalten spielen könnte (Marinho Bezerra de Oliveira Moura et al. 2016). Demnach lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die Strahlentherapie nach Tumorresektion bei älteren Patient:innen mit HNSCC aufgrund der ausgezeichneten LRC- und Strahlentherapie-Compliance sicher und effektiv durchgeführt werden kann.

Weiterhin konnte kein Unterschied beider Gruppen in Bezug auf die distante Kontrolle (DC, 5-Jahres-Gesamtrate von 81,6 %) festgestellt werden. Hier waren die Raten der DC sowohl bei den < 70-jährigen Patient:innen (81,4 %), als auch bei den ≥ 70-jährigen (83,9 %) gleichermaßen hoch. Vergleichbare Ergebnisse fanden Ahn et al. in ihrer Studie über definitive R(C)T für HNSCC bei ≥ 70-jährigen Patient:innen. Hier hatten die Studienteilnehmer:innen eine 5-Jahres-DC-Rate von mehr als 80 % (Ahn et al. 2020). Obwohl in unserer Studie deutlich weniger Ältere als Jüngere eine begleitende systemische Behandlung erhielten, wurden trotzdem exzellente Ergebnisse in Bezug auf LRC und DC erzielt. Bereits Giacalone et al. untersuchten zuvor eine zurückhaltende Herangehensweise beim Einsatz einer begleitenden Systemtherapie in der postoperativen R(C)T für HNSCC (Giacalone et al. 2018). Zusätzlich ist zu erwähnen, dass in unserer Studie die begleitende systemische Behandlung bei mehr älteren Patient:innen (54,8 %) als bei jüngeren (37,5 %) nicht wie geplant abgeschlossen werden konnte. Mit einem p-Wert von 0,07 wurde hier jedoch keine statistische Signifikanz erreicht. An dieser Stelle sollte noch einmal erwähnt werden, dass die großen klinischen Studien, die den Standard für den Einsatz einer begleitenden systemischen Behandlung in der postoperativen R(C)T bei Patient:innen mit HNSCC definiert haben, die ältere Patientenpopulation nicht adäquat widerspiegeln. So wurden in der Studie von Bernier et al. sämtliche Patient:innen über 70 Jahren ausgeschlossen (Bernier et al. 2004). In der Untersuchung von Cooper et al. waren lediglich 5 % der Patient:innen ≥ 70 Jahre alt (Cooper et al. 2004). Gleichzeitig besteht bei älteren Patient:innen allein durch z. B. die altersbedingte Abnahme der Nierenfunktion (bei der Anwendung von Cisplatin) ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen bei der systemischen Behandlung (Wang et al. 2014; Hurria et al. 2011). Zusammenfassend unterstreicht unsere Studie, dass eine systemische Behandlung bei älteren Patient:innen eine sinnvolle Option ist (Szturz and Vermorken 2016). Jedoch sollte in jedem Fall die Indikation für den Einsatz einer solchen Therapie individuell abgewogen werden (Szturz and Vermorken 2016). Dazu ist die Anpassung der Cisplatin-Dosis und des Behandlungsschemas an den spezifischen klinischen Zustand von großer Bedeutung (Ahn et al. 2020). Beispielsweise kann bei Patient:innen mit relativen Kontraindikationen für den Einsatz von Cisplatin (z. B. fortgeschrittenes Alter oder eingeschränkte Organfunktion) ein täglich niedrig dosiertes Regime eine mögliche Option darstellen (Szturz et al. 2019; Wolff et al. 2009; Ahn et al. 2016). Dieses Schema wurde in unserer Studie bei 50 % der älteren Patient:innen angewendet.

Die nächste Beobachtung war ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) der ≥ 70-jährigen Patient:innen. Hier schnitten die jüngeren Patient:innen mehr als doppelt so gut ab (5-Jahres-OS, 68,7 % vs. 33,8 %). Anhand dessen



lässt sich eine unserer im Vorfeld aufgestellten Arbeitshypothesen, dass das progressionsfreie Überleben der älteren Patient:innen sich nicht signifikant von der jüngeren Kohorte unterscheidet, widerlegen. Dies lässt sich allgemein auf die geringere Lebenserwartung zurückführen, welche zusätzlich mit einer erhöhten Prävalenz für Komorbiditäten einhergeht (Haehl et al. 2020). 98,1 % der von uns untersuchten älteren Patient:innen wiesen einen Charlson-Comorbidity-Index (CCI) von 4-7 auf, was mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 0,01 % (CCI = 7) bis 53,4 % (CCI = 4) assoziiert ist (MDApp 2022). In der univariablen Cox-Regression wurde der Einfluss des chronologischen Alters auf das Überleben bestätigt. Hier war das Alter mit einer HR von 2,25 (95 % KI 1,47-3,44;  $p < 0,01$ ) beim OS und mit einer HR von 1,86 (95 % KI 1,27-2,73;  $p < 0,01$ ) beim PFS hoch signifikant. Jedoch zeigte sich im Verlauf bei der multivariablen Cox-Analyse, dass nicht mehr das chronologische Alter, sondern vielmehr die Komorbiditäten den größten Einfluss auf das Überleben der Patient:innen hatten. Mit einer HR von 3,59 (95 % KI 1,08-12,04;  $p = 0,04$ ) beim OS und einer HR von 3,39 (95 % KI 2,39-14,82;  $p < 0,01$ ) beim PFS ist hier ein deutlich größerer Einfluss des CCI auf das Überleben zu erkennen. Zum Vergleich betrug die HR beim OS 2,45 (95 % KI 1,00-5,98;  $p = 0,05$ ) und war mit einem  $p$ -Wert von 0,05 zwar noch signifikant, aber der Einfluss der Komorbiditäten stellt sich als deutlich größer dar. Die Auswirkung des chronologischen Alters auf das PFS war mit einer HR von 1,43 (95 % KI 0,64-3,18;  $p = 0,38$ ) sogar noch geringer und erreichte mit einem  $p$ -Wert von 0,38 in der multivariablen Cox-Analyse nicht einmal statistische Signifikanz. Eine ähnliche Beobachtung zeigte sich in der Arbeit von Haehl et al. (2020). Auch hier erwies sich in der univariablen Cox-Analyse das Alter neben dem Performance Status zunächst als guter prognostischer Marker für das OS, was sich jedoch in der multivariablen Cox-Analyse als nicht mehr so aussagekräftig zeigte (Haehl et al. 2020). In unserer Arbeit wurde die jeweilige Todesursache nicht systematisch erfasst. Die retrospektive Herangehensweise stellt in diesem Fall eine relevante Limitation der gesamten Studie dar. Nichtsdestotrotz werden durch die schlechten Überlebensraten der Patient:innen  $\geq 70$  Jahren die Notwendigkeit einer gründlichen Diskussion über multimodale Behandlungsoptionen dieser Patientengruppe unterstrichen (Moye et al. 2015).

Bei der Betrachtung des HPV-Status wurde außerdem deutlich, dass Patient:innen mit einem positiven p16-Status bei einem vorliegenden Oropharynxkarzinom sowohl beim OS ( $p = 0,02$ ) als auch beim PFS ( $p < 0,01$ ) signifikant besser abschnitten als solche mit einem negativen p16-Status. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen von Ang et al., Gillison et al. und Mehanna et al., welche die kombinierte Radiochemotherapie bei Patient:innen mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen untersuchten (Ang et al. 2010; Gillison et al. 2019; Mehanna et al. 2019). Dies kann womöglich am besseren Ansprechverhalten auf die Therapie liegen, aber auch am geringeren Alter der Patient:innen. HPV-assoziierte HNSCC gehen häufig mit einem jüngeren Erkrankungsalter einher (Wittekindt et al. 2018).

Weiterhin zeigte sich der Resektionsstatus als ausschlaggebend für das Überleben. So wirken sich bei der univariablen Cox-Regression positive Resektionsränder negativ auf das OS (HR: 3,86; 95 % KI 2,01-7,43;  $p < 0,01$ ), PFS (HR: 3,20; 95 % KI 1,73-5,94;  $p < 0,01$ ) und LRC

(HR: 2,87; 95 % KI 1,03-7,98;  $p = 0,04$ ) aus. In der multivariablen Cox-Regression zeigt sich lediglich beim OS mit einer HR von 5,68 (95 % KI 1,58-20,46;  $p < 0,01$ ) ein signifikant schlechteres Überleben mit einer R1-Resektion. In den Arbeiten von Bernier et al. (2004) und Cooper et al. (2004) werden ähnliche Ergebnisse beschrieben (Bernier et al. 2004; Cooper et al. 2004). Hier wurden Patient:innen mit Lymphknotenbefall, extranodaler Ausbreitung und positiven Resektionsrändern in eine „high-risk“-Gruppe eingeteilt und gingen mit höheren Raten von Rezidiven einher. Demnach sollte die vollständige Resektion des Primärtumors immer eine Priorität darstellen, um den Erfolg der Therapie gewährleisten zu können.

#### 4.5 Limitationen und Stärken dieser Arbeit

Die vorliegende Studie basiert auf einer retrospektiven Analyse von Daten, welche im Zeitraum von 2008-2019 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der UMG erhoben wurden. Dabei wurden die Patient:innen mit verschiedenen Bestrahlungstechniken, Bestrahlungsdosen und Systemtherapieregimen behandelt. Die Datengewinnung aus diesem Zeitraum ist abhängig von der Dokumentationsgenauigkeit und unterliegt daher Schwankungen. Somit besteht das Risiko, dass die Datenqualität dieser Studie einem Bias unterliegt und demnach beeinflusst sein könnte. Außerdem sind aufgrund des retrospektiven Charakters die Diagnosen und Therapieparameter nicht vollständig überprüfbar und müssen aus den Dokumentationen des Untersuchungszeitraumes übernommen werden. Fehlende Daten konnten rückwirkend nicht rekrutiert werden und demnach nicht in die Analyse mit einfließen. Zwar wurde in unserer Analyse versucht, möglichst einheitliche Bestrahlungstechniken zu wählen und somit die Varianz zu minimieren, aber trotzdem kann auch hier ein Bias nicht ausgeschlossen werden. Auch wurde in der vorliegenden Arbeit ein älteres Patientenkollektiv untersucht, welches in Bezug auf die Fallzahl seltener auftritt und daher weniger auswertbare Datensätze vorliegen, sodass auch hier eine Limitation für die statistische Analyse vorliegt. Diesbezüglich konnte auch bei vielen Probanden eine etwaige Todesursache nicht vollständig geklärt werden und ist aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht mehr zu eruieren. Der Tod wurde zwar als Ereignis dokumentiert, jedoch konnte häufig die Ursache nicht ermittelt werden und somit nicht in die Analyse mit einfließen.

Demgegenüber stehen jedoch auch die Stärken dieser Arbeit. Die Größe des Patientenkollektivs mit 297 Patient:innen hebt sich von anderen vergleichbaren Arbeiten ab. Zusätzlich können der lange Nachbeobachtungszeitraum mit einem medianen Follow-up von 39,5 Monaten als weitere Stärke aufgeführt werden. Außerdem wurde unser gesamtes Kollektiv ausschließlich mit dynamischen Techniken bestrahlt. Diese gelten aktuell als State of the Art in der Radiotherapie. Die Homogenität der Bestrahlungstechnik stellt sich gegenüber vergleichbaren Studien als absolute Stärke dar. In diesen Arbeiten kamen noch 3D-konformale Strahlentherapien zum Einsatz, welche nicht mehr der empfohlene Standard sind (Haehl et al.

2020; Müller von der Grün et al. 2018). Demnach spiegelt unsere Arbeit die aktuelle Versorgungsrealität wider.

## 4.6 Ausblick

Wir konnten mit unserer Studie die Einflussfaktoren auf das Überleben, die Toxizität und die Therapieabbrüche im Zuge der Radio(chemo)therapie bei älteren Patient:innen beleuchten und identifizieren. Es wurde gezeigt, dass unter Berücksichtigung individueller Gegebenheiten die Therapie angepasst und erfolgreich durchgeführt werden kann. Dabei ist das Alter keineswegs als alleiniger Indikator für einen erfolgreichen Therapieabschluss zu sehen. Vielmehr stehen die Begleiterkrankungen im Vordergrund. Es gilt zukünftig noch detailliertere und aussagekräftigere Scores zu entwickeln, die eine Subklassifizierung der Patient:innen ermöglichen und so die individuelle Therapiefähigkeit im Vorfeld besser einschätzen zu können. Damit lässt sich die Therapie noch spezifischer auf die einzelne Person anpassen und gewährleistet eine bestmögliche Therapieadhärenz.

Es müssen auf Grundlage dieser Arbeit zukünftig prospektive Studien durchgeführt werden, um die Ergebnisse zu bestätigen. Aufgrund der geringeren Fallzahlen an älteren Patient:innen wird es nötig sein, folgende Studien multizentrisch durchzuführen, um möglichst hohe Patientenzahlen zu generieren. Nur so wird es möglich sein, in Zukunft noch mehr statistisch valide Ergebnisse zu erzielen und daraus abgeleitet, optimierte, maßgeschneiderte Therapiekonzepte für ältere Patient:innen zu etablieren.

## 5 Zusammenfassung

Mit steigender Lebenserwartung der Bevölkerung gewinnt die Therapie des Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich bei älteren Patient:innen immer mehr an Bedeutung. Als Therapieoption gilt die postoperative Radiochemotherapie als besonders toxisitätsbehaftet. Die individuelle Patientensituation ist dabei natürlich immer höchst komplex und bedarf einer umfangreichen Therapieplanung. In der vorhandenen Literatur herrscht ein Mangel zu Daten über die Therapie des HNSCC bei älteren Patient:innen, da diese Population häufig unterrepräsentiert ist. Demnach fehlt es an Informationen für potenzielle Therapieansätze, die speziell auf das ältere Kollektiv abgestimmt sind.

In dieser Arbeit wurden 297 Patient:innen mit HNSCC untersucht, welche im Zeitraum von 05/2008 bis 12/2019 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie an der UMG behandelt wurden. Das Kollektiv wurde in zwei Gruppen ( $< 70$ -Jährige und  $\geq 70$ -Jährige) eingeteilt und verglichen. Dabei wurde überprüft, welche Einflüsse es auf das Überleben, therapiebegleitende Toxizitäten und Therapieabbrüche bei der Behandlung von älteren Patient:innen mit HNSCC gibt. Zudem wurde ein Vergleich mit der jüngeren Patientenpopulation durchgeführt und auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede untersucht.

Die Ergebnisse zeigten, dass der Nikotinkonsum (mit oder ohne Alkoholabusus) als Hauptrisikofaktor einen entscheidenden Einfluss ( $p = 0,04$ ) auf die Erkrankung am HNSCC hat und sich demnach in der Patientenpopulation widerspiegeln. Außerdem wurde eine klare Diskrepanz zwischen älterem und jüngerem Kollektiv in Bezug auf die altersbedingten Komorbiditäten deutlich. Demzufolge treten bei den älteren Patient:innen viel häufiger Komorbiditäten auf, welche den Therapieerfolg signifikant mindern ( $p < 0,01$ ). Entgegen der Annahme, dass das chronologische Alter den Haupteinfluss auf das Überleben hat, zeigte sich, dass es viel mehr die Komorbiditäten sind, welche den größten Einfluss auf den Therapieerfolg haben. Weiterhin zeigte die Untersuchung, dass ältere Patient:innen weniger häufig von einem Lymphknotenbefall betroffen sind als jüngere ( $p < 0,01$ ).

Betrachtet man nun unsere im Vorfeld aufgestellten Arbeitshypothesen, so wird erkennbar, dass zwei der drei Hypothesen bewiesen und eine widerlegt werden konnte. Die Annahme dass das krankheitsfreie- und progressionsfreie Überleben der älteren Patient:innen sich nicht von dem der jüngeren Kohorte unterscheidet, konnte nicht bestätigt werden. Hier zeigt sich, dass das ältere Kollektiv beim 3-Jahres-OS, 5-Jahres-OS und PFS signifikant ( $p < 0,01$ ) schlechter abschnitt. Die zweite Hypothese, dass bei älteren Patient:innen keinerlei höheren Akut- oder Spättoxizitäten während der Therapie auftreten, kann als bewiesen betrachtet werden. Lediglich bei den hämatologischen Toxizitäten zeigten sich im älteren Kollektiv einige Fälle mit dem Auftreten einer Anämie. Bei den Therapieabbrüchen als dritte und letzte Arbeitshypothese zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Mit Hilfe unserer Untersuchung lässt sich erkennen, dass die adjuvante RCT eine sichere und effektive Therapieoption für ältere Patient:innen mit HNSCC darstellt. In Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und Komorbiditäten müssen Nutzen und Risiken einer Strahlentherapie und Systemtherapie ausgiebig abgewogen werden. Sofern eine Kombination aus Strahlentherapie und ggf. reduzierter Systemtherapie durchgeführt wird, können sehr gute Therapieergebnisse mit moderaten Toxizitäten erreicht werden.

## 6 Anhang

### 6.1 Tabellen

**Tabelle A1:** Lokalisationen, die in dieser Arbeit untersucht wurden

Lokalisation	Zugehörige anatomische Strukturen
Mundhöhle	Mundschleimhaut Oberen und unteren Alveolarfortsatz Harter Gaumen Zungenrücken Mundboden
Oropharynx	Vorderwand Zungengrund Vallecula Seitenwand Tonsillen Fossa tonsillaris und Gaumenbögen Glossotonsillarfurche Hinterwand Obere Wand Uvula Weicher Gaumen (obere Fläche)
Hypopharynx	Postkrikoidgegend Sinus piriformis Hypopharynxhinterwand
Larynx	Supraglottischer Anteil Glottischer Anteil Subglottischer Anteil

**Tabelle A2:** M-Klassifikation

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)

**Tabelle A3:** Resektionsstatus

RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

**Tabelle A4:** T-Kategorie bei Mundhöhlenkarzinom

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumorausdehnung $\leq 2$ cm, Invasionstiefe $\leq 5$ mm
T2	Tumorausdehnung $\leq 2$ cm, Invasionstiefe $> 5$ mm und $\leq 10$ mm oder Tumorausdehnung $> 2$ cm und $\leq 4$ cm und Invasionstiefe $\leq 10$ mm
T3	Tumorausdehnung $> 4$ cm oder jeder Tumor mit Invasionstiefe $> 10$ mm
T4	Infiltration benachbarter Strukturen T4a: kortikaler Knochen des Unterkiefers oder Oberkiefers, Kieferhöhle oder Haut des Gesichts T4b: Fossa infratemporalis, Pterygoidplatte, Schädelbasis oder umschließt A. carotis

(Amin et al. 2017)

**Tabelle A5:** Beurteilung regionärer Lymphknoten (N) bei Mundhöhlenkarzinom

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten $\leq 3$ cm, keine extranodale Ausbreitung (ENE-)
N2	N2a: Metastase in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten $> 3$ cm und $\leq 6$ cm und ENE- N2b: Metastase in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, $\leq 6$ cm und ENE- N2c: Metastase in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, $\leq 6$ cm und ENE-
N3	N3a: Metastase in einem Lymphknoten $> 6$ cm und ENE- N3b: Metastase in einem oder mehreren Lymphknoten mit klinisch ENE+

(Amin et al. 2017)

**Tabelle A6:** Tumorstadien nach UICC-Kriterien bei Mundhöhlenkarzinom

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
IVC	Jedes T	Jedes N	M1



**Tabelle A7:** T-Kategorie bei Oropharynxkarzinom

T1	Tumorausdehnung $\leq 2$ cm
T2	Tumorausdehnung $> 2$ cm und $\leq 4$ cm
T3	Tumorausdehnung $> 4$ cm oder Ausbreitung auf linguale Fläche der Epiglottis
T4	Infiltration benachbarter Strukturen T4a: Larynx, äußere Zungenmuskulatur, mediale Pterygoidmuskulatur, harter Gaumen oder Mandibula T4b: Laterale Pterygoidmuskulatur, Procc. Pterygoidei, lateraler Nasopharynx, Schädelbasis oder umschließt die A. carotis

**Tabelle A8:** Beurteilung regionärer Lymphknoten (N) bei HPV p16-negativem Oropharynxkarzinom

N1	Metastase in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten $\leq 3$ cm, keine extranodale Ausbreitung (ENE-)
N2	N2a: Metastase in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten $> 3$ cm und $\leq 6$ cm und ENE- oder Metastase in ipsi- oder kontralateralem Lymphknoten $\leq 3$ cm und ENE+ N2b: Metastase in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, $\leq 6$ cm und ENE- N2c: Metastase in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, $\leq 6$ cm und ENE-
N3	N3a: Metastase in einem Lymphknoten $> 6$ cm und ENE- N3b: Metastase in einem oder mehreren Lymphknoten mit klinisch ENE+

**Tabelle A9:** Beurteilung regionärer Lymphknoten (N) bei HPV p16-positivem Oropharynxkarzinom

N1	Metastasen in $\leq 4$ Lymphknoten
N2	Metastasen in $\geq 4$ Lymphknoten

**Tabelle A10:** Tumorstadien nach UICC-Kriterien bei HPV p16-negativem Oropharynxkarzinom

Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
IVC	Jedes T	Jedes N	M1

**Tabelle A11:** Tumorstadien nach UICC-Kriterien bei HPV p16-positivem Oropharynxkarzinom

Stadium	T	N	M
I	T1, T2	N0, N1	M0
II	T1, T2	N2	M0
	T3, T4	N0, N1	M0
III	T3, T4	N2	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

**Tabelle A12:** T-Kategorie bei Hypopharynxkarzinom

T1	Tumorausdehnung $\leq 2$ cm, auf einen Unterbezirk begrenzt
T2	Tumorausdehnung $> 2$ cm und $\leq 4$ cm oder Invasion mehrerer Unterbezirke
T3	Tumorausdehnung $> 4$ cm oder Fixation des Hemilarynx
T4	Infiltration benachbarter Strukturen T4a: Schild-/Ringknorpel, Zungenbein, Schilddrüse, zentrale Weichteile des Halses T4b: Prävertebrale Faszien, Mediastinum oder umschließt A. carotis

**Tabelle A13:** Beurteilung regionärer Lymphknoten (N) bei Hypopharynxkarzinom

N1	Metastase in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten $\leq 3$ cm, keine extranodale Ausbreitung (ENE-)
N2	N2a: Metastase in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten $> 3$ cm und $\leq 6$ cm und ENE- oder Metastase in ipsi- oder kontralateralem Lymphknoten $\leq 3$ cm und ENE+ N2b: Metastase in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, $\leq 6$ cm und ENE- N2c: Metastase in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, $\leq 6$ cm und ENE-
N3	N3a: Metastase in einem Lymphknoten $> 6$ cm und ENE- N3b: Metastase in einem oder mehreren Lymphknoten mit klinisch ENE+

**Tabelle A14:** Tumorstadien nach UICC-Kriterien bei Hypopharynxkarzinom

Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0

IVB	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
IVC	Jedes T	Jedes N	M1

**Tabelle A15:** T-Kategorie bei Larynxkarzinom

T1	<p>Tumorausdehnung auf einen Bezirk (Supraglottis, Glottis oder Subglottis), Stimmlippe beweglich</p> <p>T1a: Befall einer Stimmlippe</p> <p>T1b: Befall beider Stimmlippen</p>
T2	Tumorausdehnung auf zwei Unterbezirke
T3	Tumorausdehnung auf den Kehlkopf, Stimmlippe nicht mehr beweglich
T4	<p>Tumor überschreitet Organgrenze</p> <p>T4a: Infiltration von Schilddrüse und/oder Trachea und/oder äußere Zungenmuskulatur und/oder Schilddrüse und/oder Ösophagus</p> <p>T4b: Infiltration der prävertebralen Faszie und/oder Mediastinum und/oder A. carotis</p>

**Tabelle A16:** Beurteilung regionärer Lymphknoten (N) bei Larynxkarzinom

N1	Metastase in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten $\leq 3$ cm, keine extranodale Ausbreitung (ENE-)
N2	<p>N2a: Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten <math>&gt; 3</math> cm und <math>\leq 6</math> cm und ENE- oder Metastase in ipsi- oder kontralateralem Lymphknoten <math>\leq 3</math> cm und ENE+</p> <p>N2b: Metastase in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, <math>\leq 6</math> cm und ENE-</p> <p>N2c: Metastase in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, <math>\leq 6</math> cm und ENE-</p>
N3	<p>N3a: Metastase in einem Lymphknoten <math>&gt; 6</math> cm und ENE-</p> <p>N3b: Metastase in einem oder mehreren Lymphknoten mit klinisch ENE+</p>

**Tabelle A17:** Tumorstadien nach UICC-Kriterien bei Larynxkarzinom

Stadium	T	N	M
0	T <sub>is</sub>	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
IVC	Jedes T	Jedes N	M1

**Tabelle A18:** Einteilung der Mukositis nach CTC-Score

Grad 1	Erythembildung
Grad 2	Fleckige, pseudomembranöse Reaktion
Grad 3	Konfluente, pseudomembranöse Reaktion
Grad 4	Nekrose oder tiefe Ulzeration, Blutung möglich

(Trotti et al. 2000)

**Tabelle A19:** Einteilung der Dermatitis nach CTC-Score

Grad 1	Schwaches Erythem oder trockene Abschuppung
Grad 2	Moderates bis aktives Erythem oder feuchte Abschuppung, meistens in Körperfalten; moderates Ödem
Grad 3	Konfluente, feuchte Abschuppung $\geq 1,5$ cm unabhängig von Körperfalten; Lochfraß-Ödem
Grad 4	Hautnekrose oder tiefe Ulzeration, Blutung möglich

(Trotti et al. 2000)

**Tabelle A20:** Einteilung der Übelkeit nach CTC-Score

Grad 1	Normale Ernährung möglich
Grad 2	Orale Nahrungsaufnahme signifikant verringert
Grad 3	Keine Nahrungsaufnahme, intravenöse Flüssigkeitszufuhr
Grad 4	entfällt

(Trotti et al. 2000)

**Tabelle A21:** Einteilung der Dysphagie nach CTC-Score

Grad 1	Milde Dysphagie, normale Ernährung
Grad 2	Dysphagie, überwiegend pürierte oder weiche Kost
Grad 3	Dysphagie, intravenöse Flüssigkeitszufuhr
Grad 4	Vollst. Obstruktion, enterale oder parenterale Ernährung, oder Perforation

(Trotti et al. 2000)

**Tabelle A22:** Einteilung der Hämatotoxizität nach CTC-Score

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Hämoglobin (g/dL)	< LLN - 10,0	8,0 - 10,0	6,5 - 8,0	< 6,5
Leukozyten (x10 <sup>9</sup> /L)	< LLN - 3,0	≥ 2,0 - < 3,0	≥ 1,0 - < 2,0	< 1,0
Thrombozyten (x10 <sup>9</sup> /L)	< LLN - 75,0	≥ 50,0 - < 75,0	≥ 10,0 - < 50,0	< 10,0

(Trotti et al. 2000)

## 7 Literaturverzeichnis

- Ahn D, Lee GJ, Sohn JH, Lee JE (2020): Phase II trial of individualized/dynamic cisplatin regimens for definitive concurrent chemoradiation therapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Med* 9, 9256–9265
- Ahn MJ, D'Cruz A, Vermorken JB, Chen JP, Chitapanarux I, Dang HQT, Guminski A, Kannarunimit D, Lin TY, Ng WT et al. (2016): Clinical recommendations for defining platinum unsuitable head and neck cancer patient populations on chemoradiotherapy: A literature review. *Oral Oncology* 53, 10–16
- Ambrosch P, Fazel A (2011): Functional organ preservation in laryngeal and hypopharyngeal cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 10, Doc02
- Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP (2017): The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 67, 93–99
- Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen Tân PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C et al. (2010): Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363, 24–35
- Argiris A, Eng C (2003): Epidemiology, staging, and screening of head and neck cancer. *Cancer Treat Res* 114, 15–60
- Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G (2001): Alcohol Consumption and the Risk of Cancer: A Meta-Analysis. *Alcohol Res Health* 25, 263–270
- Barwad A, Sood S, Gupta N, Rajwanshi A, Panda N, Srinivasan R (2012): Human papilloma virus associated head and neck cancer: A PCR based study. *Diagn Cytopathol* 40, 893–897
- Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK et al. (2005): 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* 27, 843–850
- Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M et al. (2004): Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350, 1945–1952
- Beschel LM, Leu M, Reichardt SD, Rave-Fränk M, Schirmer MA, Stadelmann C, Canis M, Wolff HA, Reichardt HM (2016): T cell abundance in blood predicts acute organ toxicity in chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Oncotarget* 7, 65902–65915
- Boenninghaus HG: Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde; Springer, Heidelberg 2011

- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J et al. (2006): Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354, 567–578
- Bootz F (2020): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms. *HNO* 68, 757–762
- Bosetti C, Gallus S, Trichopoulos A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C (2003): Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12, 1091–1094
- Bosetti C, Talamini R, Levi F, Negri E, Franceschi S, Airoldi L, La Vecchia C (2002): Fried foods: a risk factor for laryngeal cancer? *Br J Cancer* 87, 1230–1233
- Bourhis J, Le Maître A, Baujat B, Audry H, Pignon JP (2007): Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 19, 188–194
- Brown ML, Glanzmann C, Huber G, Bredell M, Rordorf T, Studer G (2016): IMRT/VMAT zur Behandlung von Malignomen im Kopf-Hals-Bereich Outcome bei über 80-jährigen Patienten. *Strahlenther Onkol* 192, 526–536
- Buchta M: Das Hammerexamen: Repetitorium für den 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (StudentConsult), 2. Aufl; Elsevier, Urban & Fischer, München, Jena 2008
- Carinci F, Pelucchi S, Farina A, Franciscis G de, Calero C (1998): Extension as a prognostic factor in oropharyngeal cancer: largest mucosal dimension compared with number of (sub)sites involved. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 36, 440–445
- Chin D, Boyle GM, Porceddu S, Theile DR, Parsons PG, Coman WB (2006): Head and neck cancer: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther* 6, 1111–1118
- Contreras JA, Spencer C, DeWees T, Haughey B, Henke LE, Chin RI, Paniello R, Rich J, Jackson R, Oppelt P et al. (2019): Eliminating Postoperative Radiation to the Pathologically Node-Negative Neck: Long-Term Results of a Prospective Phase II Study. *J Clin Oncol* 37, 2548–2555
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M et al. (2004): Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350, 1937–1944
- Curado MP, Hashibe M (2009): Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 21, 194–200
- Daly ME, Lau DH, Farwell DG, Luu Q, Donald PJ, Chen AM (2013): Feasibility and toxicity of concurrent chemoradiation for elderly patients with head and neck cancer. *Am J Otolaryngol* 34, 631–635



- Datema FR, Ferrier MB, van der Schroeff MP, Baatenburg de Jong RJ (2010): Impact of comorbidity on short-term mortality and overall survival of head and neck cancer patients. *Head Neck* 32, 728–736
- Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KSC, Nam J, Eisbruch A (2010): Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76, S58-63
- Duffy SA, Ronis DL, McLean S, Fowler KE, Gruber SB, Wolf GT, Terrell JE (2009): Pre-treatment health behaviors predict survival among patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27, 1969–1975
- Fortin A, Couture C, Doucet R, Albert M, Allard J, Tetu B (2001): Does histologic grade have a role in the management of head and neck cancers? *J Clin Oncol* 19, 4107–4116
- Franzen A: Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde: Kurzlehrbuch (Klinik), 3., aktualisierte Aufl; Elsevier, Urban & Fischer, München 2007
- Geeta SN, Padmanabhan TK, Samuel J, Pavithran K, Iyer S, Kuriakose MA (2006): Comparison of acute toxicities of two chemotherapy schedules for head and neck cancers. *J Cancer Res Ther* 2, 100–104
- Giacalone NJ, Qureshi MM, Mak KS, Kirke D, Patel SA, Shah BA, Salama AR, Jalisi S, Truong MT (2018): Adjuvant chemoradiation does not improve survival in elderly patients with high-risk resected head and neck cancer. *Laryngoscope* 128, 831–840
- Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, Jordan RCK, Zhao W, Sturgis EM, Burtness B et al. (2019): Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *The Lancet* 393, 40–50
- Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, Lee A, Le QT, Maingon P, Nutting C et al. (2014): Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 110, 172–181
- Grégoire V, Evans M, Le QT, Bourhis J, Budach V, Chen A, Eisbruch A, Feng M, Giralt J, Gupta T et al. (2018): Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 126, 3–24
- Grevers G, Iro H, Probst R: Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde: Ein sicherer Einstieg ; kleine Etappen in Text, Bild und Ton, 2. korr. und aktual. Auflage; Thieme, Stuttgart 2004
- Gross A, Ziepert M, Scholz M (2012): KMWin--a convenient tool for graphical presentation of results from Kaplan-Meier survival time analysis. *PLoS One* 7, e38960

- Haehl E, Rühle A, David H, Kalckreuth T, Sprave T, Stoian R, Becker C, Knopf A, Grosu AL, Nicolay NH (2020): Radiotherapy for geriatric head-and-neck cancer patients: what is the value of standard treatment in the elderly? *Radiat Oncol* 15, 31
- Haughey BH, Hinni ML, Salassa JR, Hayden RE, Grant DG, Rich JT, Milov S, Lewis JS, Krishna M (2011): Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced-stage oropharyngeal cancer: a United States multicenter study. *Head Neck* 33, 1683–1694
- Howley PM (1991): Role of the human papillomaviruses in human cancer. *Cancer Res* 51, 5019s-5022s
- Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, Lichtman SM, Gajra A, Bhatia S, Katheria V et al. (2011): Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 29, 3457–3465
- Johansen J, Grau Eriksen J (2016): Trends in cancer of the head and neck in the elderly in Denmark, 1980-2012. *Acta Oncol* 55 Suppl 1, 13–18
- Johnson DE, Burtneess B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR (2020): Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 6, 92
- Kauffmann GW, Moser E, Sauer R, Schneider B: Radiologie (Student Consult), 3., völlig überarb. Aufl; Elsevier, Urban & Fischer, München 2006
- Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE (2010): Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76, S42-9
- Klussmann JP, Gültekin E, Weissenborn SJ, Wieland U, Dries V, Dienes HP, Eckel HE, Pfister HJ, Fuchs PG (2003): Expression of p16 Protein Identifies a Distinct Entity of Tonsillar Carcinomas Associated with Human Papillomavirus. *The American Journal of Pathology* 162, 747–753
- Kreimer AR, Johansson M, Yanik EL, Katki HA, Check DP, Lang Kuhs KA, Willhauck Fleckenstein M, Holzinger D, Hildesheim A, Pfeiffer R et al. (2017): Kinetics of the Human Papillomavirus Type 16 E6 Antibody Response Prior to Oropharyngeal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 109
- Kwok P, Gleich O, Hübner G, Strutz J (2010): Prognostic importance of "clear versus revised margins" in oral and pharyngeal cancer. *Head Neck* 32, 1479–1484
- Leu M, Patzer C, Gühlich M, Possiel J, Pilavakis Y, Schirmer MA, Rieken S, Dröge LH (2021): Postoperative Radiochemotherapy Using Modern Radiotherapy Techniques in Elderly Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: The Challenge of Weighing Up Benefits and Harms of Treatment Modalities in Clinical Practice. *Cancers (Basel)* 13
- Levi F, Pasche C, Lucchini F, Chatenoud L, Jacobs DR, La Vecchia C (2000): Refined and whole grain cereals and the risk of oral, oesophageal and laryngeal cancer. *Eur J Clin Nutr* 54, 487–489

- Marinho Bezerra de Oliveira Moura J, Souza Martins Câmara AC de, Weege Nonaka CF, Pinto LP, Souza LB de (2016): Immunohistochemical comparative analysis of lymphatic vessel density and VEGF-C expression in squamous cell carcinomas of the tongue between young and old patients. *Pathol Res Pract* 212, 1095–1101
- Mashberg A, Samit A (1995): Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin* 45, 328–351
- Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton Lieuw T, Dalby M, Mistry P, Sen M, O'Toole L et al. (2019): Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* 393, 51–60
- Morris LGT, Sikora AG, Hayes RB, Patel SG, Ganly I (2011): Anatomic sites at elevated risk of second primary cancer after an index head and neck cancer. *Cancer Causes Control* 22, 671–679
- Moye VA, Chandramouleeswaran S, Zhao N, Muss HB, Weissler MC, Hayes DN, Zevallos JP (2015): Elderly patients with squamous cell carcinoma of the head and neck and the benefit of multimodality therapy. *Oncologist* 20, 159–165
- Müller von der Grün J, Martin D, Stöver T, Ghanaati S, Rödel C, Balermipas P (2018): Chemoradiotherapy as Definitive Treatment for Elderly Patients with Head and Neck Cancer. *Biomed Res Int* 2018, 3508795
- Münger K, Phelps WC, Bubb V, Howley PM, Schlegel R (1989): The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. *J Virol* 63, 4417–4421
- National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf)
- National Comprehensive Cancer Network: NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers: Version 1.2022 2021
- Noronha V, Joshi A, Patil VM, Agarwal J, Ghosh Laskar S, Budrukkar A, Murthy V, Gupta T, D'Cruz AK, Banavali S et al. (2018): Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Clin Oncol* 36, 1064–1072
- O'Brien CJ, Lauer CS, Fredricks S, Clifford AR, McNeil EB, Bagia JS, Koulmandas C (2003): Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral cavity cancer—but what thickness? *Head Neck* 25, 937–945
- Oreggia F, Stefani E de, Boffetta P, Brennan P, Deneo Pellegrini H, Ronco A (2001): Meat, fat and risk of laryngeal cancer: a case-control study in Uruguay. *Oral Oncology* 37, 141–145

- Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA (1997): Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 47, 5–27
- Pignon JP, Le Maître A, Maillard E, Bourhis J (2009): Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92, 4–14
- Pignon T, Horiot JC, van den Bogaert W, van Glabbeke M, Scalliet P (1996): No age limit for radical radiotherapy in head and neck tumours. *European Journal of Cancer* 32, 2075–2081
- Rades D, Stoehr M, Meyners T, Bohlen G, Nadrowitz R, Dunst J, Schild SE, Wroblewski J, Albers D, Schmidt R et al. (2008): Evaluation of prognostic factors and two radiation techniques in patients treated with surgery followed by radio(chemo)therapy or definitive radio(chemo)therapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Strahlenther Onkol* 184, 198–205
- Rancati T, Schwarz M, Allen AM, Feng F, Popovtzer A, Mittal B, Eisbruch A (2010): Radiation dose-volume effects in the larynx and pharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76, S64–9
- Rettig EM, D'Souza G (2015): Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 24, 379–396
- Riede: Allgemeine und spezielle Pathologie, 5., komplett überarb. Aufl; Thieme, Stuttgart 2004
- Rubin P, Constone LS, Fajardo LF, Phillips TL, Wasserman TH (1995): Overview of late effects normal tissues (LENT) scoring system. *Radiotherapy and Oncology* 35, 9–10
- Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG, Magrin J, Ikeda MK, Kowalski LP (2007): Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer. *Ann Surg Oncol* 14, 1449–1457
- Sarris EG, Harrington KJ, Saif MW, Syrigos KN (2014): Multimodal treatment strategies for elderly patients with head and neck cancer. *Cancer Treat Rev* 40, 465–475
- Sharma A, Mohanti BK, Thakar A, Bahadur S, Bhasker S (2010): Concomitant chemoradiation versus radical radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of oropharynx and nasopharynx using weekly cisplatin: a phase II randomized trial. *Ann Oncol* 21, 2272–2277
- Sharp L, McDevitt J, Carsin AE, Brown C, Comber H (2014): Smoking at diagnosis is an independent prognostic factor for cancer-specific survival in head and neck cancer: findings from a large, population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23, 2579–2590
- Simard EP, Torre LA, Jemal A (2014): International trends in head and neck cancer incidence rates: differences by country, sex and anatomic site. *Oral Oncology* 50, 387–403

- Simon C, Plinkert PK (2008): Multimodale Therapiestrategien bei der Behandlung von Kopf- und Halskarzinomen. *HNO* 56, 575–584
- Singh G, Noronha V, Patil V, Menon N, Joshi A, Prabhash K (2020): Safety and efficacy of concurrent chemoradiotherapy for head-and-neck cancers in older versus younger patients: Post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Cancer Res Stat Treat* 3, 482
- Spiro RH, Guillaumondegui O, Paulino AF, Huvos AG (1999): Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. *Head Neck* 21, 408–413
- Srinivasalu VK, Subramaniam N, Balasubramanian D, Kumar N, Philip A, Susan A, Pushpaja KU, Nair AR, Thankappan K, Jose W et al. (2019): Concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancers in older patients: Outcomes and their determinants. *Indian J Cancer* 56, 261–266
- Stell PM, Bowdler DA (1999): Chirurgie bösartiger und gutartiger Erkrankungen des Hypopharynx. Teil II. *Laryngorhinootologie* 78, OP89-97
- Stevens MH, Gardner JW, Parkin JL, Johnson LP (1983): Head and neck cancer survival and life-style change. *Arch Otolaryngol* 109, 746–749
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (2021): Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71, 209–249
- Szturz P, Vermorken JB (2016): Treatment of Elderly Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Front Oncol* 6, 199
- Szturz P, Wouters K, Kiyota N, Tahara M, Prabhash K, Noronha V, Adelstein D, van Gestel D, Vermorken JB (2019): Low-Dose vs. High-Dose Cisplatin: Lessons Learned From 59 Chemoradiotherapy Trials in Head and Neck Cancer. *Front Oncol* 9, 86
- Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, Negri E, Pasche C, Vaccarella S, Barzan L et al. (2002): Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control* 13, 957–964
- Tomo S, Neto SC, Collado FU, Sundefeld ML, Bernabé DG, Biasoli ÉR, Miyahara GI (2020): Head and neck squamous cell carcinoma in young patients: a 26-year clinicopathologic retrospective study in a Brazilian specialized center. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 25, e416-e424
- Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, Gunderson L, McCormick B, Morris M, Rich T et al. (2000): Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics* 47, 13–47
- van der Veen J, Nuyts S (2017): Can Intensity-Modulated-Radiotherapy Reduce Toxicity in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma? *Cancers (Basel)* 9

- Vorwerk H, Hess CF (2011): Guidelines for delineation of lymphatic clinical target volumes for high conformal radiotherapy: head and neck region. *Radiat Oncol* 6, 97
- Wang X, Bonventre JV, Parrish AR (2014): The aging kidney: increased susceptibility to nephrotoxicity. *Int J Mol Sci* 15, 15358–15376
- Wittekind, C. (Hrsg.) (2017): TNM: Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage; Wiley-VCH, Weinheim 2017
- Wittekindt C, Wagner S, Sharma SJ, Würdemann N, Knuth J, Reder H, Klußmann JP (2018): HPV – Das andere Kopf-Hals-Karzinom. *Laryngorhinootologie* 97, S48-S113
- Wolff: S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mundhoehlenkarzinom/Version\\_3/LL\\_Mundhoehlenkarzinom\\_Langversion\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mundhoehlenkarzinom/Version_3/LL_Mundhoehlenkarzinom_Langversion_3.0.pdf)
- Wolff HA, Bosch J, Jung K, Overbeck T, Hennies S, Matthias C, Hess CF, Roedel RM, Christiansen H (2010): High-grade acute organ toxicity as positive prognostic factor in primary radio(chemo)therapy for locally advanced, inoperable head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 186, 262–268
- Wolff HA, Overbeck T, Roedel RM, Hermann RM, Herrmann MKA, Kertesz T, Vorwerk H, Hille A, Matthias C, Hess CF et al. (2009): Toxicity of daily low dose cisplatin in radiochemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 135, 961–967
- Wong RJ, Keel SB, Glynn RJ, Varvares MA (2000): Histological pattern of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 110, 65–72
- MDApp (2022): Charlson Comorbidity Index (CCI) Calculator. <https://www.mdapp.co/charlson-comorbidity-index-cci-calculator-131/>, abgerufen am: 21.06.2022